



HAL
open science

Dynamique du champ proche plasmonique et génération de dérivés réactifs de l'oxygène par des nanobâtonnets d'or sous irradiation laser ultrabrève

Syrine Gueffrache

► **To cite this version:**

Syrine Gueffrache. Dynamique du champ proche plasmonique et génération de dérivés réactifs de l'oxygène par des nanobâtonnets d'or sous irradiation laser ultrabrève. Optique [physics.optics]. Université Paris-Saclay, 2022. Français. NNT : 2022UPAST072 . tel-03720219

HAL Id: tel-03720219

<https://theses.hal.science/tel-03720219>

Submitted on 11 Jul 2022

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.

Dynamique du champ proche
plasmonique et génération de dérivés
réactifs de l'oxygène par des
nanobâtonnets d'or sous irradiation laser
ultrabrève

*Dynamics of the plasmonic near-field and generation of
reactive oxygen species by gold nanorods under ultrashort
laser irradiation*

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n° 573, interfaces : matériaux, systèmes, usages
(INTERFACES)

Spécialité de doctorat : physique

Graduate School : Sciences de l'ingénierie et des systèmes, Référent :
CentraleSupélec

Thèse préparée dans l'unité de recherche **LuMin** (Université Paris-Saclay,
CentraleSupélec, ENS Paris-Saclay, CNRS), sous la direction de **Bruno
PALPANT**, Professeur des Universités.

Thèse soutenue à Paris-Saclay, le 19 mai 2022, par

Syrine GUEFFRACHE

Composition du jury

Guilhem BOUSQUET

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier,
Université Sorbonne Paris-Nord

Président

Souhir BOUJDAY

Professeure des Universités, Sorbonne Université

Rapporteuse et Examinatrice

Renaud BACHELOT

Professeur des Universités, Université de Techno-
logie de Troyes

Rapporteur et Examineur

Noémi BARROS

Maîtresse de Conférences, Université de Perpi-
gnan Via Domitia

Examinatrice

Bruno PALPANT

Professeur des Universités, CentraleSupélec, Uni-
versité Paris-Saclay

Directeur de thèse

Titre : Dynamique du champ proche plasmonique et génération de dérivés réactifs de l'oxygène par des nanobâtonnets d'or sous irradiation laser ultrabrève

Mots clés : multiphotonique, plasmonique, nanobâtonnets d'or, ultrarapide, photothérapie dynamique, cancer

Résumé : Les nanoparticules d'or sont connues pour leurs propriétés optiques remarquables liées à la résonance plasmon de surface localisée (LSPR pour localized surface plasmon resonance). Elles absorbent alors efficacement le rayonnement incident, le transforment localement en chaleur et amplifient fortement le champ proche électromagnétique. Ces différents phénomènes, associés à la bonne biocompatibilité de l'or, font de ces nanoparticules des objets très convoités pour de nombreuses applications, en particulier dans le domaine biomédical. Les nanobâtonnets d'or ont une place de choix car ils présentent, sous illumination polarisée selon leur grand axe, un mode plasmon intense et spectralement ajustable par l'intermédiaire de leur rapport d'aspect. L'excitation lumineuse de nanoparticules d'or par des impulsions laser ultracourtes induit une cascade d'événements ultrarapides qui peuvent, eux aussi, être exploités. La génération, par absorption multiphotonique, d'un gaz d'électrons chauds modifie de façon transitoire la distribution électronique, dont la dynamique régit celle de la réponse optique. L'excès d'énergie électronique est alors transféré au réseau cristallin en quelques ps : les nanoparticules chauffent, avant de refroidir plus lentement par échange de chaleur avec le milieu hôte. Ces processus peuvent conduire à l'éjection d'électrons vers le milieu extérieur. Leur exploitation à des fins applicatives requiert leur compréhension fondamentale. Dans ce travail, nous nous intéressons principalement aux événements ayant lieu au cours de l'interaction d'une impulsion laser femtoseconde avec des nanobâtonnets d'or, dans différentes configurations. Nous déterminons la dynamique de la section efficace d'absorption et du champ proche optique d'un monomère et de dimères de nanobâtonnets d'or. Nous étudions en particulier l'influence de la distance entre bâtonnets dans le dimère et la présence d'un substrat, ainsi que celle des caractéris-

tiques de l'irradiation (intensité crête, durée d'impulsion). Cette analyse est alors adaptée au cas d'expériences de microscopie de photo-émission électronique (PEEM) où nous déterminons la dynamique du facteur d'exaltation du champ et celle du paramètre de Keldysh, permettant de caractériser la nature du processus de photoémission, ainsi que leurs valeurs effectives pendant le passage de l'impulsion. Ces résultats mettent en évidence l'importance de prendre en compte l'évolution temporelle ultrarapide des propriétés pour une description quantitative des mécanismes impliqués. Par la suite, nous nous penchons sur la génération efficace, par éjection d'électrons et exaltation du champ plasmonique local, de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS, pour reactive oxygen species) par des nanobâtonnets d'or sous irradiation laser impulsionnelle. L'enjeu biomédical de cette étude est important car les ROS sont connus pour avoir un pouvoir délétère sur les cellules ; ils sont pour cela exploités dans la photothérapie dynamique contre le cancer où ils sont habituellement générés par des molécules photosensibilisatrices en présence d'oxygène dissous. A contrario, d'autres développements thérapeutiques basés sur l'utilisation de nanoparticules d'or irradiées requièrent l'absence de toute génération de ROS. Notre étude se penche spécifiquement sur la détection, par emploi de sondes fluorescentes, de la production de l'oxygène singulet et du radical hydroxyle par des nanobâtonnets d'or en solution aqueuse. Nous démontrons, et expliquons par nos calculs en régime transitoire, que l'ajout d'une couche de silice dense à la surface des nanoparticules permet d'inhiber très efficacement la production de ROS. Enfin, nous présentons des expériences préliminaires de photothérapie dynamique utilisant des nanobâtonnets d'or sous impulsion laser ultracourte dans un modèle murin. Ceci nous permet de déterminer les meilleurs paramètres laser pour des applications ultérieures.

Title: Dynamics of the plasmonic near-field and generation of reactive oxygen species by gold nanorods under ultrashort laser irradiation

Keywords: multiphotonic, plasmonic, gold nanorods, ultrafast, photodynamic therapy, cancer

Abstract: Gold nanoparticles are known for their remarkable optical properties related to localized surface plasmon resonance (LSPR). They efficiently absorb incident radiation, transform it locally into heat and strongly amplify the electromagnetic near field. These various phenomena, combined with the good biocompatibility of gold, make these nanoparticles highly desirable for many applications, particularly in the biomedical field. Among the different types of objects accessible by current synthesis methods, nanorods have a place of choice because they present, under illumination polarized along their long axis, an intense plasmon mode, spectrally tunable via their aspect ratio. Beyond their optical properties in the stationary regime, the light excitation of gold nanoparticles by ultrashort laser pulses induces a cascade of ultrafast events that can also be exploited. The generation of a highly energetic electron gas—called "hot electrons"—by multiphoton absorption transiently modifies the electron distribution, the dynamics of which govern the dynamics of the plasmonic response. The excess electron energy is then transferred to the crystal lattice in a few picoseconds: the nanoparticles heat up, before cooling more slowly by heat release to the host medium. During these processes, energy exchanges can lead to the ejection of electrons towards the surrounding medium. The exploitation of these different phenomena for application purposes requires a fundamental understanding of them. In this work, we are mainly interested in the events taking place during the interaction of a femtosecond laser pulse with gold nanorods, in different configurations. After describing the theoretical basis of the optical response of a gold nanorod, in the stationary and transient regimes, as well as the numerical tools allowing us to study it, we analyse the dynamics of the absorption cross section and the optical near field of a monomer and dimers of such nano-

objects. In particular, we study the influence of morphological parameters such as the distance between rods in the dimer and the presence of a substrate, as well as that of the irradiation characteristics (peak intensity, pulse duration). This analysis is then adapted to the case of photo-electron emission microscopy (PEEM) experiments where we determine the dynamics of the field enhancement factor and the Keldysh parameter, allowing to characterise the nature of the photoemission process, as well as their effective values during the pulse passage. These results highlight the importance of taking into account the ultrafast temporal evolution of the properties for a quantitative description of the mechanisms involved. Next, we investigate the effective generation of reactive oxygen species (ROS) by gold nanorods under pulsed laser irradiation, due to electron ejection and local plasmon field exaltation. The biomedical stakes of this study are high because ROS are known to have a deleterious power on cells; they are therefore exploited in photodynamic cancer therapy where they are usually generated by photosensitising molecules in the presence of dissolved oxygen. In contrast, other therapeutic developments based on the use of irradiated gold nanoparticles require the absence of any ROS generation. Our study focuses specifically on the detection of singlet oxygen and hydroxyl radical production by gold nanorods in aqueous solution using fluorescent probes. We demonstrate, and explain by our calculations in the transient regime, that the addition of a dense silica layer on the surface of the nanoparticles allows to inhibit very efficiently the production of ROS. Finally, we present preliminary photodynamic therapy experiments using gold nanorods under ultrashort laser pulses in a mouse model. This allows us to determine the best laser parameters for further in vivo applications.

« Quand on voyage vers un objectif, il est très important de prêter attention au chemin. C'est toujours le chemin qui nous enseigne la meilleure façon d'y parvenir, et il nous enrichit à mesure que nous le parcourons. »

— Paulo Coelho extrait de son livre *Le Pèlerin de Compostelle*.

Remerciements

C'est avec beaucoup d'émotion que j'écris ces quelques mots. Ces dernières années m'ont beaucoup apporté, tant sur le plan professionnel que personnel. En effet, effectuer une thèse m'a appris à être plus patiente, à me battre et à ne surtout pas lâcher. Mener un projet de thèse à bien et à sa fin nécessite plusieurs ingrédients : du travail, du plaisir, de la passion mais aussi un environnement qui se doit d'être propice à l'épanouissement de tout doctorant.

Effectuer mon doctorat à l'Université Paris-Saclay a été pour moi un grand honneur et une grande fierté. Je souhaite remercier tout son personnel, notamment les chercheurs, les professeurs, les doctorants, etc. pour le travail accompli afin de faire de cette université l'une des plus grandes universités dans le monde et l'un des plus grands pôles mondiaux de la recherche. Je pense notamment à mon école doctorale et plus spécialement à Pascale Le Gal et à Suzanne Thuron. Effectuer mon doctorat à CentraleSupélec a été pour moi un grand honneur et une grande fierté. A cet effet, je souhaite remercier tout le personnel de CentraleSupélec. Je souhaite remercier le labex d'excellence NanoSaclay qui m'a financé mon projet. Je pense également à toutes les équipes du projet HEPROS/EMPROS dans lequel s'est inscrit mon projet de thèse : Sylvie Marguet, Khanh-Van DO, Sarra Mitiche, Ludovic Douillard, Christophe Bousquet, Guilhem Bousquet, Robert Pansu, Jeff Audibert. Je vous remercie tous pour le travail effectué ensemble. Nous avons travaillé autour d'un même but avec chacun son expertise et son domaine de compétence. Je souhaite remercier mon directeur de thèse Bruno Palpant pour m'avoir fait confiance et pour m'avoir donné l'opportunité d'accomplir cette thèse. J'ai beaucoup appris à ses côtés. Je veux remercier ensuite, tous les membres du laboratoire LuMIn, pour leur bonne humeur et leur rigueur. Je pense notamment à Sonia, Shikang, Duc-anh, Yifan, Debanuj, Yosra, Fabienne, Fabien, Sébastien, etc. Je souhaite également remercier tous les collègues doctorants et non doctorants : Waren, Emma, Louis, Shenglan, Jiacheng, Yan et tant d'autres pour les bons moments passés ensemble. Je veux également remercier LuMIn de m'avoir fait confiance en me permettant d'être élue comme représentante des doctorants avec Florian au conseil du laboratoire et co-organisatrice des séminaires jeunes avec Mélanie d'abord puis avec Clément. Je veux aussi remercier l'école doctorale INTERFACES de m'avoir permise d'être représentante des doctorants au conseil d'administration de celle-ci. Ces activités et responsabilités annexes m'ont permis d'endosser des responsabilités, de comprendre la structure du doctorat et de surtout être attentive à la voix des autres doctorants. Ceci n'a pas pu se faire sans mes collègues doctorants au conseil de l'école doctorale (Laura, Ismail et Emilien).

Pour finir, je souhaite consacrer quelques lignes à ma famille, à qui je dédie ma thèse. Je souhaite remercier mes très chers parents. Vous vous êtes tant donné pour nous, vos enfants. Je veux également remercier ma soeur Nihel et mon frère jumeau Heykel pour leurs mots réconfortants. Je tiens à remercier mes deux grands-mères paternelle et maternelle, respectivement Zina Gueffrache

et Kaima Berra. Leurs encouragements et leur force a toujours été une source d'inspiration pour moi. Toutes deux m'ont appris à me battre et à ne pas lâcher. Sans leur exemple de femmes fortes, constamment en tête, je ne serais pas là aujourd'hui. « « Moymi », je t'ai perdue au début de ma troisième année, mais sache que tu as été ma principale motivation. » Je souhaite remercier également tout spécialement ma très chère tante Nora Berra que j'ai toujours trouvé dans mes moments les plus difficiles et qui a su me conseiller et me guider. Elle m'a poussé vers le haut et a été un exemple à suivre. Je pense enfin à mon défunt oncle paternel Raouf Gueffrache qu'on a perdu trop tôt et qui a toujours été notre soutien à nous ses neveux. « Je pense beaucoup à toi Roufi et je suis sûre que tu serais fier de moi aujourd'hui.»

Table des matières

Remerciements	4
Introduction	7
1 Nanobâtonnets d'or : propriétés optiques stationnaires et réponse transitoire ultrarapide	13
1.1 Introduction	13
1.2 Structures de bandes électroniques des métaux nobles	14
1.2.1 Schéma énergétique global	14
1.2.2 Les électrons de conduction	15
1.3 Propriétés optiques des métaux nobles	16
1.3.1 Contribution intrabande à la réponse optique : modèle de Drude	17
1.3.2 Contribution interbande à la réponse optique : modèle de Rosei	18
1.3.3 Fonction diélectrique totale	20
1.4 Réponse optique stationnaire des nanoparticules plasmoniques	21
1.4.1 Section efficace d'absorption	21
1.4.2 Exaltation du champ proche optique	25
1.5 Réponse optique transitoire des nanoparticules plasmoniques	27
1.5.1 Régime athermal de la réponse optique transitoire	28
1.5.2 Dynamique de la fonction diélectrique	34
1.6 Calcul numérique de la réponse optique des nanoparticules plasmoniques	36
1.6.1 Aperçu des méthodes de calculs numériques	36
1.6.2 Calcul par la méthode des éléments frontières BEM	37
1.7 Exploitation de la résonance plasmon pour des applications médicales	42
1.7.1 Utilisation d'une irradiation continue	42
1.7.2 Utilisation d'une irradiation impulsionnelle pour la photothérapie dynamique contre le cancer	45
1.8 Conclusion	47
2 Dynamique du champ proche optique	49
2.1 Introduction	49
2.2 Influence de différentes configurations morphologiques sur le comportement optique transitoire	52
2.2.1 AuNR individuel versus dimère de AuNR	52
2.2.2 Influence d'un substrat sur la réponse transitoire d'un monomère et d'un dimère de AuNR	61

2.3	Application pour l'interprétation des expériences PEEM	63
2.3.1	Choix des configurations de calcul	66
2.3.2	Dynamique du facteur d'exaltation du champ proche optique	70
2.3.3	Dynamique du paramètre de Keldysh	76
2.4	Conclusion	81
3	Champ proche optique autour de nanobâtonnets d'or enrobés de silice et génération de ROS	85
3.1	Introduction	85
3.2	Approche expérimentale	88
3.2.1	Protocole expérimental	89
3.2.2	Résultats expérimentaux	91
3.3	Analyse	93
3.3.1	Mécanismes d'émission et de transfert d'électrons	95
3.3.2	Calculs des propriétés optiques transitoires	95
3.3.3	Choix des dimensions	95
3.3.4	Champ proche optique	98
3.4	Conclusion	111
4	Expériences préliminaires de photothérapie dynamique par irradiation laser impulsionnelle de nanobâtonnets d'or dans un modèle murin	115
4.1	Introduction	115
4.2	Ciblage des tumeurs, irradiation laser et détection des ROS <i>in vivo</i>	116
4.2.1	Ciblage des tumeurs par les NP	117
4.2.2	Laser impulsionnel pour la génération des ROS	118
4.2.3	Les ROS dans l'organisme	119
4.3	Approche expérimentale	121
4.3.1	Protocole expérimental	122
4.3.2	Synthèse des nanoparticules d'or	122
4.3.3	Conception du montage d'irradiation	124
4.3.4	Méthodes d'analyse	125
4.4	Choix des conditions expérimentales	126
4.4.1	Paramètres d'irradiation	126
4.4.2	Forme des nanoparticules	128
4.5	Effets <i>in vivo</i> de l'irradiation : investigations préliminaires	129
4.5.1	Résultats	129
4.5.2	Analyse	135
4.6	Conclusion	135
	Conclusion	137
	A Images MEB et MET supplémentaires des AuNR@SiO₂	141
	B Préparation des échantillons	143
	C Mesures de fluorescence du SOSG et de la DHR dans une solution de AuNR@SiO₂ pour une épaisseur de silice de 5,0 nm, comparées au cas de AuNR sans silice	145
	Bibliographie	147

Introduction

L'or a toujours été objet de fascination et d'exploitation dans différentes civilisations. Si nous balayons l'histoire, nous constatons qu'il a toujours été convoité : dynasties pharaoniques égyptiennes, antiquité romaine, empire byzantin... toutes ces périodes témoignent de son importance, et sous différents aspects. Il suffit par exemple de visiter le château de Versailles ou encore le musée du Louvre pour témoigner de la place de l'or dans la cour du royaume de France sous l'ancien régime.

Une petite plongée au IX^e siècle, en Tunisie, nous fournit un bel exemple d'utilisation de l'or nanométrique. A L'âge d'or de la période abbâsside, son architecture a été marquée par des décors lustrés de toute beauté. Il nous suffit d'observer les détails fins d'un carreau de céramique à Sidi Oqba de Kairouan dont la couleur varie avec l'angle d'observation (figure 1). L'or nanométrique a également été utilisé à Rome, au Haut Moyen Âge, entre les IV^e et XII^e siècles. En effet, des études récentes par Verità et Santopadre [1] ont démontré que certaines couleurs dans les mosaïques de cette époque, notamment la célèbre mosaïque de l'abside (IX^e siècle) de l'église Sainte Pudenzienne (en italien : Pudenziana), était dues à la présence de ce métal sous forme de nanoparticules dans le lustre des tesselles. La figure 2 en donne un exemple. Symbole de richesse et de pouvoir, bien



FIG. 1. Lustre polychrome métallique sur les céramiques du mihrâb de la mosquée Sidi Oqba de Kairouan (Tunisie, IX^e siècle). Les couleurs varient d'une palette rouge sang/ocre rouge/blanc crème (à gauche) en réflexion diffuse (observation usuelle) à une palette ocre jaune/vert/bleu en observation par réflexion spéculaire (à droite) [2].

sûr, l'or a également été convoité pour ses effets médicaux. L'exploitation de l'or pour des usages thérapeutiques est notablement présente dans l'histoire. Bonnemain raconte dans son ouvrage « Revue d'histoire de la Pharmacie » que l'utilisation de l'or à des fins de guérison et de soin remonterait à 2500 ans avant J.-C. [3]. Les cultures anciennes, comme en Inde et en Égypte pour

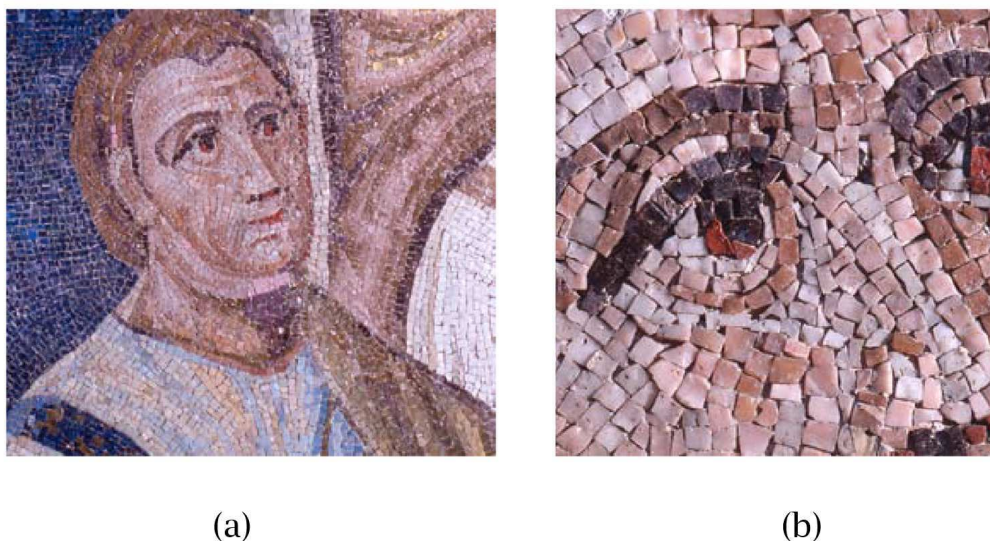


FIG. 2. Mosaïque de la basilique Sainte Pudenzienne (en italien : Pudenziana) à Rome : en (a) le portrait et (b) les détails des yeux [1]. Les tons chair sont dus à la présence en très faible quantité de nanoparticules d'or. La mosaïque date du IX^e siècle (<http://www.stpudenziana.org/storia.php>).

n'en citer que deux, utilisaient l'or en médecine où elles l'associaient à des effets de longévité. En Chine, l'or était utilisé comme agent thérapeutique, et ce, dès 2500 avant J.-C. Néanmoins, son exploitation en ces temps anciens était limitée par manque de connaissances. On attribue à l'alchimiste perse Jâbir ibn Hayyân la production au VIII^e siècle du chlorure d'or par dissolution du métal dans une mixture d'acides nitrique et chlorhydrique (eau régale, ou *aqua regia*), bien que Marcellin Berthelot ait contesté cette paternité. On raconte par ailleurs que l'utilisation de l'or ne s'arrêtait pas à ses effets thérapeutiques. Ainsi, Diane de Poitiers, une des favorites de Henri II, se serait imposée comme élixir de jouvence un traitement journalier par absorption d'une décoction d'or, dont elle a fini par décéder [3]. L'exploitation de l'or à des fins médicales a connu tout de même une « période creuse » où l'on dénombrait de plus en plus de sceptiques. Il aura fallu attendre le début du XIX^e siècle pour qu'il soit reconsidéré, sous forme colloïdale, dans le traitement de certaines pathologies comme la syphilis ou la tuberculose [3].

Un saut dans le temps nous plonge dans notre XXI^e siècle. Grâce au développement des nanosciences et nanotechnologies, le regard porté à l'or a changé : son étude et son utilisation sous forme de nanoparticules ont dès lors pris de l'ampleur. La chimie de synthèse colloïdale permet aujourd'hui, en jouant sur la forme et la taille de ces nano-objets, d'exploiter les effets de confinement des porteurs pour faire naître de nouvelles propriétés, notamment optiques. Au-delà, avec l'avènement des sources lasers subpicosecondes, d'autres phénomènes peuvent être générés dans les nanoparticules d'or sous impulsions lumineuses ultracourtes, élargissant le champ de leur utilisation dans des domaines divers et variés comme la lutte contre le cancer. Pour la plupart des applications biomédicales de la résonance de plasmon localisée, il est important de travailler dans une gamme spectrale permettant la pénétration des photons à travers les tissus, ce qui est le cas dans le proche infrarouge. C'est pour cela que les nanobâtonnets d'or apparaissent comme des objets de choix pour ces développements : leur synthèse est bien maîtrisée et leur principal mode de résonance plasmon, dit longitudinal, peut être accordé dans le spectre via leur rapport d'aspect.

Le cancer est l'une des causes principales de mortalité dans le monde, d'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), avec près de 10 millions de décès en 2020, faisant de la lutte contre

cette maladie une cause internationale. Les origines du cancer sont nombreuses : hygiène de vie non saine, tabagisme ou encore manque d'activité physique. Plusieurs approches thérapeutiques existent pour traiter les personnes atteintes : chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie... Néanmoins, la plupart de ces méthodes souffrent d'un manque de localisation et de ciblage, entraînant des effets secondaires indésirables pour les patients et une perte de chance par déficit d'efficacité. La technique à laquelle nous nous intéresserons dans ce travail de thèse est la photothérapie dynamique.

La photothérapie dynamique est une méthode non invasive de traitement du cancer. Conventiennellement, elle repose sur l'exploitation d'agents photosensibilisateurs (molécules photosensibilisatrices comme l'hématoporphyrine) qui, sous l'effet de la lumière et en présence d'oxygène dissous, libèrent des espèces chimiques toxiques pour les cellules, appelées dérivés réactifs de l'oxygène (ROS pour *reactive oxygen species*). Les ROS regroupent l'oxygène singulet $^1\text{O}_2$ et les radicaux libres : l'anion superoxyde O_2^- , le radical hydroxyle $\bullet\text{OH}$ et les molécules non radicalaires comme le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 . Les molécules photosensibilisatrices sont des éléments centraux de la photothérapie dynamique conventionnelle et leur choix détermine l'efficacité de celle-ci. Elles se doivent d'être biocompatibles et doivent être éliminées du corps après le traitement ou être tout simplement dégradées. Ces deux contraintes sont plutôt validées par les porphyrines (les plus utilisées) mais pas pour les autres types de molécules photosensibilisatrices comme les molécules inorganiques, même si ces dernières arrivent à mieux absorber le rayonnement lumineux. Ainsi, pour ces raisons, des scientifiques se sont penchés sur le développement d'autres agents photosensibilisateurs présentant une bonne biocompatibilité, un bon ciblage tumoral mais une meilleure efficacité pour la production de ROS que les porphyrines. Dans ce contexte, il a été démontré que grâce aux propriétés plasmoniques des nano-objets d'or et à leur fonctionnalisation par des molécules photosensibilisatrices, il était possible d'améliorer la photothérapie dynamique conventionnelle en augmentant le rendement de génération de ROS tout en ciblant le traitement.

D'autres travaux ont démontré la possibilité d'exploiter les propriétés optiques des nanoparticules d'or pour la génération directe des dérivés réactifs de l'oxygène, sans avoir recours à des molécules photosensibilisatrices. Lors de l'excitation résonante de ces nano-objets par des impulsions lumineuses ultracourtes, une cascade d'événements ultrarapides a lieu, certains pouvant être exploités à des fins biologiques et médicales. Tout d'abord, l'excitation résonante des nanoparticules d'or induit la génération d'un gaz d'électrons hautement énergétiques, appelés « électrons chauds » engendrant une modification de la distribution électronique. Ceci impacte alors la réponse optique et rend possible l'émission d'électrons hors du métal vers le milieu hôte. En parallèle, sur une échelle de quelques picosecondes, il se produit un transfert d'énergie vers le réseau cristallin par collisions électron-phonon. On a alors des nanoparticules avec des températures élevées qui vont ensuite se refroidir « lentement » par transfert de chaleur vers le milieu environnant. Si les nanoparticules sont dispersées dans un milieu aqueux, les électrons qu'elles émettent forment un nanoplasma puis des radicaux libres. La génération d'un nanoplasma autour des nanoparticules est aussi réalisable directement dans l'eau par « claquage optique » grâce à l'exaltation plasmonique du champ proche optique. Il est également possible de générer l'oxygène singulet par échange d'énergie de type Dexter entre les électrons excités par plasmon et l'oxygène triplet dissous, au contact du métal. L'oxygène singulet est connu pour avoir aussi un effet délétère sur les cellules.

Le champ proche optique a donc un rôle dans certains des mécanismes conduisant à la génération des dérivés réactifs de l'oxygène par les nanoparticules d'or sous impulsion laser. Ainsi, la bonne compréhension des propriétés du champ proche est nécessaire à l'analyse puis l'optimisation de la génération de ROS. D'une part, la densité photonique locale est amplifiée à la résonance de

plasmon de surface, entraînant une augmentation de la probabilité d'ionisation dans le solvant. D'autre part, la photoémission électronique est favorisée à la résonance par l'absorption intense du rayonnement. La quantité et la dynamique des électrons émis sont donc influencés par l'exaltation du champ proche lors de l'irradiation par des impulsions ultracourtes des nanoparticules d'or.

Plusieurs questions restent encore à élucider concernant la photothérapie dynamique basée sur l'utilisation des seules nanoparticules d'or avant de pouvoir passer à une application à l'humain. Nous devons notamment répondre aux enjeux de toxicité, nous assurer de caractéristiques laser optimales, être capable de générer et quantifier les dérivés réactifs de l'oxygène souhaités, expliquer leurs mécanismes de production. Ma thèse se penche sur la plupart de ces enjeux, centrés sur l'étude de la dynamique du champ proche optique et de la génération de ROS par des nanobâtonnets d'or irradiés par des impulsions laser subpicosecondes. Dans cette perspective, nous avons structuré ce travail de thèse de la façon suivante.

Dans le premier chapitre, nous commencerons par exposer les fondements théoriques des propriétés optiques des métaux nobles et plus précisément de l'or. Nous aborderons les principales contributions électroniques à ces propriétés. Nous passerons par la suite à la description de la réponse optique de nanoparticules d'or en régime stationnaire à travers une description détaillée de la résonance de plasmon de surface localisée. Nous profiterons de cette partie pour introduire la notion de section efficace d'absorption et nous verrons que celle-ci est influencée par plusieurs paramètres comme le milieu environnant la nanoparticule, son rapport d'aspect, etc. Dans la seconde partie de ce chapitre, nous introduirons la dynamique de la réponse optique transitoire où nous décrirons les processus ultrarapides ayant lieu lors d'une excitation femtoseconde de nanoparticules d'or. Puis nous exposerons les différentes méthodes numériques utilisées pour le calcul de la réponse optique et nous décrirons plus en détails celle que nous avons mise en œuvre dans la suite de ce travail. Nous finirons ce premier chapitre par une brève description des différentes applications médicales exploitant la LSPR, en insistant sur la photothérapie dynamique contre le cancer.

Le second chapitre traitera principalement de la dynamique du champ proche optique. Nous explorerons dans un premier temps l'évolution de différentes caractéristiques liées à la résonance plasmon (taux d'occupation électronique, section efficace d'absorption, puissance instantanée absorbée, taux d'émission électronique) dans différentes configurations impliquant un ou deux nanobâtonnets et la présence éventuelle d'un substrat. Puis nous nous intéresserons spécifiquement à la dynamique ultrarapide de la topographie du champ proche autour de ces mêmes systèmes. Nous appliquerons ensuite les mêmes approches pour déterminer les caractéristiques du champ autour de nanoparticules étudiées par ailleurs par microscopie de photoémission électronique (PEEM) au CEA SPEC dans le cadre d'une collaboration autour du projet dans lequel s'insère mon travail de thèse. Nous examinerons en particulier, à travers le facteur d'exaltation et le paramètre de Keldysh caractérisant le régime de photoémission, l'écart entre leurs valeurs évaluées à partir des propriétés stationnaires des nanoparticules et celles obtenues dans notre approche plus rigoureuse, tenant compte de leur dynamique.

Le troisième chapitre est basé sur un travail de collaboration entre deux équipes de notre laboratoire et une équipe du CEA NIMBE, en particulier autour du travail expérimental de Sarra Mitiche, post-doctorante. L'objectif est de mesurer et d'interpréter la production de ROS par des nanobâtonnets d'or « nus » ou recouverts d'une couche de silice, en solution, en fonction de l'intensité des impulsions laser. Ma contribution à cette étude résidera dans l'analyse des résultats à travers la simulation du champ proche plasmonique, qui comme nous l'avons vu plus haut joue

un rôle important dans la génération de ROS. Nous présenterons tout d'abord le principe des mesures, puis leurs résultats. Nous nous pencherons plus spécifiquement sur l'oxygène singulet et le radical hydroxyle, détectés grâce à l'usage de sondes moléculaires fluorescentes. Puis nous passerons aux calculs numériques qui, couplés aux données expérimentales, nous permettront de mettre en évidence la différence de comportement après l'enrobage des nanobâtonnets par la silice. Nous décrirons les conséquences de ces investigations en termes d'utilisation biomédicale.

Notre quatrième et dernier chapitre portera sur des expériences préliminaires de photothérapie dynamique *in vivo* par irradiation laser impulsionnelle de nanobâtonnets d'or dans un modèle murin. Il s'agit de travaux réalisés en collaboration avec d'autres partenaires de notre projet, de l'unité INSERM U_S942 à l'hôpital Avicenne (AP-HP). Ils nous permettront de définir un jeu de paramètres d'irradiation adaptés aux expériences, induisant des effets dans les tumeurs en présence de nanobâtonnets d'or tout en restant sous la limite de phototoxicité pour les tissus sains. Nous évaluerons ensuite différents effets biologiques photo-induits dans les tumeurs irradiées en présence ou non de nanoparticules, et émettrons pour finir quelques hypothèses pour interpréter ces résultats préliminaires.

Chapitre 1

Nanobâtonnets d'or : propriétés optiques stationnaires et réponse transitoire ultrarapide

1.1 Introduction

Avec le développement des nanosciences et des nanotechnologies, il est non seulement possible de réduire le rayon d'action des propriétés des matériaux à une échelle nanométrique, permettant leur intégration dans des circuits photoniques [4, 5] ou leur utilisation dans des applications médicales par exemple [6–9], mais aussi de faire émerger de nouvelles propriétés, liées au confinement des porteurs. C'est ainsi le cas des métaux. Ceux qui nous intéressent sont les métaux nobles : cuivre, argent et or. Les nanoparticules (NP) de métal noble sont capables de se coupler avec le champ lumineux excitateur et de générer des propriétés optiques remarquables grâce à la Résonance de Plasmon de Surface Localisée (LSPR, pour *Localized Surface Plasmon Resonance*). Il s'agit de l'oscillation collective et cohérente des électrons de la bande de conduction d'une nanoparticule métallique sous l'effet d'une onde électromagnétique. Dans le cas des métaux nobles ce phénomène a lieu à une fréquence dans le domaine de l'optique (proche UV - proche IR) [10]. Pour cette fréquence de résonance, le contraste diélectrique entre l'objet métallique et son milieu hôte distord les lignes de champ, avec comme conséquence une absorption efficace du rayonnement par la NP et une amplification du champ électromagnétique dans la NP et à proximité. Lorsque la NP est soumise à une excitation lumineuse impulsionnelle, il s'ensuit une cascade de processus ultrarapides. Ces processus sont responsables de la génération d'électrons hautement énergétiques dans le métal, appelés électrons chauds. La nanostructure absorbe un ou plusieurs photons et génère un plasmon. Un plasmon est une quasi-particule associée à l'oscillation collective des électrons de conduction. Le plasmon est aux oscillations collectives et cohérentes de ces électrons ce qu'un phonon est aux modes de vibrations du réseau cristallin. La cohérence du plasmon dure quelques femtosecondes ($1 \text{ fs} = 10^{-15} \text{ s}$) au bout desquelles il se relaxe soit de façon radiative en émettant un photon, soit de façon non-radiative sous la forme d'excitation de paires électron-trou individuelles. La distribution électronique est alors fortement hors équilibre, phase appelée *régime athermal* dont la durée varie d'une centaine à quelques centaines de femtosecondes. Les collisions entre « porteurs chauds » et les autres électrons non excités permettent alors le retour à l'équilibre

thermodynamique interne du gaz d'électrons [11]. L'acquisition d'énergie cinétique par une fraction d'électrons suite à une absorption multiphotonique peut leur permettre de sortir du métal et donc d'être émis vers le milieu environnant. Puis, avec une dynamique plus lente, l'énergie électronique en excès dans la NP est dissipée vers les modes de vibration du réseau métallique ; la nanoparticule chauffe. La chaleur est ensuite dissipée vers le milieu environnant. Nous nous intéresserons principalement aux événements ayant lieu pendant le passage de l'impulsion laser femtoseconde dans les nanostructures métalliques. La génération des paires électron-trou, celle d'une distribution de porteurs chauds sous irradiation impulsionnelle, ainsi que l'exaltation du champ proche optique font des nanoparticules de métal noble des objets très exploités dans des domaines divers et variés comme le médical et la biologie. Ainsi, la compréhension des bases théoriques de l'interaction d'une onde électromagnétique avec les nanoparticules métalliques est cruciale pour pouvoir passer à leur exploitation concrète. Ceci fera l'objet du premier chapitre.

Dans la première partie, nous commencerons par décrire la structure de bandes électroniques des métaux nobles. Puis, nous passerons aux propriétés optiques des métaux nobles en abordant les principales contributions électroniques à celle-ci : transitions intrabandes (décrites par la théorie classique de Drude) et transitions interbandes (décrites par le modèle de Rosei). Nous passerons par la suite à la description de la réponse optique stationnaire des nanoparticules de métaux nobles. Nous présenterons plus en détails la LSPR et nous introduirons la notion de section efficace d'absorption qui est grandement influencée par ce phénomène de résonance. Nous verrons aussi les principaux facteurs dont elle dépend. Nous décrirons ensuite la réponse optique transitoire des nanoparticules plasmoniques. Dans cette partie, nous examinerons plus en détails l'ensemble des processus ultrarapides induits par l'excitation plasmonique, et plus précisément dans le régime athermal. Nous profiterons de cette partie pour introduire le travail de Brown *et al.* [12] que nous avons intégré dans notre modèle de calcul de la réponse optique ultrarapide [13]. Nous optimiserons de ce fait ce modèle. Dans la partie suivante, nous décrirons les principales méthodes numériques employées pour calculer la réponse optique en régimes stationnaire et transitoire. Nous parlerons plus spécifiquement de la Méthode des Éléments Frontières (BEM) qui sera la méthode utilisée dans notre approche numérique. Nous finirons ce premier chapitre en exposant les principales applications médicales employant la LSPR et plus précisément la photothérapie dynamique contre le cancer qui est la base de mon projet de thèse.

1.2 Structures de bandes électroniques des métaux nobles

1.2.1 Schéma énergétique global

L'or Au, l'argent Ag et le cuivre Cu présentent 5 niveaux à quelques eV sous le niveau de Fermi, issus des orbitales atomiques d , formant la bande d complètement remplie, et une bande dite sp partiellement remplie, issue de l'hybridation d'orbitales atomiques s et p . La bande entièrement vacante située au-dessus de la bande de conduction sera appelée s ; elle interviendra dans nos calculs. La bande d est la bande de valence et la bande sp celle de conduction (figure 1.1). Les métaux nobles en conditions normales de pression et température sont organisés dans une structure cristalline cubiques à faces centrées (cfc). La structure atomique de ces trois métaux, le paramètre de maille du réseau cristallin \tilde{a} , l'énergie de Fermi E_F et la température de Fermi T_F ($T_F = E_F/k_B$ où k_B est la constante de Boltzmann) sont donnés dans le tableau 1.1. L'or est le métal noble le plus stable. Il est de ce fait utilisé dans plusieurs domaines dont des applications biomédicales et biologiques. Notre étude portera uniquement sur l'or et nous nous intéresserons à ses propriétés

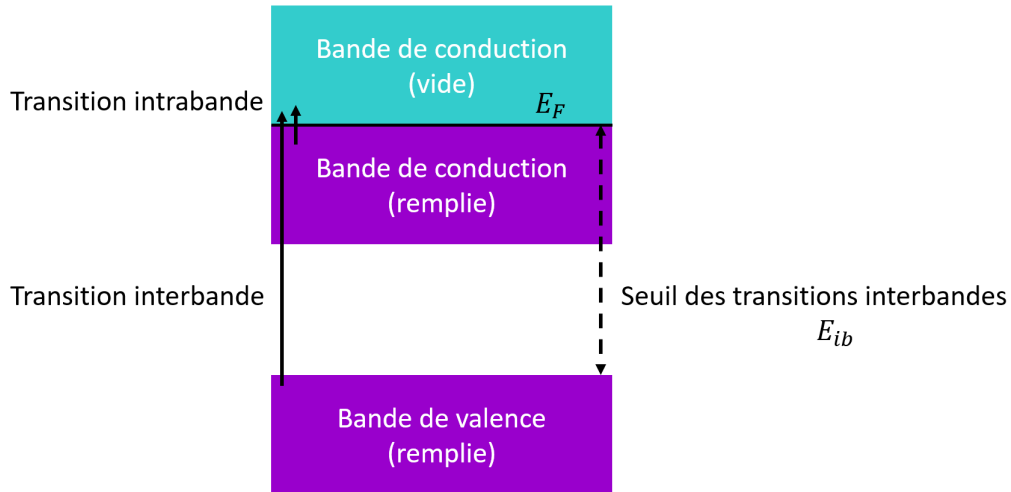


FIG. 1.1. Représentation schématisée simplifiée des transitions électroniques dans les métaux autour du niveau de Fermi.

optiques dans le domaine spectral s'étendant du visible au proche infrarouge, *i.e.*, pour des énergies de photons de 1,0 eV à 3,5 eV. Ces énergies de photons sont beaucoup trop faibles pour engendrer des transitions électroniques depuis les bandes se trouvant en-dessous des bandes *d*. Ainsi, nous ne considérerons que les bandes de valence *d* et les bandes *s* et *p* dans cette étude, compatibles avec des transitions dans notre domaine spectral d'intérêt.

Métal	Structure atomique	\tilde{a} (Å)	E_F (eV)	T_F (K)
Cu	[Ar]3d ¹⁰ 4s ¹	3,61	4,67	54400
Ag	[Kr]4d ¹⁰ 5s ¹	4,08	5,49	63800
Au	[Xe]4f ¹⁰ 5d ¹⁰ 6s ¹	4,07	5,53	64200

TAB. 1.1. Structure atomique, paramètre de maille du réseau \tilde{a} , énergie de Fermi E_F et température de Fermi T_F du cuivre, de l'argent et de l'or [14–16]

1.2.2 Les électrons de conduction

Les électrons de conduction sont délocalisés dans tout le réseau cristallin. La surface de Fermi des métaux nobles [17] révèle une forme quasi-sphérique sauf aux points de symétries L et X à cause du potentiel ionique (le cas parfaitement sphérique correspond à un gaz d'électrons libres). Ainsi, les électrons de conduction peuvent être assimilés à un gaz d'électrons quasi-libres. Ceci fait des métaux nobles des métaux de hautes conductivités thermique et électrique. La relation de dispersion des électrons de conduction est donc quasi-parabolique, donnée par :

$$E(\mathbf{k}) = \frac{\hbar^2 \mathbf{k}^2}{2m^*} \quad (1.1)$$

où $E(\mathbf{k})$ et \mathbf{k} sont l'énergie et le vecteur d'onde de l'électron et \hbar est la constante de Planck réduite. m^* est la masse effective des électrons de conduction. Pour l'or, celle-ci est approximativement égale à la masse réelle m de l'électron. Aussi, l'emploi de m^* permet d'avoir la densité d'états

électroniques $\rho(E)$. Elle est assimilée à celle d'un gaz d'électrons libres de masse m^* :

$$\rho(E) = \frac{1}{2\pi^2} \left(\frac{2m^*}{\hbar^2} \right)^{3/2} \sqrt{E} \approx \frac{1}{2\pi^2} \left(\frac{2m}{\hbar^2} \right)^{3/2} \sqrt{E}. \quad (1.2)$$

$f(E)$ est le taux d'occupation de l'état d'énergie E , appelé aussi fonction de distribution électronique. Pour une température électronique T_e bien définie, comme nous le verrons plus tard, $f(E)$ obéit à la statistique de Fermi-Dirac :

$$f(E) = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{E - \mu(T_e)}{k_B T_e}\right)}, \quad (1.3)$$

où k_B est la constante de Boltzmann et $\mu(T_e)$ est le potentiel chimique assimilé à E_F pour $T_e \ll T_F$. L'équation 1.3 devient alors :

$$f(E) = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{E - E_F}{k_B T_e}\right)}. \quad (1.4)$$

Ainsi, plusieurs propriétés thermodynamiques associées au gaz d'électrons dépendent de la température électronique T_e comme la constante de couplage électron-phonon G et la capacité calorifique électronique C_e . Nous parlerons plus en détails de ces deux grandeurs dans la suite du chapitre.

1.3 Propriétés optiques des métaux nobles

La réponse optique des métaux nobles est traduite par sa fonction diélectrique $\epsilon(\omega)$ complexe dépendant de la fréquence ω de l'excitation extérieure [18]. La fonction diélectrique relie le déplacement électrique \mathbf{D} et le champ électrique \mathbf{E} . Cette relation est valable pour un milieu linéaire, homogène et isotrope :

$$\mathbf{D}(\omega) = \epsilon_0 \epsilon(\omega) \mathbf{E}(\omega) = \epsilon_0 [1 + \chi(\omega)] \mathbf{E}(\omega) \quad (1.5)$$

où ϵ_0 est la permittivité du vide et χ est la susceptibilité du milieu. La fonction diélectrique ϵ est une fonction complexe et s'écrit, donc, sous la forme :

$$\epsilon(\omega) = \epsilon_1(\omega) + i\epsilon_2(\omega) \quad (1.6)$$

où ϵ_1 et ϵ_2 sont les parties réelle et imaginaire, respectivement. Ces deux contributions sont reliées à travers les relations de Kramers-Kronig :

$$\begin{aligned} \epsilon_1(\omega) &= 1 + \frac{1}{\pi} VP \int_{-\infty}^{\infty} \frac{\epsilon_2(\omega')}{\omega' - \omega} d\omega' \\ \epsilon_2(\omega) &= \frac{-1}{\pi} VP \int_{-\infty}^{\infty} \frac{\epsilon_1(\omega')}{\omega' - \omega} d\omega', \end{aligned} \quad (1.7)$$

où VP dénote la valeur principale de Cauchy.

La réponse optique des métaux, et plus précisément celles des métaux nobles, reflète la contribution des transitions électroniques au sein de la bande de conduction (transitions intrabandes) et des transitions entre la bande de valence et la bande de conduction (transitions interbandes)

(voir figure 1.1). En supposant que ces deux contributions sont indépendantes, les susceptibilités correspondantes s'ajoutent :

$$\epsilon = 1 + \chi^D + \chi^{ib} = \epsilon^{ib} + \chi^D \quad (1.8)$$

où ϵ^{ib} est la fonction diélectrique interbande et $\chi^D(\omega)$ est la susceptibilité de Drude-Sommerfeld (contribution intrabande).

1.3.1 Contribution intrabande à la réponse optique : modèle de Drude

Les électrons de la bande de conduction étant des électrons quasi-libres dans les métaux nobles, leurs propriétés peuvent être étudiées via le modèle classique de Drude-Sommerfeld. Dans ce modèle, les électrons sont quasi-indépendants, de masse effective m^* et de charge $-e$. Leur réponse à un champ électrique extérieur $\mathbf{E}(t)$ est décrite via l'équation du mouvement suivante :

$$m^* \ddot{\mathbf{r}} = -m^* \Gamma \dot{\mathbf{r}} - e \mathbf{E}(t) \quad (1.9)$$

où Γ est la constante de diffusion phénoménologique et \mathbf{r} le vecteur déplacement relatif des électrons. Le déplacement des électrons crée un moment dipolaire $\mathbf{p} = -e\mathbf{r}$ relié à la polarisation mésoscopique du milieu $\mathbf{P} = n_e \mathbf{p} = \epsilon_0 \chi^D(\omega) \mathbf{E}$, n_e étant la densité électronique.

La fonction diélectrique de Drude χ^{Drude} s'écrit alors

$$\epsilon^D = 1 + \chi^D = 1 - \frac{\omega_p^2}{\omega(\omega + i\Gamma)} \quad (1.10)$$

où $\omega_p = \sqrt{\frac{n_e e^2}{\epsilon_0 m^*}}$ est la fréquence plasma. Les parties réelle ϵ_1^{Drude} et imaginaire ϵ_2^{Drude} s'écrivent :

$$\begin{aligned} \epsilon_1^D &= 1 - \frac{\omega_p^2}{\omega^2 + \Gamma^2} \\ \epsilon_2^D &= \frac{\omega_p^2 \Gamma}{\omega^2 + \Gamma^2}. \end{aligned} \quad (1.11)$$

La détermination de la contribution intrabande à la réponse optique des métaux nobles repose sur la détermination de la constante de diffusion Γ et de ω_p . Γ est la somme de deux contributions majoritaires, la diffusion électron-électron (Γ_{e-e}) et la diffusion électron-phonon (Γ_{e-ph}) :

$$\Gamma(\omega, T_e, T_l) = \Gamma_{e-e}(\omega, T_e) + \Gamma_{e-ph}(\omega, T_e, T_l) \quad (1.12)$$

où T_e et T_l sont les températures du gaz électronique et du réseau ionique cristallin, respectivement. En supposant que les électrons sont quasi-libres (relation de dispersion parabolique) et en supposant que les énergies de phonons sont négligeables devant celles des photons, la contribution Γ_{e-ph} à la constante de diffusion totale s'écrit d'après Tsai *et al.* [19] et en appliquant la règle d'or de Fermi au deuxième ordre [14] :

$$\Gamma_{e-ph}(\omega, T_e, T_l) = \frac{G_{e-ph}}{\hbar\omega} \int_0^\infty \sqrt{E(E + \hbar\omega)} f(E) [1 - f(E + \hbar\omega)] dE \quad (1.13)$$

où G_{e-ph} est un paramètre de couplage électron-phonon dépendant de la température du réseau T_l (à ne pas confondre avec la constante de couplage électron-phonon que nous verrons plus loin) [15]. Pour une température T_e donnée, soit pour un gaz d'électrons thermalisé, le terme de diffusion électron-électron Γ_{e-e} , calculé par Gurzhi suivant la théorie de Landau des liquides de Fermi, est

donné par [20] :

$$\Gamma_{e-e} = \frac{\omega^2}{4\pi^2\omega_p} \left[1 + \left(\frac{2\pi k_B T_e}{\hbar\omega} \right)^2 \right] \quad (1.14)$$

où $\hbar\omega$ est l'énergie de photon absorbée. Pour des fréquences optiques et pour des températures électroniques pas trop élevées $\hbar\omega \gg k_B T_e$, le second terme de l'équation 1.14 devient négligeable entraînant une faible dépendance de Γ_{e-e} avec T_e .

1.3.2 Contribution interbande à la réponse optique : modèle de Rosei

La réponse optique de l'or est également régie par les transitions électroniques interbandes. La contribution interbande à la réponse optique d'un métal noble se caractérise par la fonction diélectrique interbande ϵ^{ib} . Les transitions électroniques interbandes ont lieu lorsque l'énergie de photon est supérieure à l'énergie seuil E_{ib} comme indiqué sur la figure 1.1. E_{ib} est définie comme étant la différence d'énergie minimale entre le haut de la bande d (bande de valence) et le premier niveau électronique vide de la bande de conduction sp (pour une transition électronique verticale directe). Une absorption de photon d'énergie $\hbar\omega \geq E_{ib}$ autorise une transition électronique de la bande d vers la bande la bande de conduction (figure 1.2). La figure 1.2 présente la structure de bandes de l'or. Afin de garder les mêmes notations que celles de Rosei *et al.*, reprises dans le travail de Stoll, je décide d'appeler d le plus haut niveau constituant la bande de valence, p la bande de conduction et s celle située juste au-dessus. L'intervalle en énergie est minimal près des points X et L de la zone de Brillouin où il prend les valeurs 1,8 eV et 2,4 eV, respectivement. Nous considérons les transitions électroniques autour de ces deux points. En effet, dans la zone spectrale considérée (proche UV-proche IR), les principales contributions électroniques interbandes proviennent essentiellement des points L et X. Les transitions au voisinage du point L présentent néanmoins une plus grande force d'oscillateur. De plus, leur contribution domine la réponse optique transitoire ultrarapide, ce qui explique qu'elles ont initialement été les seules considérées pour le calcul de cette dernière [13]. Néanmoins, la contribution des transitions autour du point X n'est pas négligeable et nous l'intégrerons dans nos calculs.

La détermination de la contribution des transitions électroniques interbandes à ϵ repose sur une approche purement quantique. Ainsi, on utilise la théorie de Lindhard présentée par exemple dans le travail de Y. Guillet [14]. La structure de bandes électroniques de l'or est donnée sur la figure 1.2. Les transitions électroniques autour des points L et X ont lieu dans les zones représentées par les rectangles rouges sur la figure. On modélise la structure de bandes en utilisant le modèle de Rosei où les bandes électroniques sont considérées paraboliques dans chaque direction (Λ , Q, Δ , Z sur la figure 1.2) [21]. La courbure des bandes paraboliques est décrite par l'approximation de la masse effective (figure 1.2). La figure 1.3 présente la structure de bandes électroniques aux points à haute symétrie de la première zone de Brillouin associées aux rectangles sur la figure 1.2 : les points L et X. On définit, au point L, $\hbar\omega_0$ l'énergie séparant les bandes p et d , $\hbar\omega_f$ celle entre la bande p et le niveau de Fermi E_F , et $\hbar\omega_g$ celle entre E_F et s . Au point X, $\hbar\omega_f$ et $\hbar\omega_g$ correspondent aux intervalles entre la bande d et E_F et la bande p et E_F , respectivement. Les valeurs associées à la structure de bandes électroniques considérées dans ce travail, et adaptées à partir de calculs théoriques et de résultats expérimentaux, reposent sur le travail des références [15, 16, 22].

La densité d'état jointe (JDOS) est donnée par :

$$J_{i \rightarrow f}(\hbar\omega) = \int_{E_i}^{E_f} D_{i \rightarrow f}(E, \hbar\omega) [1 - f(E)] dE \quad (1.15)$$

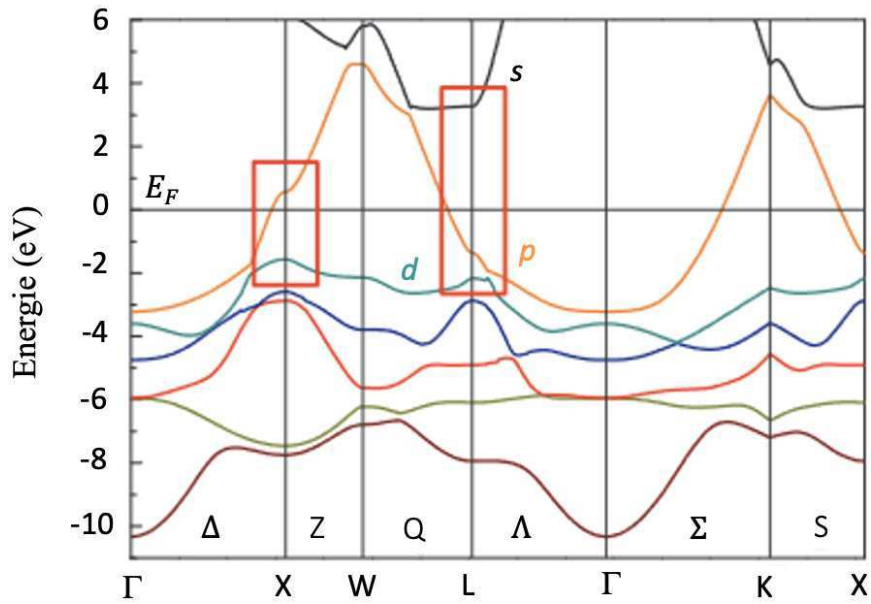


FIG. 1.2. Structure de bandes de Au. La ligne horizontale fait référence à l'énergie de Fermi (E_F). Les transitions électroniques interbandes près du seuil ont lieu dans les zones représentées par les rectangles rouges, autour des points L et X : entre les bandes d et p ($d \rightarrow p$) et les bandes p et s ($p \rightarrow s$) au point L, et entre les bandes d et p ($d \rightarrow p$) au point X. Les bandes dites d , p et s sont représentées par les couleurs verte, orange et noire, respectivement. La figure est issue de [16, 22].

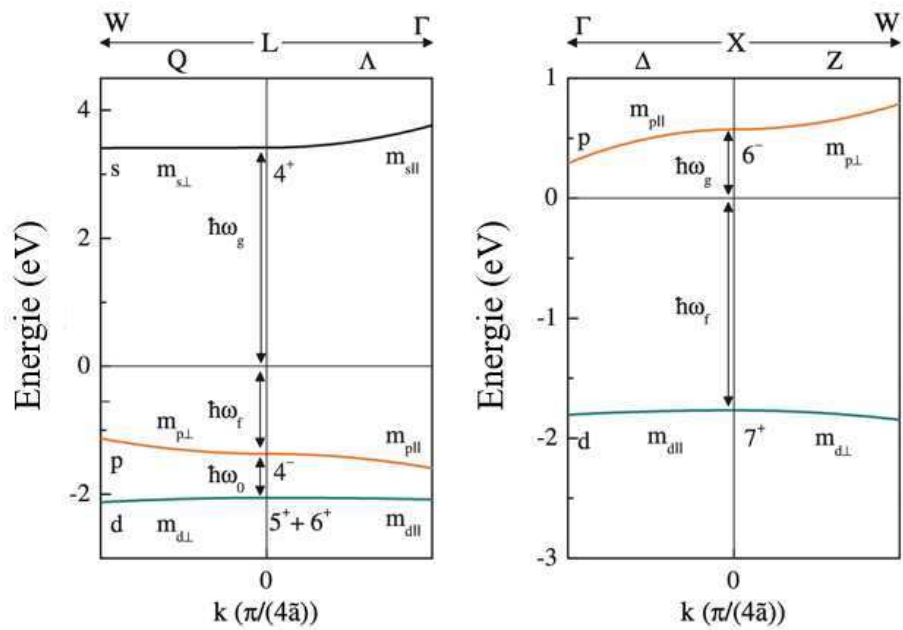


FIG. 1.3. Structure de bandes électroniques au niveau des points à haute symétrie de la zone de Brillouin L et X [16].

où $D_{i-f}(E, \hbar\omega)$ est la distribution en énergie de la densité d'états (EDJDOS), caractérisant la probabilité de transition d'un état initial i d'énergie E vers un état final f d'énergie $E + \hbar\omega$. L'équation 1.15 devient :

$$\begin{aligned} J_{d \rightarrow p}(\hbar\omega) &= \int_{-\infty}^{E_{max}} D_{d \rightarrow p}(E, \hbar\omega)[1 - f(E)]dE \\ J_{p \rightarrow s}(\hbar\omega) &= \int_{E_{min}}^{\infty} D_{p \rightarrow s}(E, \hbar\omega)f(E)dE . \end{aligned} \quad (1.16)$$

Les bornes d'intégration des équations 1.16 dont les énergies sont données sur la figure 1.3 sont :

$$\begin{aligned} E_{max} &= E_F - \hbar\omega_f + \begin{cases} \frac{m_{d\parallel}}{m_{d\parallel} - m_{p\parallel}}(\hbar\omega - \hbar\omega_0) & \text{si } \hbar\omega \leq \hbar\omega_0 \\ \frac{m_{d\perp}}{m_{d\perp} + m_{p\perp}}(\hbar\omega - \hbar\omega_0) & \text{si } \hbar\omega \geq \hbar\omega_0 \end{cases} \\ E_{min} &= E_F - \hbar\omega_f + \begin{cases} \frac{m_{s\perp}}{m_{s\perp} - m_{p\perp}}(\hbar\omega_g + \hbar\omega_f - \hbar\omega) & \text{si } \hbar\omega \leq \hbar\omega_g + \hbar\omega_f \\ \frac{m_{s\parallel}}{m_{s\parallel} + m_{p\parallel}}(\hbar\omega_g + \hbar\omega_f - \hbar\omega) & \text{si } \hbar\omega \geq \hbar\omega_g + \hbar\omega_f \end{cases} \end{aligned} \quad (1.17)$$

et $D_{i-f}(E, \hbar\omega)$ est définie par :

$$\begin{aligned} D_{d \rightarrow p}(E, \hbar\omega) &= \frac{F_{d \rightarrow p}}{16 \pi^2 \hbar^3} \left[\frac{\hbar\omega - \hbar\omega_0 - \hbar\omega_f - (E - E_F)}{m_{p\perp}} - \frac{(E - E_F) + \hbar\omega_f}{m_{d\perp}} \right]^{-1/2} \\ D_{p \rightarrow s}(E, \hbar\omega) &= \frac{F_{p \rightarrow s}}{16 \pi^2 \hbar^3} \left[\frac{(E - E_F) + \hbar\omega + (\hbar\omega_g)}{m_{p\perp}} - \frac{(E - E_F) + \hbar\omega_f}{m_{s\perp}} \right]^{-1/2} \end{aligned} \quad (1.18)$$

où $F_{i \rightarrow f}$ est un facteur géométrique donné par :

$$F_{i \rightarrow f} = \sqrt{\frac{m_{i\parallel} m_{f\perp} m_{i\perp} m_{f\parallel}}{m_{i\parallel} m_{f\perp} + m_{i\perp} m_{f\parallel}}} . \quad (1.19)$$

On applique la théorie de Lindhard pour la fonction diélectrique aux points L et X. La partie imaginaire de la contribution interbande ε_2^{ib} s'écrit [13, 14] :

$$\varepsilon_2^{ib}(\hbar\omega) \propto \frac{1}{\omega^2} |M^{i \rightarrow f}|^2 J_{i \rightarrow f}(\hbar\omega) , \quad (1.20)$$

où $|M^{i \rightarrow f}|^2$ est l'élément de matrice des transitions de l'état initial i vers l'état final f autour du point L ou X.

1.3.3 Fonction diélectrique totale

La fonction diélectrique totale est la somme des contributions intrabande et interbande. Les figures 1.4 et 1.5 représentent la partie imaginaire (a) et la partie réelle (b) de la fonction diélectrique calculées via notre modèle et les valeurs expérimentales de Thève [23], compilées dans le livre de Palik, [24] et celles de Johnson et Christy [25], respectivement. Pour les deux figures, nous représentons les différentes contributions à ϵ (transitions interbandes aux points L et X ainsi que la susceptibilité χ^{Drude}). La contribution à la réponse optique interbande au point X est moins importante à partir de sin 2,5 eV que celle issue du point L car sa force d'oscillateur est plus faible. Le seuil des transitions interbandes au point L vaut $E_{ib} \approx 2,4$ eV et 3,4 eV pour les transitions $d \rightarrow p$ et $p \rightarrow s$ au point L, respectivement. Pour le point X, nous considérons les transitions $d \rightarrow p$ dont le seuil interbande vaut $E_{ib} \approx 1,9$ eV pour Palik et $E_{ib} \approx 1,8$ eV pour Johnson et Christy. Nous constatons sur les figures 1.4 et 1.5 l'apparition d'un point critique (singularité de Van Hove

[26]) vers 2,4 eV pour les transitions au point X pour $\text{Im}(\epsilon)$ [27]. Nous constatons que pour les deux transitions au point L ($d \rightarrow p$ et $p \rightarrow s$), il n'apparaît pas de point critique dans le domaine d'énergie que nous considérons. Néanmoins, nous verrons qu'elles apparaissent lors du calcul en dynamique dans la section 1.5.2.

Dans ce travail, nous utiliserons soit les données de Thèye (Palik), soit celles de Johnson et Christy, pour calculer la réponse optique de nos nanoparticules d'or.

1.4 Réponse optique stationnaire des nanoparticules plasmoniques

Pour des particules métalliques dont les dimensions sont très inférieures à la longueur d'onde de la lumière incidente, les électrons de la bande de conduction oscillent tous avec la même phase par rapport à celle du champ incident. Les particules sont alors polarisées, induisant des charges surfaciques opposées de part et d'autre de leur surface. La figure 1.6a est une représentation schématique du mouvement des électrons de conduction dans le cas d'une NP sphérique et dans le cas d'un bâtonnet. Cette oscillation polarisante va créer à son tour un champ électrique induit opposé au champ électrique incident et entraînant une force de rappel. Ainsi, la NP se comporte comme un oscillateur résonnant forcé caractérisé par une pulsation de résonance ω_{RPS} . Dans le cas d'un nanobâtonnet, selon la direction de polarisation du champ incident, les excitations transverse et longitudinale créent des forces de rappel distinctes et donc deux modes de résonance d'énergies différentes (figure 1.6b). Si le bâtonnet est orienté parallèlement à la polarisation linéaire du champ, c'est l'excitation d'électrons parallèle au grand axe de la NP qui est générée. C'est ce que nous appelons résonance longitudinale (LgSPR). *A contrario*, si le bâtonnet est orienté perpendiculairement à la polarisation de l'onde incidente, on génère l'oscillation transverse des électrons et la résonance est alors dite transverse (TrSPR). La LSRP domine la réponse optique des NPs, et tout particulièrement leur capacité à absorber le rayonnement et le champ proche optique à leur voisinage.

Dans tout mon travail de thèse, je ne m'intéresserai qu'à des nanobâtonnets d'or excités à leur résonance plasmon longitudinale. Nous commençons dans la partie qui suit par introduire la section efficace d'absorption et examiner les principaux paramètres dont elle dépend. Puis nous parlerons de l'exaltation du champ proche optique.

1.4.1 Section efficace d'absorption

La section efficace d'absorption σ_{abs} caractérise l'absorption de l'énergie incidente par l'objet étudié. Elle dépend de plusieurs facteurs comme la polarisation du champ, l'environnement de la nanoparticule, sa taille et sa forme.

- **Dépendance vis-à-vis de l'environnement.**

La figure 1.7 représente le spectre d'absorption d'un nanobâtonnet d'or de 12 nm de diamètre et 80 nm de longueur en polarisation longitudinale. Pour mettre en évidence l'influence du milieu environnant sur la position de la LSPR, j'ai fait varier la nature du milieu environnant la NP : eau (indice de réfraction $n_{eau} = 1.33$) et vide (indice de réfraction $n_{vide} = 1$). Le changement

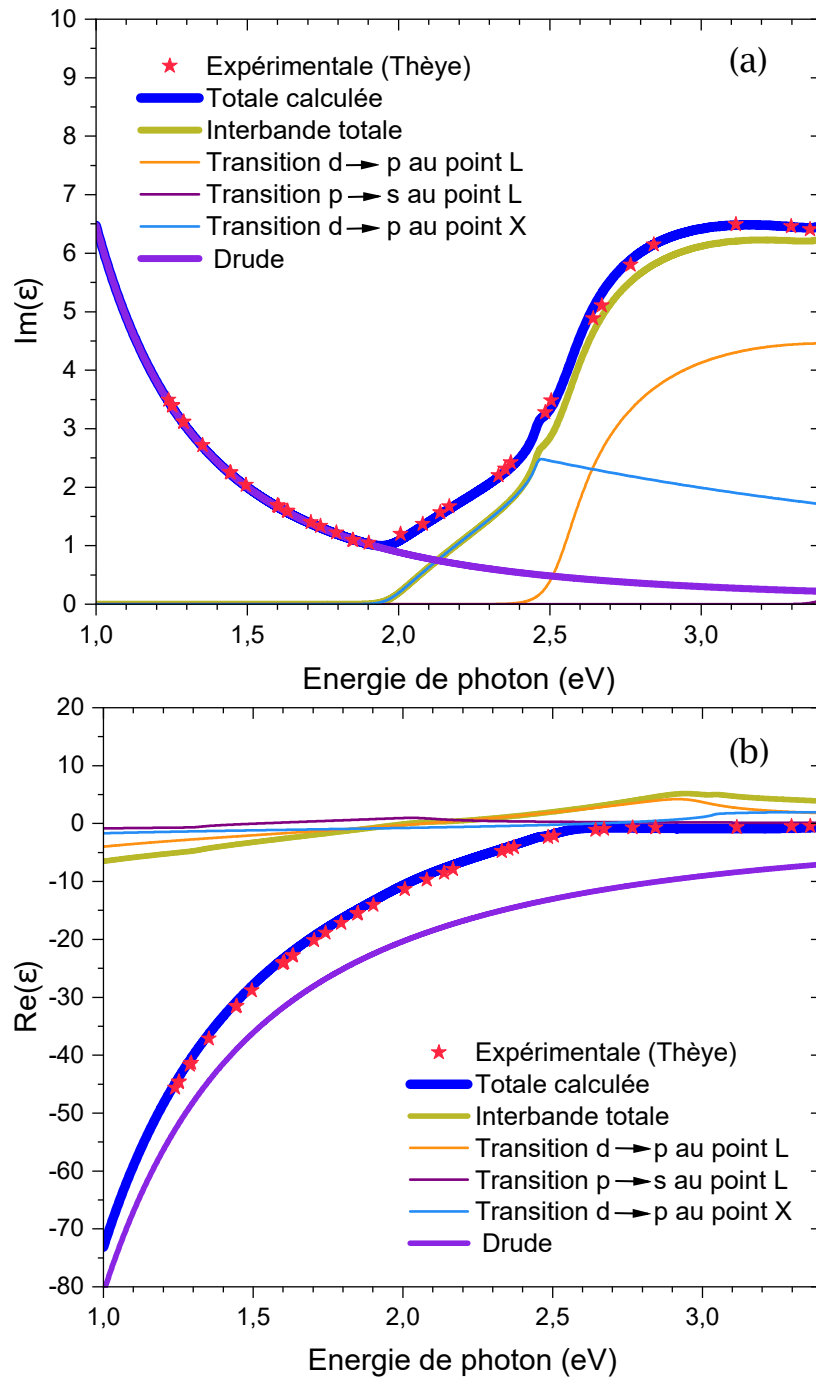


FIG. 1.4. Comparaison entre la fonction diélectrique de l'or calculée et la fonction diélectrique expérimentale de Thèye [23] reportée dans l'ouvrage de compilation de Palik [24]. (a) La partie imaginaire de la fonction diélectrique totale est comparée aux données expérimentales (étoiles). Les contributions des différentes transitions électroniques interbandes sont représentées ainsi que la susceptibilité de Drude. (b) Partie réelle de la fonction diélectrique obtenue par la relation de Kramers-Kronig (équation 1.7).

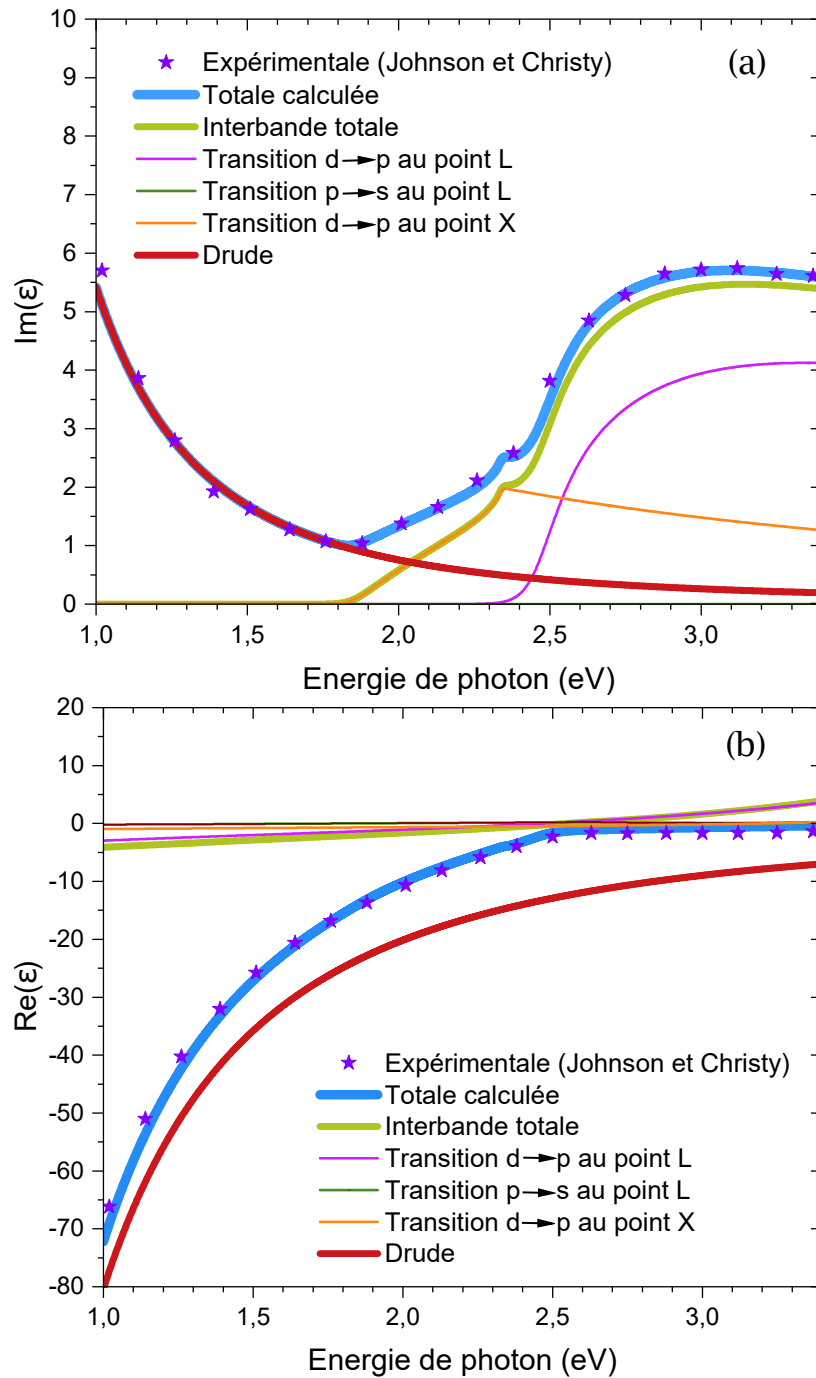
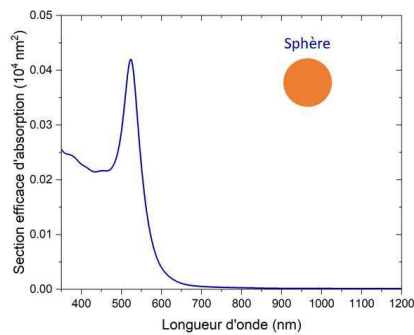
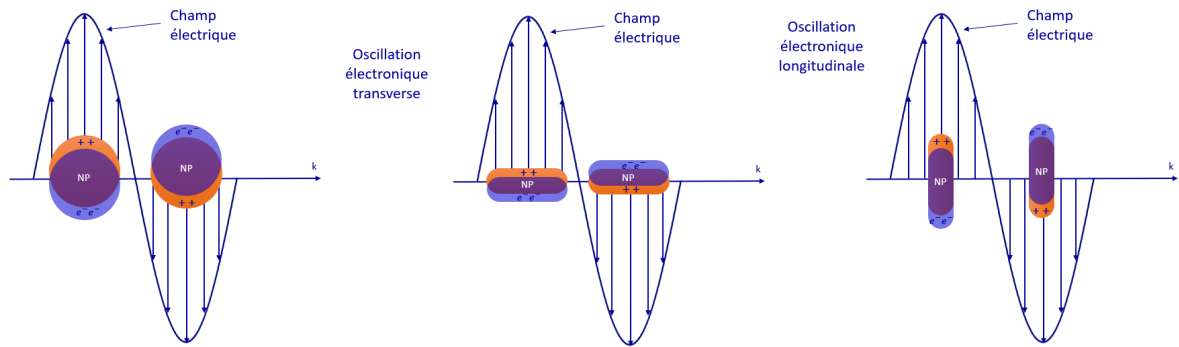


FIG. 1.5. Comparaison entre la fonction diélectrique de l'or calculée et la fonction diélectrique expérimentale de Johnson et Christy [25]. (a) La partie imaginaire de la fonction diélectrique totale est comparée aux données expérimentales (étoiles). Les contributions des différentes transitions électroniques interbandes sont représentées ainsi que la susceptibilité de Drude. (b) Partie réelle de la fonction diélectrique obtenue par la relation de Kramers-Kronig (équation 1.7).

(a)



(b)

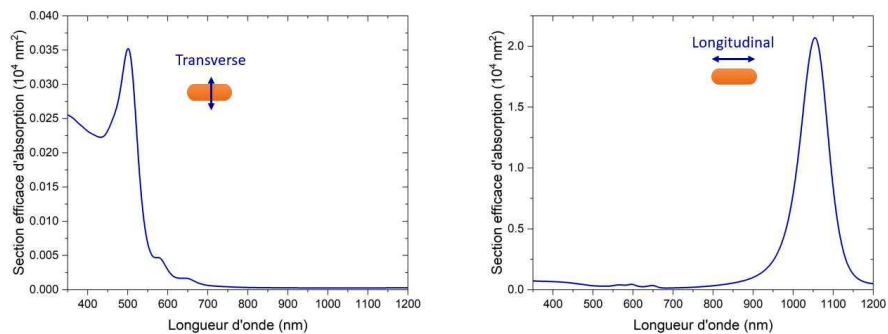


FIG. 1.6. (a) Représentation schématique du déplacement des électrons de conduction induit par l'application d'une onde électromagnétique dans le cas d'une nanoparticule sphérique (20 nm de diamètre dans l'eau) et d'une nanoparticule en forme de bâtonnet (12 nm de diamètre x 80 nm de longueur dans l'eau). (b) Spectre d'absorption de la sphère (en haut) et du bâtonnet excité en polarisations transverse et longitudinale (en bas). Les sections efficaces d'absorption sont calculées par la BEM en tenant compte des effets de retard (voir § 1.6).

d'environnement de la NP décale la LSPR de $\lambda = 827$ nm (vide) à $\lambda = 1054$ nm (eau) avec un élargissement de la bande spectrale et une légère diminution du pic LSPR. Les sections efficaces d'absorption sont calculées par la BEM en tenant compte des effets de retard [28]. Nous aborderons cette méthode de calcul un peu plus en détails dans la section 1.6.

- **Influence du rapport d'aspect.** J'examine à présent l'influence du rapport d'aspect (RA) des nanobâtonnets (longueur/diamètre) sur les caractéristiques de la LSPR longitudinale. Pour cela, je fais varier la longueur du bâtonnet en maintenant le diamètre de la NP constant, soit 12 nm. Nous faisons varier la longueur (36 nm, 48 nm, 60 nm, 72 nm et 84 nm) pour les

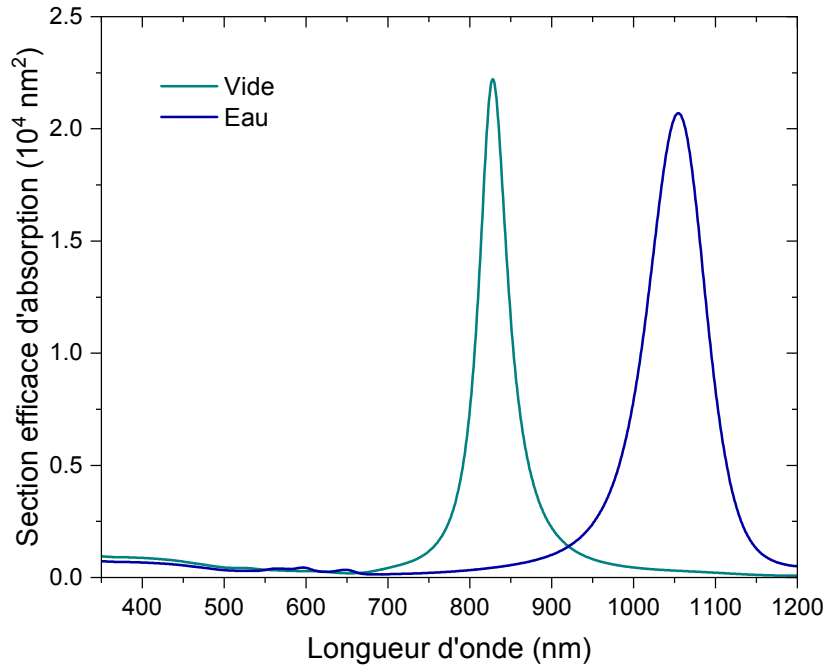


FIG. 1.7. Spectre d'absorption d'un nanobâtonnet d'or de 12 nm de diamètre et 80 nm de longueur parallèle à la polarisation incidente, dans le vide et dans l'eau. La fonction diélectrique utilisée pour l'or est extraite de la référence [24] (Palik). Les sections efficaces d'absorption sont calculées par la BEM.

RA croissants : RA = 3, 4, 5, 6, 7, respectivement. Je maintiens également la même polarisation de la NP de façon à générer la résonance longitudinale de la NP, dans l'eau. Le calcul se fait par la BEM en tenant compte des effets de retard [28]. Nous aborderons cette méthode de calcul un peu plus en détails dans la section 1.6. La figure 1.8 représente le spectre d'absorption de la NP pour différents RA. L'augmentation du RA entraîne un décalage vers les plus grandes longueurs d'onde. Cette accordabilité de la résonance est utile pour adapter le domaine spectral à l'application visée, particulièrement pour les applications biomédicales comme nous le verrons plus loin. L'augmentation de l'amplitude de la résonance avec l'augmentation du RA (voir figure 1.8) est principalement due à l'augmentation du volume de la NP.

1.4.2 Exaltation du champ proche optique

L'une des caractéristiques importantes de la LSPR réside dans la capacité qu'ont les NP plasmoniques à exalter le champ optique dans leur voisinage. Cette exaltation du champ local est évaluée par le facteur d'exaltation

$$F = \left| \frac{E_{local}}{E_0} \right|. \quad (1.21)$$

Le facteur d'exaltation F peut être calculé et cartographié grâce à différentes méthodes numériques. La figure 1.9 en donne un exemple. On constate que l'exaltation du champ proche est élevée sur les extrémités du nanobâtonnet. Elle est la plus intense au contact direct des extrémités et décroît en s'éloignant de celles-ci. L'amplification du champ proche optique est exploitée pour plusieurs

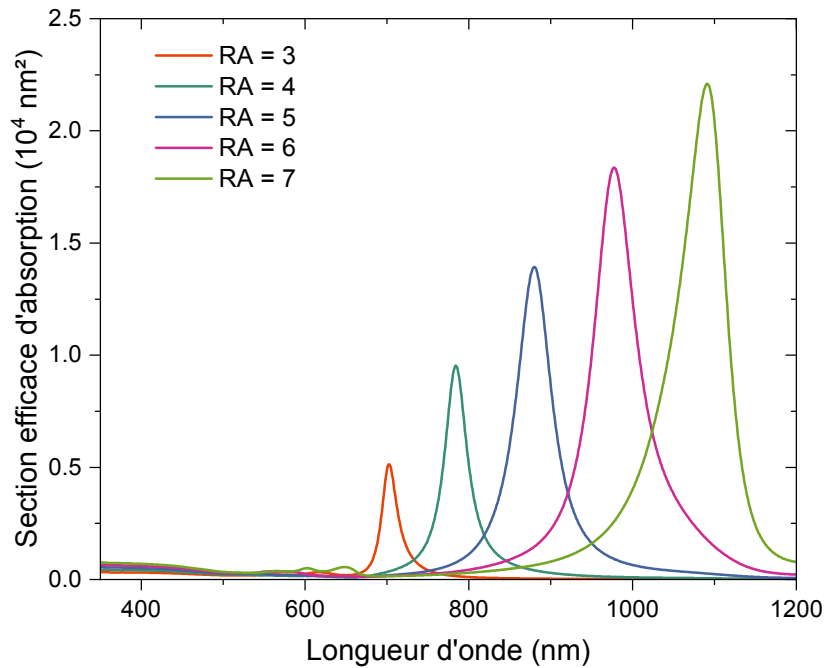


FIG. 1.8. Spectre d'absorption d'un nanobâtonnet d'or (polarisation longitudinale) dans l'eau pour différents rapports d'aspect (RA). Nous maintenons le diamètre égal à 12 nm et nous faisons varier la longueur (36, 48, 60, 72 et 84 nm) pour les RA croissants : RA = 3, 4, 5, 6, 7, respectivement. La fonction diélectrique utilisée est celle « de Palik ». Les sections efficaces d'absorption sont calculées par la BEM en tenant compte des effets de retard.

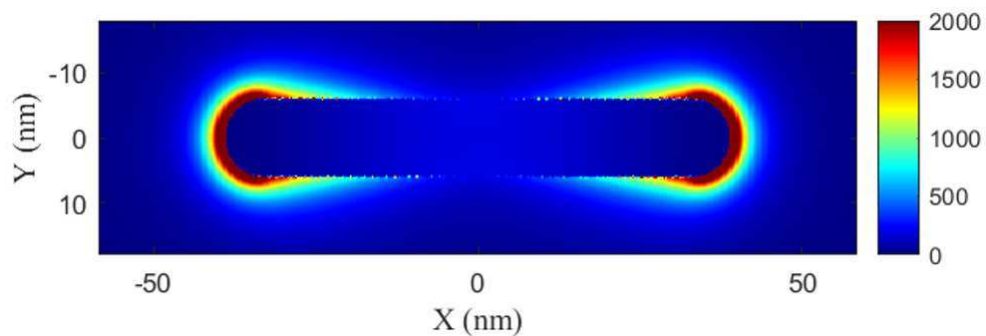


FIG. 1.9. Cartographie du champ proche optique : facteur d'exaltation en intensité F^2 , autour d'un nanobâtonnet de 12 nm de diamètre et 77,8 nm de longueur dans l'eau, calculée par la BEM (§ 1.6). Le nanobâtonnet est excité à sa résonance plasmon longitudinale, soit à $\lambda = 1030$ nm, par une onde polarisée le long de son axe de révolution.

applications. Nous citons à titre d'exemple la diffusion Raman exaltée de surface (SERS) où l'emploi de nano-objets plasmoniques amplifie le signal Raman [29].

Dans la littérature, l'exaltation du champ est la plupart du temps évaluée à partir des propriétés optiques stationnaires des NP. Nous verrons cependant dans les chapitres suivants que

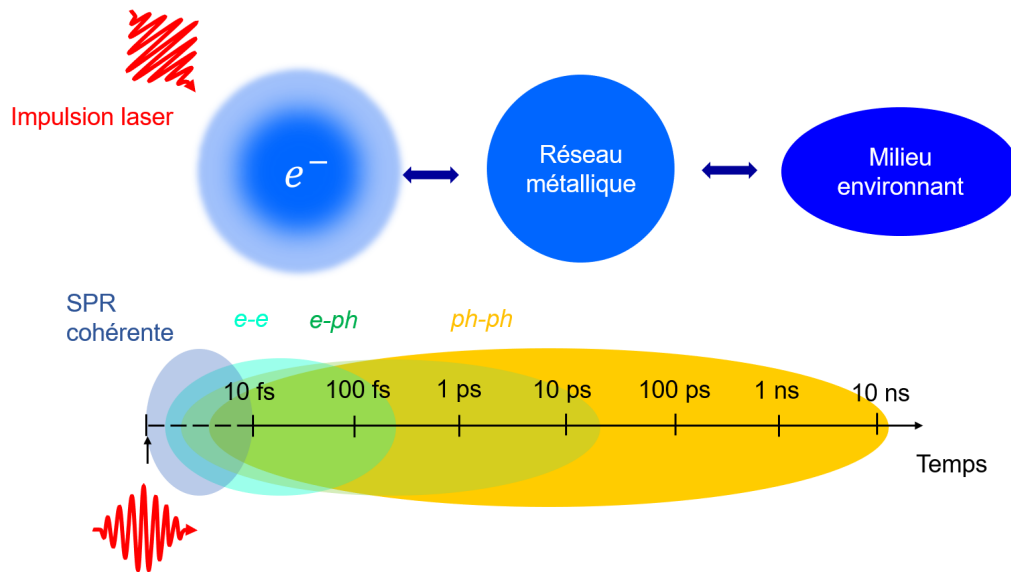


FIG. 1.10. Processus d'échanges d'énergie pour une nanoparticule plasmonique suite à une excitation laser ultrabrève.

son intensité et sa topographie peuvent être différentes lorsqu'on travaille en régime d'excitation laser impulsionnelle.

1.5 Réponse optique transitoire des nanoparticules plasmoniques

L'excitation optique d'une NP par une impulsion laser ultrabrève entraîne une forte absorption d'énergie relaxant selon une série de processus modélisés sur la figure 1.10. Comme évoqué au début de ce chapitre, les électrons de conduction des métaux nobles, notamment l'or, se comportent comme des électrons quasi-libres. Initialement, et avant toute perturbation lumineuse, le gaz d'électrons suit la distribution de Fermi-Dirac à l'équilibre thermodynamique, donnée par l'équation 1.3. La fonction de distribution électronique dépend de la température électronique T_e . Ainsi, avant la perturbation impulsionnelle, T_e et la température du réseau, T_l , sont égales à la température initiale T_0 . $f(E)$ est donnée sur la figure 1.11a, où E est l'énergie électronique. Les électrons de la bande de conduction absorbent un ou plusieurs photons d'énergie $\hbar\omega$ leur permettant d'osciller collectivement à la même fréquence que celle de l'onde excitatrice. On obtient alors un plasmon qui n'est autre qu'une quasi-particule associée aux oscillations cohérentes et collectives des électrons de conduction de la nanoparticule de métal noble. Cette oscillation cohérente des électrons de conduction ne dure que quelques femtosecondes au bout desquelles cette cohérence est perdue. Le plasmon relaxe sous forme d'excitations individuelles électron-trou¹. On obtient alors un gaz d'électrons formé par la fraction d'électrons excités et le reste des électrons n'ayant pas été excité. Le gaz d'électrons n'est plus thermalisé. La fonction de distribution électronique est hors équilibre. Ce régime est connu sous le nom de *régime athermal*. Dans ce régime la température électronique

1. Par abus de langage, ces excitations électron-trou formées grâce à l'excitation plasmonique en régime d'irradiation continue sont souvent appelées « porteurs chauds ». Ils sont exploités dans plusieurs applications comme la photocatalyse [30, 31], la conversion d'énergie [32] ou encore la photodétection [33]. Nous verrons plus tard que le gaz d'électrons peut être porté à de très hautes températures par l'emploi d'impulsions laser ultrabrèves ; ils seront pour nous les véritables porteurs chauds.

T_e ne peut plus être définie. Plusieurs photons peuvent être absorbés par les électrons. La distribution dans ce régime d'absorption multiphotonique présente un profil en marches d'escalier de part et d'autre du niveau de Fermi d'énergie E_F (figure 1.11b-d). Les profondeurs verticale et horizontale de ces marches dépendent de la puissance absorbée P_{abs} et de l'énergie de photon $\hbar\omega$, respectivement.

Suite à cela, le gaz d'électrons s'équilibre naturellement, au bout d'une centaine à quelques centaines de femtosecondes, via des collisions électron-électron. Le régime athermal peut être négligé lorsque la durée de l'impulsion laser est grande devant le temps de thermalisation par collisions $e-e$. L'équilibre atteint, le gaz d'électrons est alors de nouveau décrit par une distribution de Fermi-Dirac et on peut lui attribuer une température électronique T_e , supérieure bien sûr à la température initiale (figure 1.11e). Le gaz d'électrons obtenu est appelé gaz d'électrons chauds (T_e peut atteindre plusieurs milliers de degrés). Ces porteurs chauds sont hautement énergétiques et ne sont pas en équilibre avec le réseau métallique. Par la suite, le gaz d'électrons échange de l'énergie avec le réseau métallique par des collisions électron-phonon excitant les modes de vibration du métal. Ces vibrations résultent en l'échauffement de la NP. L'échange électron-phonon dure typiquement quelques picosecondes. La chaleur induite est, par la suite, transférée au milieu environnant la NP par des collisions de type phonon-phonon à l'interface. Le temps caractéristique de transfert thermique varie de quelques picosecondes à quelques nanosecondes selon la conductivité du milieu hôte et la résistance thermique d'interface.

Je présente dans les pages qui suivent le modèle numérique qui m'a permis de réaliser mes simulations. Ce modèle est utilisé dans l'équipe depuis plusieurs années, en étant amélioré à chaque thèse et adapté à la description de nouvelles situations. J'ai ainsi moi-même contribué à améliorer sa précision, me basant sur de récents résultats parus dans la littérature.

1.5.1 Régime athermal de la réponse optique transitoire

1.5.1.1 Fonction de distribution électronique

La compréhension de la réponse optique transitoire des nanoparticules plasmoniques nécessite la prise en compte du comportement athermal de la fonction de distribution électronique $f(E)$. Celle-ci est évaluée via l'équation de Boltzmann décrivant son évolution temporelle

$$\frac{\partial f(E, t)}{\partial t} = \left(\frac{\partial f(E, t)}{\partial t} \right)_{e-e} + \left(\frac{\partial f(E, t)}{\partial t} \right)_{e-ph} + \left(\frac{\partial f(E, t)}{\partial t} \right)_{abs} \quad (1.22)$$

où le premier terme correspond à la contribution des collisions $e-e$ aux changements instantanés de f , le second à celles des collisions $e-ph$ et le troisième à l'absorption de photons (terme source). Ces trois contributions ont été déterminées par Grua *et al.* [34]. La température du réseau T_l est donnée dans le cas général par :

$$C_l \frac{\partial T_l(t)}{\partial t} = - \int_0^{E_c} \left(\frac{\partial f(E, t)}{\partial t} \right)_{e-ph} E \rho(E) dE, \quad (1.23)$$

où E_c est l'énergie critique des électrons associée au travail de sortie vers le milieu diélectrique environnant et ρ est la densité d'états électroniques.

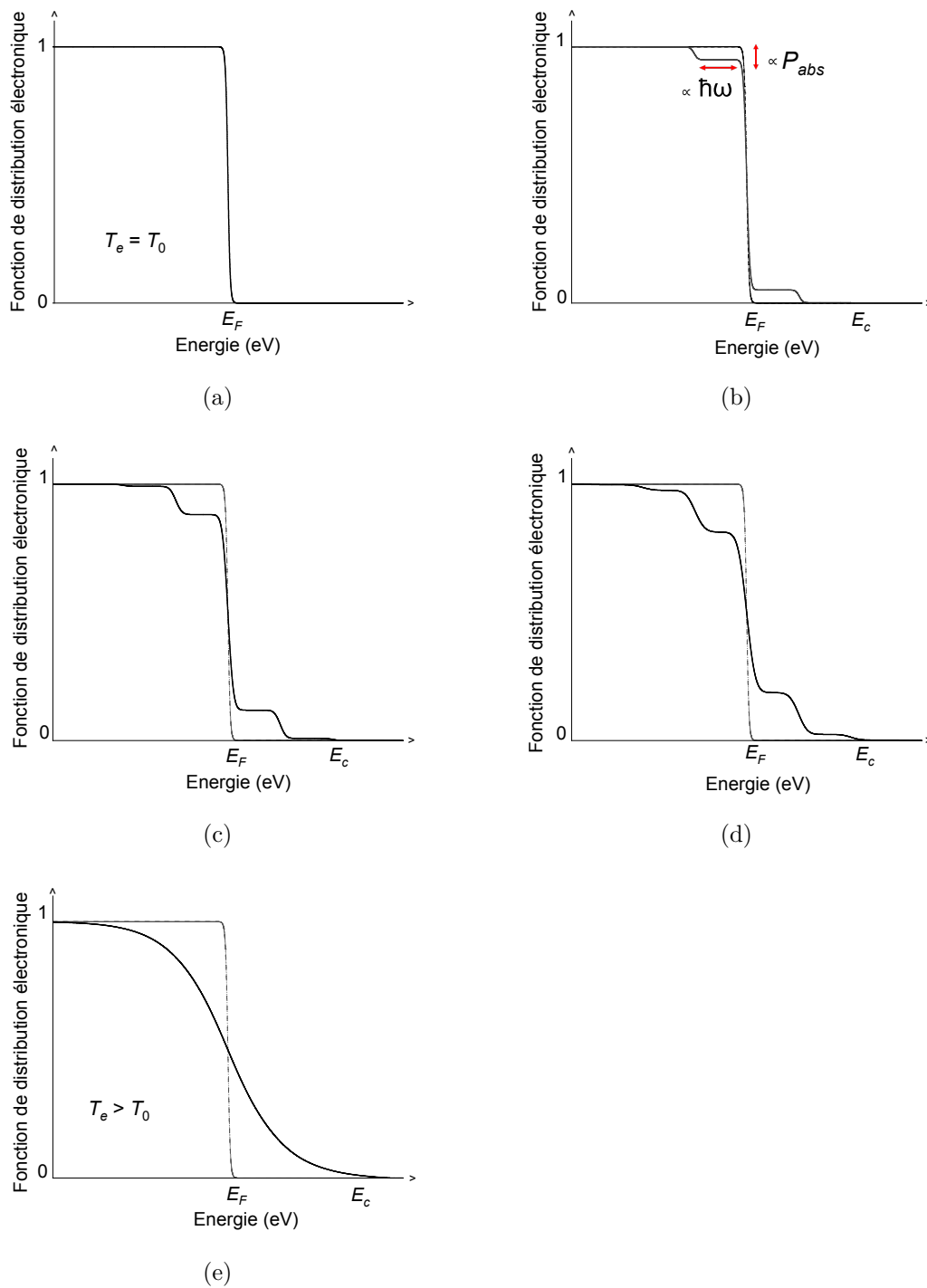


FIG. 1.11. Fonction de distribution électronique (= taux d'occupation) dans la bande de conduction et son évolution suite à l'excitation lumineuse impulsionnelle. En (a), avant l'excitation, en (b), (c) et (d), lors de l'absorption de photons et en (e), suite à la thermalisation interne. E_F est l'énergie de Fermi et E_c l'énergie critique d'émission des électrons du métal vers le milieu environnant (ici $E_c = 3,72$ eV dans l'eau).

1.5.1.2 Terme d'absorption

Le terme d'absorption reflète l'absorption de photons d'énergie $\hbar\omega$ par des électrons. Par souci de simplification, nous ne considérerons que les rayonnements incidents d'énergie de photon

inférieure au seuil des transitions interbandes ($\hbar\omega < E_{ib}$) de manière à ce que seule la fonction de distribution des électrons dans la bande de conduction soit affectée par l'absorption (intra bande) de photons. Cette absorption doit être assistée par la collision avec un phonon ou un autre électron afin de respecter la règle de conservation de l'énergie et du vecteur d'onde. Ce terme se met sous la forme donnée par l'équation :

$$\left(\frac{\partial f(E, t)}{\partial t}\right)_{abs} = \frac{P_{abs}(t)}{K} df_{abs}(E), \quad (1.24)$$

où K est un paramètre de normalisation, $P_{abs}(t)$ est la puissance absorbée instantanée². $df_{abs}(E)$ est la variation de la fonction de distribution électronique suite à l'absorption laser. Ce terme tient compte des processus d'émission et d'absorption stimulée d'un photon entre les états d'énergie E , d'une part, et ceux d'énergie $E + \hbar\omega$ et $E - \hbar\omega$. Il s'écrit sous la forme suivante :

$$df_{abs}(E) = k_a^+(E) + k_{em}^+(E) + k_a^-(E) + k_{em}^-(E). \quad (1.25)$$

Chaque terme dans l'équation 1.25 correspond à la probabilité que l'un des processus d'émission (noté em) ou d'absorption (a) augmente (+) ou diminue (-) le taux d'occupation électronique d'énergie E . Si l'on suppose que la densité d'états électronique évolue peu entre les niveaux d'énergie E et $E \pm \hbar\omega$, et en appliquant le principe d'exclusion de Pauli, ces contributions s'écrivent via les équations suivantes :

$$k_a^+(E) = f(E - \hbar\omega_{laser}) [1 - f(E)], \quad (1.26)$$

$$k_{em}^+(E) = f(E + \hbar\omega_{laser}) [1 - f(E)], \quad (1.27)$$

$$k_a^-(E) = -f(E) [1 - f(E + \hbar\omega_{laser})], \quad (1.28)$$

$$k_{em}^-(E) = -f(E) [1 - f(E - \hbar\omega_{laser})]. \quad (1.29)$$

L'équation 1.25 devient alors :

$$df_{abs}(E) = f(E - \hbar\omega_{laser}) - 2f(E) + f(E + \hbar\omega_{laser}). \quad (1.30)$$

La conservation de l'énergie pour le processus d'absorption impose :

$$P_{abs}(t) = \int_0^{E_c} \left(\frac{\partial f(E, t)}{\partial t}\right)_{abs} E \rho(E) dE. \quad (1.31)$$

Le paramètre de normalisation est donné par :

$$K = \int_0^{E_c} df_{abs}(E) E \rho(E) dE. \quad (1.32)$$

1.5.1.3 Terme de collision $e-ph$

Le terme de collision $e-ph$ tient compte des différents processus intervenant lors de l'excitation et la relaxation du système, à savoir, l'absorption, l'émission stimulée et l'émission spontanée de phonons. En se plaçant dans l'approximation du potentiel de déformation, en supposant que l'énergie électronique est plus élevée que celle du phonon et que la température du réseau $T_l > T_D$

2. Nous tenons à préciser que tous nos calculs ont été effectués par une impulsion laser gaussienne de durée d'impulsion Δt et d'intensité crête I_0 . Les valeurs prises dépendront des conditions expérimentales et des études effectuées.

où T_D est la température de Debye, le terme de collision $e - ph$ s'écrit selon :

$$\left(\frac{\partial f(E, t)}{\partial t} \right)_{e-ph} \approx \frac{C_{e-ph}}{\sqrt{E}} \frac{\partial}{\partial E} \left(f(E, t) [1 - f(E, t)] + k_B T_l \frac{\partial f}{\partial E} \right), \quad (1.33)$$

où

$$C_{e-ph} = \frac{\pi^2 \hbar^3 G(T_e^*)}{\sqrt{2} k_B m_e^{3/2}} \quad (1.34)$$

et $G(T_e^*)$ est la constante de couplage $e - ph$. Nous utiliserons la constante de couplage déterminée par des calculs *ab-initio* de Brown *et al.* [12] comme expliqué en détails plus loin.

T_e^* est la température électronique effective donnée dans le régime athermal par :

$$k_B T_e^*(t) = \frac{1}{f(0)} \int_0^{E_c} f(E', t) [1 - f(E', t)] dE'. \quad (1.35)$$

1.5.1.4 Terme de collision $e - e$

Le terme de collisions $e - e$ tient compte des événements autorisant un échange d'énergie pouvant atteindre $E_c - E_F$. Cependant, en supposant que ce type d'événement est rare relativement à l'ensemble des collisions, par analogie avec le terme $e - ph$, Grua *et al.* définissent le terme de collision $e - e$:

$$\left(\frac{\partial f(E, t)}{\partial t} \right)_{e-e} \approx \frac{f(0) C_{e-e}}{\sqrt{E}} \frac{\partial}{\partial E} \left(f(E, t) [1 - f(E, t)] + k_B T_e^* \frac{\partial f}{\partial E} \right). \quad (1.36)$$

Il faut noter que cette forme n'est valable que pour un temps caractéristique d'évolution de la fonction de distribution plus grand que le temps de collision $e - e$. C_{e-e} est donnée par :

$$C_{e-e} = \alpha_{e-e} \frac{\sqrt{2} n_e \hbar^3}{16 \pi m_e^{3/2} f(0)} \left\langle \frac{1}{\tau_{e-e}} \right\rangle, \quad (1.37)$$

où α_{e-e} est un paramètre ajustable sans dimension de l'ordre de l'unité et

$$\left\langle \frac{1}{\tau_{e-e}} \right\rangle = \frac{\int_0^{E_c} \frac{f(E') [1 - f(E')]}{\tau_{e-e}(E')} dE'}{\int_0^{E_c} f(E') [1 - f(E')] dE'} \quad (1.38)$$

est la fréquence moyenne de collisions $e - e$. Grua *et al.* ont démontré que pour une valeur du paramètre α_{e-e} allant de 0,6 à 10, la réponse électronique globale du métal est quasiment la même; celle-ci évolue toujours vers le même stationnaire quel que soit α_{e-e} . Ainsi, on choisit arbitrairement $\alpha_{e-e} = 1$. D'après la théorie de Landau des liquides de Fermi, on a :

$$\tau_{e-e}(E) = \tau_0 \frac{E_F^2}{(E - E_F)^2}, \quad (1.39)$$

où $\tau_0 = 0.8$ pour l'or.

Les calculs effectués dans ce travail de thèse reposent sur l'utilisation des données de Brown *et al.* [12] pour la détermination de la capacité calorifique électronique C_e et la constante de couplage électron-phonon G . Ces données sont obtenues par une approche *ab initio* de la densité d'états, plus rigoureuse que l'approche semi-empirique de Lin *et al.* pour le calcul de C_e et G , *a fortiori*, de l'approche basée le modèle des électrons quasi-libres de Sommerfeld. Ceci induit une dépendance en énergie électronique de la densité d'états dans le calcul des structures électroniques et des éléments

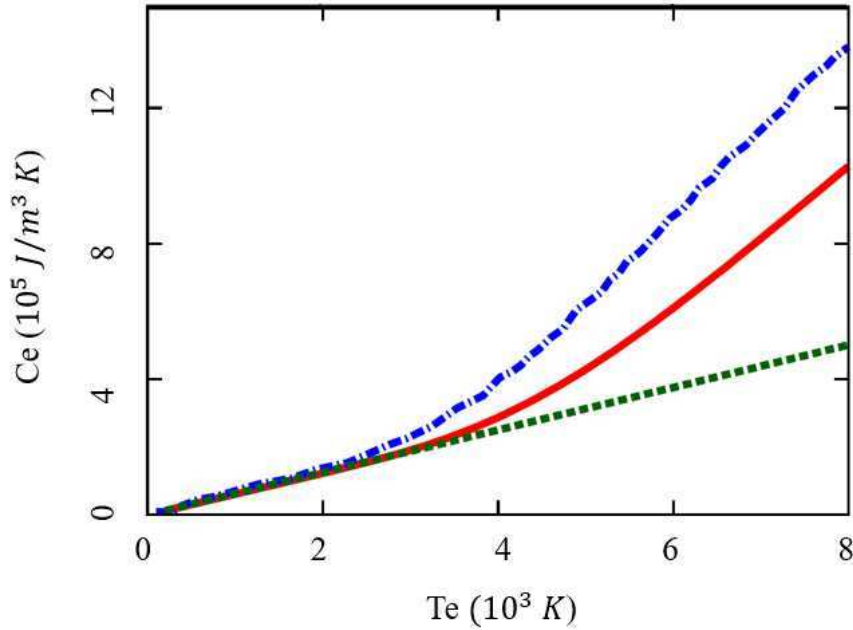


FIG. 1.12. Capacité calorifique électronique de l'or, C_e , en fonction de la température électronique, selon trois modèles : la courbe verte correspond au modèle des électrons libres de Sommerfeld, la courbe rouge aux travaux *ab initio* de Brown *et al.* [12] sur lesquels sont basés mes calculs et la courbe bleue repose sur le modèle phénoménologique de Lin *et al.* [35].

de matrice de l'interaction électron-phonon. Ceci explique la différence entre les résultats de Brown *et al.* et ceux de Lin *et al.*

- **Capacité calorifique électronique C_e :**

La capacité calorifique électronique s'écrit :

$$C_e(T_e) = \int_{-\infty}^{\infty} \rho(E) E \frac{\partial f(E, T_e)}{\partial T_e} dE . \quad (1.40)$$

Dans l'approche de Sommerfeld, C_e varie linéairement avec T_e selon :

$$C_e(T_e) = \frac{\pi^2 n_e k_B^2}{2E_F} T_e \quad (1.41)$$

où $n_e = 3\pi^2 k_F^3$ et k_F sont la densité des électrons libres et le vecteur d'onde de Fermi, respectivement. Cette équation est valide seulement pour les températures électroniques $T_e \ll T_F$. Lorsque T_e prend des valeurs plus élevées, il faut tenir compte de la distorsion de la distribution électronique ainsi que de l'influence des électrons de cœur sur la densité d'états. C'est ce qu'ont considéré Lin *et al.* et, plus récemment, Brown *et al.* grâce à une approche *ab initio*.

La figure 1.12 est extraite de l'article de Brown *et al.* [12] et présente une comparaison des capacités calorifiques électroniques en fonction de la température électronique T_e données par les trois modèles cités précédemment pour l'or. Le modèle de Sommerfeld (électrons quasi-libres à l'équilibre thermodynamique) sous-estime la valeur de C_e à des températures électroniques supérieures à 2000 K où la contribution des électrons d des métaux nobles devient importante (courbe verte). *A contrario*, la capacité calorifique électronique donnée par les travaux de Lin *et al.* [35] est sur-estimée (courbe bleue). Pour les métaux nobles, l'augmentation de la densité d'états électroniques due à la bande d entraîne une augmentation de C_e à des T_e importantes où $\frac{\partial f}{\partial T_e}$ n'est plus

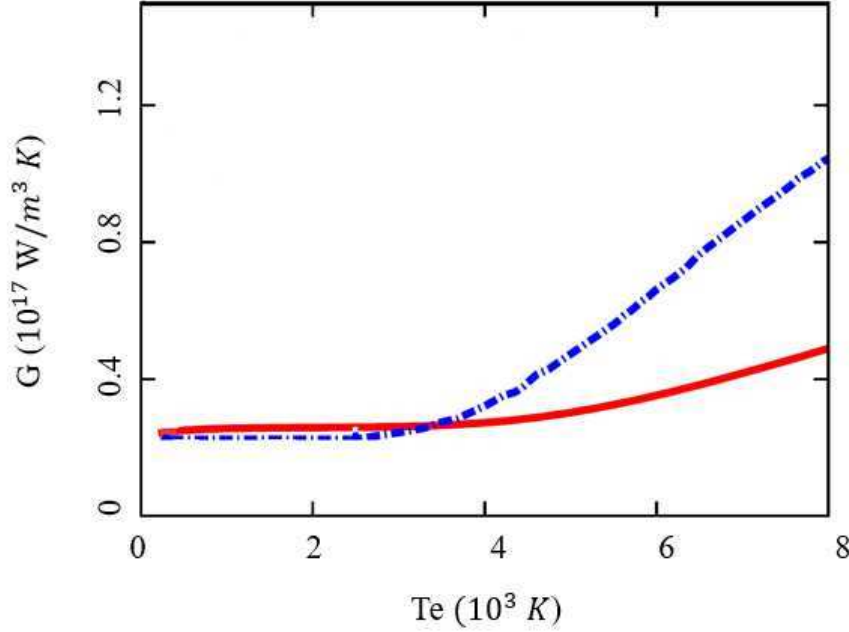


FIG. 1.13. Constante de couplage électron-phonon de l'or en fonction de la température électronique $G(T_e)$, selon deux modèles : approche *ab initio* de Brown *et al.* de laquelle se sont inspirés nos calculs (courbe rouge) et le modèle phénoménologique de Lin *et al.* (courbe bleue) [35].

négligeable. Dans les calculs de Lin *et al.*, la bande d est très proche du niveau de Fermi, ce qui explique leur sur-estimation de C_e .

• **Constante de couplage électron-phonon $G(T_e)$:**

Le calcul de la constante de couplage électron-phonon selon Brown *et al.* repose sur le fait que G est influencée non seulement par la structure de bandes du métal mais aussi par les éléments de matrice du couplage électron-phonon calculés par la théorie de la fonctionnelle de la densité, DFT (Density Fonctionnal Theory). Le travail de Lin *et al.* repose sur un calcul semi-empirique de la constante de couplage G . Lin *et al.* combinent à la fois un calcul de la structure électronique via la DFT et un modèle empirique. Dans le cas général, la constante de couplage G est donnée par :

$$G(T_e) \approx \frac{\pi^2 k_B}{\hbar \rho(E_F)} \int_{-\infty}^{\infty} h(E) \rho^2(E) \frac{-\partial f(E, T_e)}{\partial T_e} dE \quad (1.42)$$

où $h(E)$ est un terme donné par l'intégrale sur les vecteurs d'onde initiaux et finaux de l'électron dans toute la zone de Brillouin, du carré des éléments de matrice électron-phonon couplant le phonon aux deux états électroniques initial et final. Dans l'approche de Lin *et al.*, la constante de couplage G devient :

$$G(T_e) \approx \frac{\pi^2 k_B}{\hbar g(E_F)} \lambda \langle (\hbar\omega)^2 \rangle \int_{-\infty}^{\infty} \rho^2(E) \frac{-\partial f(E, T_e)}{\partial T_e} dE. \quad (1.43)$$

où λ est le paramètre d'amplification de masse électron-phonon (*electron-phonon mass enhancement*, traduisant l'accroissement de la densité d'états électroniques dans les métaux au voisinage du niveau de Fermi résultant d'une forte interaction électron-phonon) et $\langle (\hbar\omega)^2 \rangle$ est le moment d'ordre 2 du spectre de phonon. $h(E)$ est donc remplacé par $\lambda \langle (\hbar\omega)^2 \rangle$.

Dans le travail de Lin *et al.* $\lambda < (\hbar\omega)^2 >$ est traité comme un paramètre empirique calibré à la valeur expérimentale de $G(T_e)$ pour des faibles valeurs de T_e puis extrapolé à des valeurs plus élevées de $G(T_e)$ suivant l'équation 1.43. Dans le travail de Brown *et al.*, $h(E)$ est donné par un calcul DFT. La figure 1.13 est issue de l'article de Brown *et al.*, où ils présentent une comparaison entre leurs travaux (courbe rouge) et ceux de Lin *et al.* (courbe bleue), pour la constante de couplage G de l'or. A travers cette figure, on voit que le facteur de couplage électron-phonon G est constant pour des températures électroniques inférieures à 3000 K puis augmente pour des températures supérieures où la contribution des électrons de la bande d à la réponse optique de l'or devient importante. Ainsi, le calcul de la réponse optique de l'or dans le modèle athermal réalisé au cours de mon travail tient compte de la dépendance en température T_e de la capacité calorifique électronique C_e et de la constante de couplage G . En effet, nous avons relevé des figures 1.12 et 1.13 les valeurs de C_e et G de Brown *et al.*, puis nous en avons fait une interpolation polynomiale afin de disposer d'expressions pour $C_e(T_e)$ et $G(T_e)$ utilisables dans nos calculs de dynamique de la réponse optique.

Nous passons maintenant à la description de la méthode numérique utilisée pour déterminer la réponse optique de l'or en régime transitoire. Pour cela, nous nous basons sur la méthode déjà présentée dans la section 1.3 pour le régime stationnaire dans laquelle maintenant f , G et C_e dépendent du temps.

1.5.2 Dynamique de la fonction diélectrique

Afin de mettre en évidence la dynamique d'évolution des propriétés optiques des NP d'or, nous calculons l'évolution de la fonction diélectrique au cours du passage de l'impulsion laser. L'impulsion laser est une gaussienne de durée d'impulsion $\Delta t = 234$ fs et d'intensité crête $I_0 = 1$ GW cm⁻². Nous présentons uniquement la partie imaginaire de la fonction diélectrique car elle décrit l'absorption photonique par le métal. Nous présentons plus spécifiquement, sur la figure 1.14, la partie imaginaire de la contribution interbande ϵ^{ib} ainsi que les trois contributions qui lui sont associées : la transition $d \rightarrow p$ au point L, $p \rightarrow s$ au point L et la transition $d \rightarrow p$ au point X. La partie imaginaire de la susceptibilité de Drude χ^{Drude} (contribution intrabande) est également représentée. Nous observons une augmentation de la partie imaginaire interbande vers 1,8 eV et 2,4 eV (seuils des transitions interbandes aux points X et L, respectivement) avec deux singularités de Van Hove par la discontinuité de la densité d'états jointe à 1,55 eV et 2,4 eV. La singularité de Van Hove à 1,55 eV apparaît précisément au niveau de la transition $d \rightarrow p$ au point L avec le début de l'impulsion laser ($t \sim -170$ fs). Il en est de même pour le point X où la singularité apparaît à 2,35 eV. Néanmoins, pour le point X, la singularité de Van Hove est aussi présente dans le cas stationnaire (figures 1.4a et 1.5a). Pour la partie intrabande, χ^{Drude} varie également à chaque instant donné. La variation entre les instants successifs est cependant moins marquée que dans le cas interbande, traduisant une contribution plus importante de la partie imaginaire interbande à la variation de la fonction diélectrique au cours de l'impulsion laser.

1.6 Calcul numérique de la réponse optique des nanoparticules plasmoniques

1.6.1 Aperçu des méthodes de calculs numériques

La Résonance Plasmon de Surface Localisée (LSPR) est responsable de l'exaltation du champ proche optique à certains endroits au voisinage de la nanoparticule, appelés points chauds. La simulation de la réponse optique de nanostructures plasmoniques à partir de la donnée de la fonction diélectrique du métal peut être réalisée par des méthodes très diverses selon la morphologie des objets (taille, forme, arrangement spatial dans le milieu hôte, proximité d'autres nanoparticules, etc.) et les « observables » que l'on souhaite obtenir (transmittance, réflectance, absorbance, sections efficaces d'absorption et de diffusion, champ proche, etc.). Ces méthodes vont des approches analytiques adaptées aux cas simples de NP isolées (théorie de Mie [36], de Gans [37, 38]) aux approches numériques basées sur la résolution des équations de l'électromagnétisme par discrétisation de l'espace, aux approches de milieux effectifs pour des distributions de NP (Maxwell-Garnett [39], Yamaguchi [40], etc.). Les méthodes numériques permettent de décrire des formes complexes de nanoparticules plasmoniques (bâtonnet, triangle, cube, etc.). Il en existe de nombreuses. Nous pouvons citer, à titre d'exemple, l'approximation des Dipôles Discrets (DDA pour Discrete Dipole Approximation) [41, 42], la Méthode des Éléments Frontières (BEM pour Boundary Element Method) [28, 43], ou encore la méthode des Différences Finies dans le Domaine Temporel (FDTD pour Finite-Difference Time Domain) [44].

La DDA a été introduite par Purcell & Pennypacker [41]. Elle permet de calculer numériquement les champs EM diffusé et absorbé par des particules de différentes formes ou encore des structures périodiques lors de leur excitation par une onde plane [42]. Elle permet de calculer les différentes propriétés du champ plasmonique à savoir, les sections efficaces d'absorption, de diffusion et d'extinction, mais aussi le facteur d'exaltation du champ proche optique F . Son principe de calcul repose sur la discrétisation de la particule en un très grand nombre de dipôles ponctuels. Suite à l'excitation par l'onde plane incidente, chaque dipôle acquiert un moment dipolaire. La DDA calcule la polarisation et le champ local de façon auto-cohérente. Puis, les différentes propriétés optiques sont déduites à travers le calcul des polarisations induites. La DDA, quoique avantageuse pour le calcul de la réponse optique plasmonique de par son adaptabilité à des formes arbitraires et la discrétisation en volume, souffre d'un inconvénient qui justement repose sur cette discrétisation. En effet, la nécessité de discrétiser tout le volume est coûteuse en temps et en capacité de stockage numérique.

La FDTD (appliquée aux équations de Maxwell) a été utilisée pour la première fois par Yee [44] dans le domaine de l'électromagnétisme. Elle consiste à résoudre les équations différentielles dépendantes du temps. Elle est utilisée, par exemple, pour des systèmes plasmoniques les plus complexes. Son principe de calcul repose sur la discrétisation des équations de Maxwell par rapport aux variables d'espace et de temps. Le système d'équations est ainsi résolu dans le domaine temporel par pas de temps successifs. Ceci permet l'obtention du champ EM dans tout l'espace considéré et à chaque pas de temps. On peut par la suite en déduire les différentes propriétés optiques à savoir, l'absorption, la diffusion ainsi que l'exaltation du champ proche optique F . La FDTD est très utilisée dans le calcul des propriétés d'objets plasmoniques. Néanmoins, comme la DDA, elle est coûteuse en temps et en mémoire.

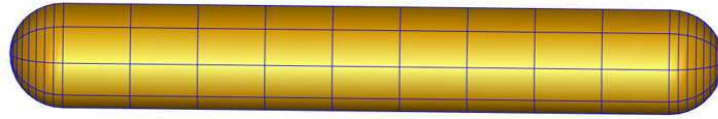


FIG. 1.15. Nanobâtonnet de 12 nm de diamètre et 80 nm de longueur obtenu par la BEM [28] avec un paramètre de discrétisation $n = 10$.

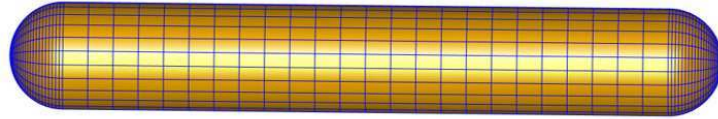


FIG. 1.16. Nanobâtonnet de 12 nm de diamètre et 80 nm de longueur obtenu par la BEM [28] avec un paramètre de discrétisation $n = 25$.

La BEM a été conçue par Garcia de Abajo & Howie [45] et permet également le calcul des différentes propriétés optiques citées précédemment, pour des objets placés dans un milieu diélectrique uniforme. Cette méthode est basée sur la résolution des équations aux dérivés partielles linéaires de l'électromagnétisme formulées comme des équations intégrales. Cette méthode considère des objets de fonction diélectrique homogène et isotrope séparés par des interfaces abruptes. Elle est donc plus restrictive que la DDA mais est largement approuvée pour les calculs relatifs à la résonance de plasmon de surface [28]. Son principe de calcul repose sur la discrétisation des interfaces séparant les objets en un nombre fini et contrôlé d'éléments frontières. On applique alors les conditions aux limites aux interfaces pour résoudre les équations de Maxwell sous forme intégrale. Cette résolution pour chaque interface permet d'avoir une distribution de charges induites d'où l'on déduit les propriétés optiques recherchées (section efficace d'absorption, d'extinction, de diffusion, facteur d'exaltation, etc.). L'avantage de cette méthode est qu'en contrôlant la discrétisation tout en ayant une convergence des propriétés physiques, on réussit à avoir un gain de temps et un espace de stockage nécessaire moins volumineux qu'avec les deux méthodes numériques précédentes. Nous allons voir tout cela dans la section suivante.

1.6.2 Calcul par la méthode des éléments frontières BEM

Quand une nanoparticule métallique est soumise à un champ extérieur, que ce soit une onde plane ou un champ créé par un dipôle extérieur, la NP est alors polarisée. La BEM détermine les champs induits pour une perturbation (champ extérieur) donnée. Pour cela, et comme évoqué précédemment, la BEM permet de jouer sur la finesse du maillage de discrétisation des interfaces séparant les objets étudiés. Cette discrétisation est donnée par le nombre n . Les figures 1.15 et 1.16 sont deux exemples du même bâtonnet de 12 nm de diamètre et 80 nm de longueur avec deux valeurs de discrétisation n distinctes ($n = 10$, $n = 25$). Il est possible de jouer sur le maillage des deux extrémités hémisphériques du bâtonnet et de la partie cylindrique indépendamment. Dans notre étude, par souci de simplification, nous nous proposons de garder la même valeur de n pour les trois parties du nanobâtonnet. Il en découle que le maillage est plus serré dans les zones à faible rayon de courbure (parties hémisphériques, voir figures 1.15 et 1.16).

Ainsi, nous considérons un nanobâtonnet AuNR d'indice optique complexe dépendant de λ , et donc de l'énergie de photon, homogène et aux extrémités hémisphériques. Dans notre étude, nous

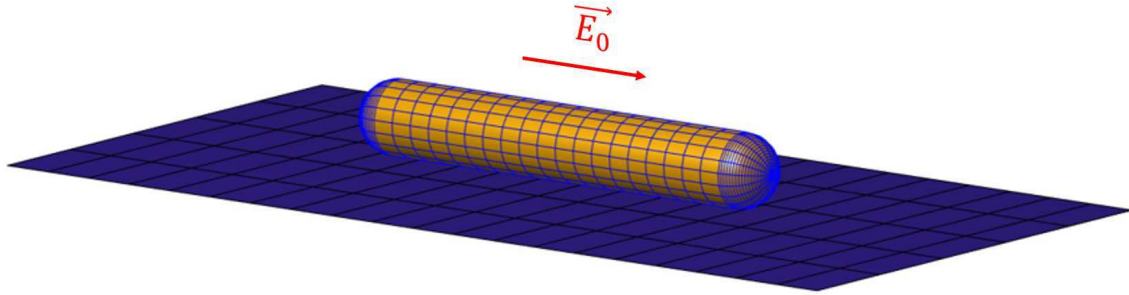


FIG. 1.17. Nanobâtonnet dans le vide déposé sur un substrat. Il est soumis à une excitation incidente \vec{E}_0 polarisée parallèlement à son grand axe. Ce système est modélisé par la BEM avec un paramètre de discrétisation $n = 20$.

considérons différentes configurations géométriques comme nous le verrons dans le chapitre suivant, comme par exemple un AuNR seul dans le vide, déposé sur un substrat à distance contrôlée, ou encore deux AuNR séparés d'une distance contrôlée. Quelques exemples des différentes configurations étudiées sont donnés par les figures 1.17, 1.18 et 1.19. Nous notons que dans le troisième chapitre nous nous intéresserons à un AuNR enrobé par une couche de diélectrique. Nous suivrons le même raisonnement que celui effectué ici pour les tests de convergence. Les calculs ont été effectués majoritairement sur le super-calculateur "Ruche" du Mésocentre de CentraleSupélec-ENS Paris-Saclay avec 40 processeurs (CPU) par tâche. Le temps de calcul maximal alloué est de 168 heures avec une capacité de stockage de 175 GB par nœud.

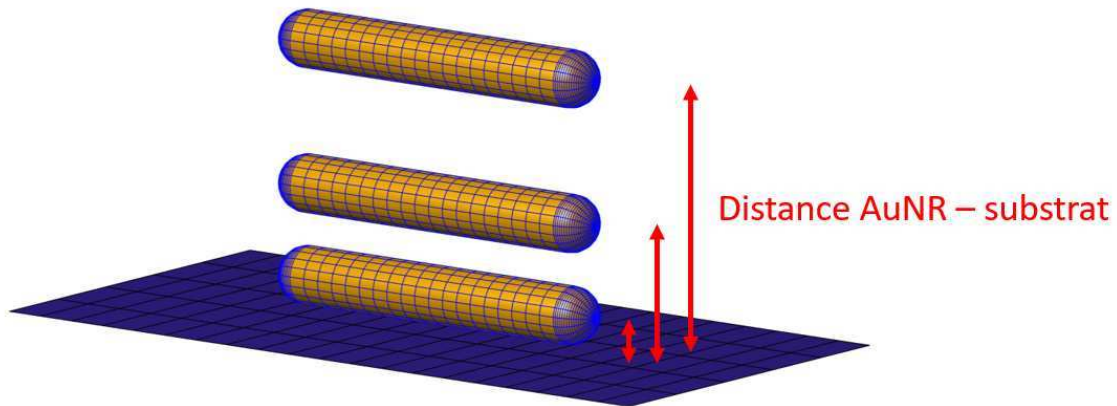


FIG. 1.18. Nanobâtonnet dans le vide déposé sur un substrat à une distance variable. Ce système est modélisé par la BEM avec une discrétisation $n = 20$.

L'AuNR est séparé du milieu environnant par une interface lisse et d'épaisseur considérée nulle. Nous supposons que l'AuNR est parfaitement aligné avec la direction de polarisation de l'onde incidente, soit une polarisation $[X \ Y \ Z] = [1 \ 0 \ 0]$ (nous voulons exploiter la résonance longitudinale de l'objet étudié). Le grand axe du AuNR est parallèle à l'axe X. Néanmoins, la BEM permet également de considérer différentes orientations du AuNR par rapport à la direction de polarisation. Aussi, la BEM nous permet de nous placer dans l'approximation quasi-statique ou d'inclure les effets de retard si la dimension de l'objet n'est pas négligeable devant la longueur d'onde. La figure 1.20 est une comparaison de la section efficace d'absorption obtenue en considérant

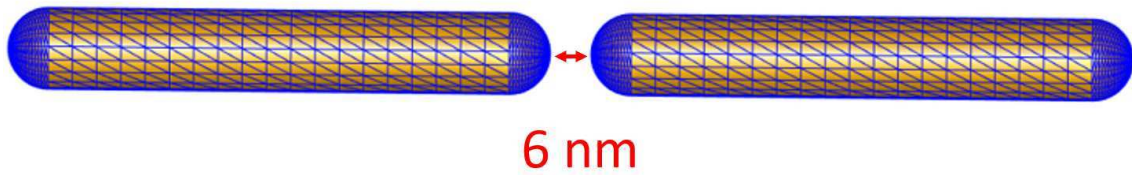


FIG. 1.19. Dimère de nanobâtonnets avec un interstice de 6 nm. Ce système est modélisé par la BEM avec une discrétisation $n = 20$.

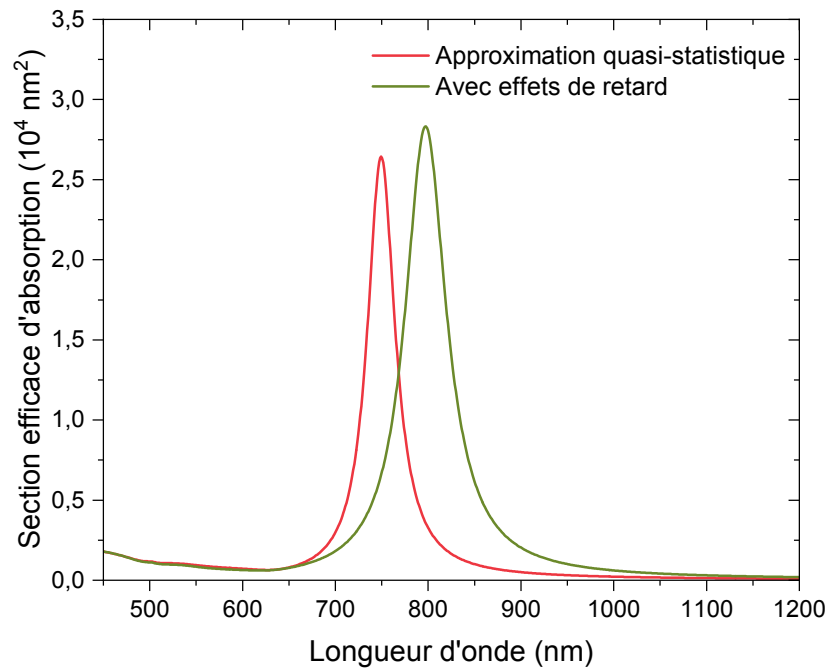


FIG. 1.20. Spectre de la section efficace d'absorption d'un nanobâtonnet de 22,5 nm de diamètre et de 104,7 nm de longueur déposé à 1 nm d'un substrat, obtenue par la BEM. La courbe rouge est obtenue dans l'approximation quasi-statistique et la courbe verte est calculée en tenant compte des effets de retard.

ou pas, pour un même système plasmonique ces effets. La section efficace d'absorption est calculée pour un nanobâtonnet de 22,5 nm de diamètre et 104,7 nm de longueur, déposé à 1 nm d'un substrat d'ITO. Nous constatons que tenir compte des effets de retard décale le pic LSPR longitudinal de ≈ 40 nm et diminue son intensité. Travailler dans l'approximation quasi-statistique n'est donc pas adéquat pour ce système. Ainsi, nous tenons compte des effets de retard dans tout notre travail.

La figure 1.21 présente une comparaison des sections efficaces d'absorption obtenues pour différentes valeurs de discrétisation BEM, n , pour un nanobâtonnet de 12 nm de diamètre et 80 nm de longueur, dans le vide. Nous constatons que les différences pour les différentes valeurs de n sont négligeables (figure 1.21b). Un autre point important à prendre en considération est le temps de calcul. Nous passons de 13 minutes pour $n = 18$ à plus de 20 minutes de calcul pour $n = 25$ sur notre super-calculateur. De plus, il s'agit d'un calcul en régime stationnaire ; or dans notre étude

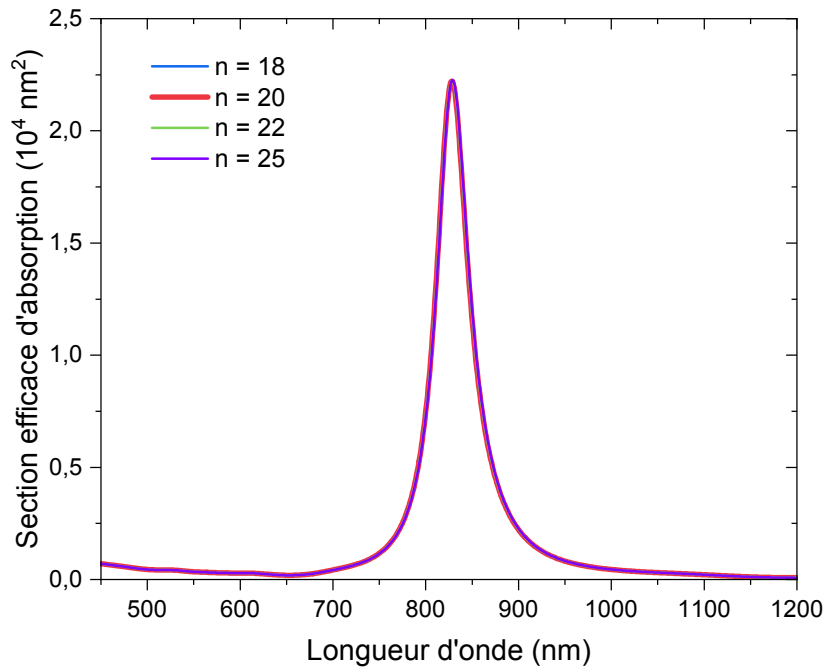
nous souhaitons décrire la dynamique de la réponse optique avec une résolution de 1 fs. Le temps de calcul et le volume de stockage nécessaires augmentent donc drastiquement avec n . Au vu des résultats présentés ici, nous retenons donc le paramètre de discrétisation $n = 20$ qui allie temps de calcul et stockage raisonnables et robustesse du résultat numérique obtenu.

Nous effectuons également le même test de convergence dans le cas d'un nanobâtonnet déposé dans le vide à 1 nm d'un substrat d'ITO. Le système est décrit sur la figure 1.17. Le nanobâtonnet fait 22,5 nm de diamètre et 104,7 nm de longueur. La figure 1.22 présente le spectre d'absorption obtenu pour différentes valeurs du paramètre de discrétisation BEM n . Pour tester la convergence, nous prenons des valeurs croissantes de $n = 18, 20, 22$ et 25. Une valeur trop faible de n ($n \rightarrow 10$) génère systématiquement des erreurs (problème de convergence). Nous remarquons que pour toutes ces valeurs de n , les sections efficaces d'absorption obtenues sont superposées. Le temps de calcul maximal sur le super-calculateur est de 2 heures et 20 minutes pour $n = 25$, contre 1h pour $n = 18$. De ce fait, nous conservons la valeur $n = 20$ également pour cette configuration.

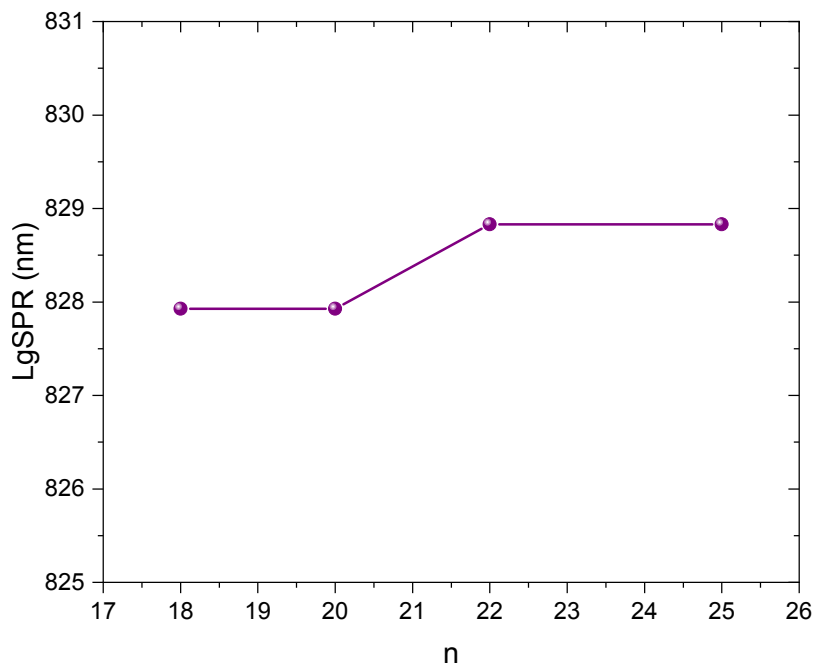
Nous testons à présent la convergence pour un dimère de nanobâtonnets. Pour ce faire, nous prenons deux AuNR de 20 nm de diamètre et de 95 nm de longueur, dans le vide, et séparés pointe à pointe de 6 nm. Ce système fera l'objet de notre étude au second chapitre. La figure 1.23 présente le spectre d'absorption de ce dimère pour différentes valeurs du paramètre de discrétisation n . Comme dans le cas précédent, nous testons des valeurs croissantes de $n = 18, 20, 22$ et 25. Les spectres obtenus sont encore superposés. Le temps de calcul passe de 53 minutes ($n = 18$) à plus de 4 heures ($n = 25$).

Prenons ce même dimère et déposons-le à 1 nm d'un substrat en verre. L'étude de la réponse optique de ce système sera effectuée dans le chapitre suivant. Nous testons ici sa convergence en régime stationnaire selon le paramètre de discrétisation BEM n . Nous constatons à nouveau que pour les n employés les courbes sont pratiquement parfaitement superposées. Néanmoins, le temps de calcul dépasse 48h pour la plus grande valeur de n (25). Par ailleurs, on constate l'apparition de pics supplémentaires par rapport au cas du dimère sans substrat vers de plus courtes longueurs d'onde. Ces pics sont dus à l'ajout du substrat, entraînant l'apparition de modes de résonance supplémentaires. Nous retenons là encore $n = 20$ pour le dimère déposé sur un substrat pour la suite de nos calculs au chapitre 2.

Nous avons présenté dans toutes les parties précédentes les bases théoriques essentielles à la compréhension de la Résonance de Plasmon de Surface Localisée. Nous avons également introduit la méthode de calcul employée dans cette thèse pour déterminer la dynamique de la réponse optique de nanoparticules plasmoniques dans le régime athermal. Avant de clôturer ce chapitre, nous allons présenter quelques applications médicales exploitant la LSRP en régimes stationnaire et transitoire. Nous évoquerons spécialement la photothérapie dynamique contre le cancer (PDT pour *photodynamic therapy*) particulièrement concernée mon travail.



(a)



(b)

FIG. 1.21. Section efficace d'absorption calculée par la BEM pour un nanobâtonnet d'or de 12 nm de diamètre et 80 nm de longueur dans le vide pour différentes valeurs de discrétisation n : $n = 18, 20, 22, 25$.

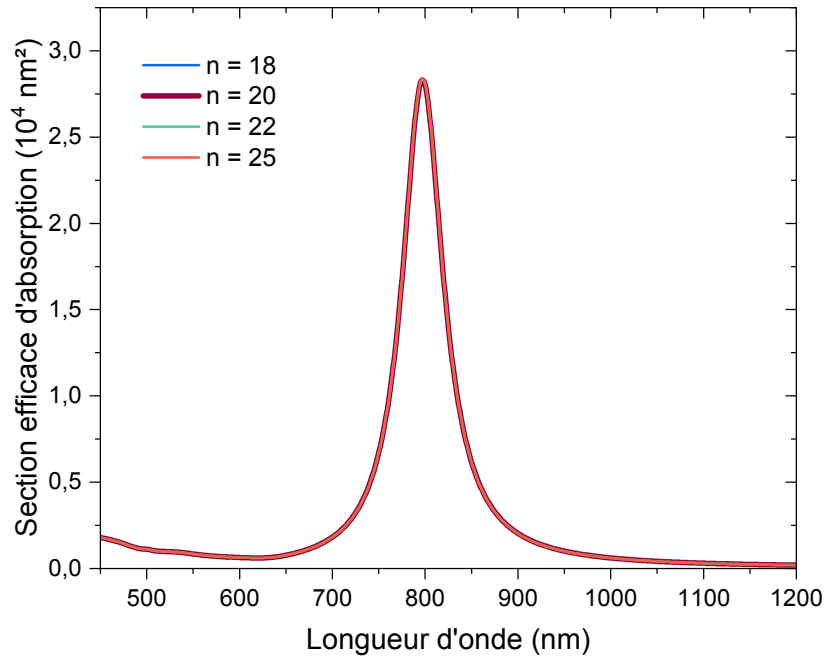


FIG. 1.22. Spectre d'absorption d'un nanobâtonnet de 22,5 nm de diamètre et 104,7 nm de longueur déposé à 1 nm d'un substrat d'ITO (configuration décrite sur la figure 1.17), obtenu par la BEM pour différentes valeurs de discrétisation n : $n = 18, 20, 22, 25$.

1.7 Exploitation de la résonance plasmon pour des applications médicales

1.7.1 Utilisation d'une irradiation continue

Les nanoparticules plasmoniques, et plus précisément les nanoparticules d'or, sont de bons candidats pour certaines applications médicales. En jouant sur leur forme, leur taille, leur chimie de surface et leur environnement, elles peuvent être utilisées pour l'imagerie [46], le langage intracellulaire d'ADN, la délivrance ciblée de médicaments, ou encore l'hyperthermie localisée pour la thérapie du cancer [47]. Il est possible de synthétiser des nanoparticules de formes différentes : sphères, bâtonnets, triangles, etc. avec des tailles variant de 1 nm à 200 nm. Ainsi, en jouant sur leur forme et leurs dimensions, les propriétés optiques qui leur sont associées varient, étendant le champ de leurs applications potentielles. Les nanoparticules d'or sont biocompatibles et de faible toxicité, quoique cette dernière doit être testée pour chaque nouvelle configuration envisagée [48]. En particulier, leur chimie de surface obtenue pour leur synthèse et leur stabilisation en solution peut conduire à un effet toxique. Prenons l'exemple de l'étude faite par Simpson *et al.* qui démontre que l'emploi de nanoparticules d'or dont la surface est modifiée par une certaine monocouche de thiol entraîne des complications rénales et une morbidité accrue. Néanmoins, cet effet peut être réduit par l'ajout d'une petite quantité de polyéthylène glycol (PEG) à la surface des nanoparticules comme évoqué dans cette même étude. Par ailleurs, il a été démontré dans le travail de Zhang *et al.* [49] que les nanoparticules d'or dont les dimensions sont inférieures à 30 nm présentent moins de toxicité que celles de dimensions plus élevées. Toutes ces limitations doivent être prises en compte

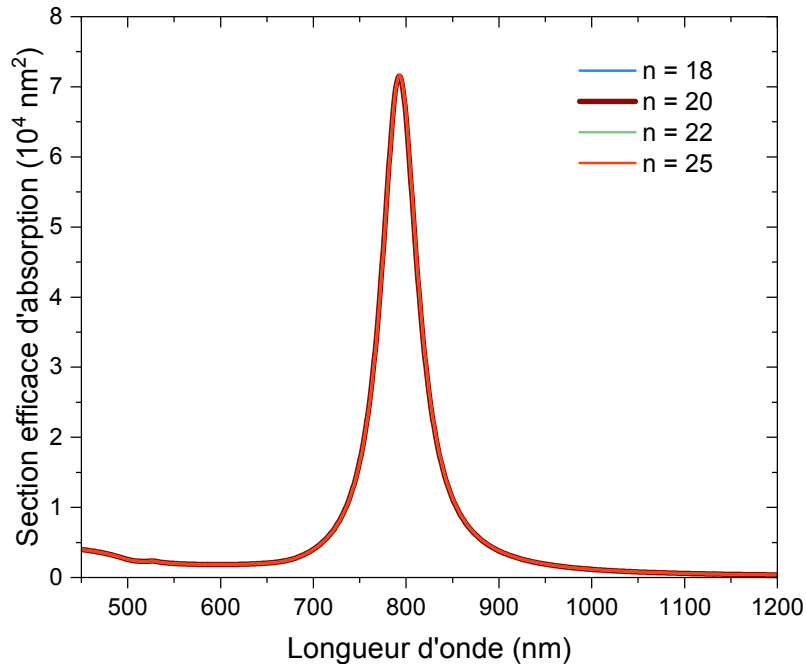


FIG. 1.23. Spectre d'absorption d'un dimère de bâtonnets de 20 nm de diamètre et 95 nm de longueur séparés par un interstice de 6 nm (configuration décrite sur la figure 1.19), dans le vide, obtenu par la BEM pour différentes valeurs de discrétisation n : $n = 18, 20, 22, 25$.

avant toute utilisation *in vivo* des nanoparticules d'or, que ce soit pour les tests sur les animaux ou dans les applications sur l'être humain.

Les NP représentent de bons agents pour la localisation de la thérapie. Plusieurs techniques conventionnelles pour traiter le cancer existent comme la radiothérapie, la chimiothérapie ou la chirurgie pour l'extraction des tumeurs. Néanmoins, celles-ci souffrent souvent d'un manque de localisation du traitement qui génère une destruction des cellules saines et l'apparition d'effets secondaires graves pour les patients. Pour palier ce manque de localisation, plusieurs approches de lutte contre le cancer exploitant les NP d'or se sont développées au cours des dernières années. La fonctionnalisation des NP joue un rôle essentiel dans ces applications. Par exemple, Eghtedari *et al.* ont démontré que la fonctionnalisation de nanobâtonnets d'or par l'anticorps HER2 a permis une bonne accumulation spécifique des nano-objets dans certaines tumeurs surexprimant la molécule conjuguée [50]. Albertini *et al.* ont démontré que l'accumulation des NP dans les tumeurs était plus importante lorsque les nano-objets étaient fonctionnalisés par des peptides [51]. Une fois fonctionnalisées, les NP sont délivrées par voie intraveineuse. La fonctionnalisation des NP n'est pas cependant le seul point à prendre en considération pour accroître l'accumulation dans les tumeurs. Par exemple, dans des études faites par Raj *et al.* ou encore Perrault *et al.*, on voit que la distribution de taille des NP est importante pour permettre une bonne accumulation des NP [52, 53]. De plus, un autre mécanisme favorise la pénétration des NP dans les cellules tumorales, à savoir l'effet EPR (*enhanced permeability and retention*), imputable à la laxité de l'endothélium des vaisseaux sanguins issus de l'angiogenèse cancéreuse [54]. Par ailleurs, la pharmacocinétique des NP dans l'organisme peut être optimisée par leur fonctionnalisation par du polyéthylène-glycol

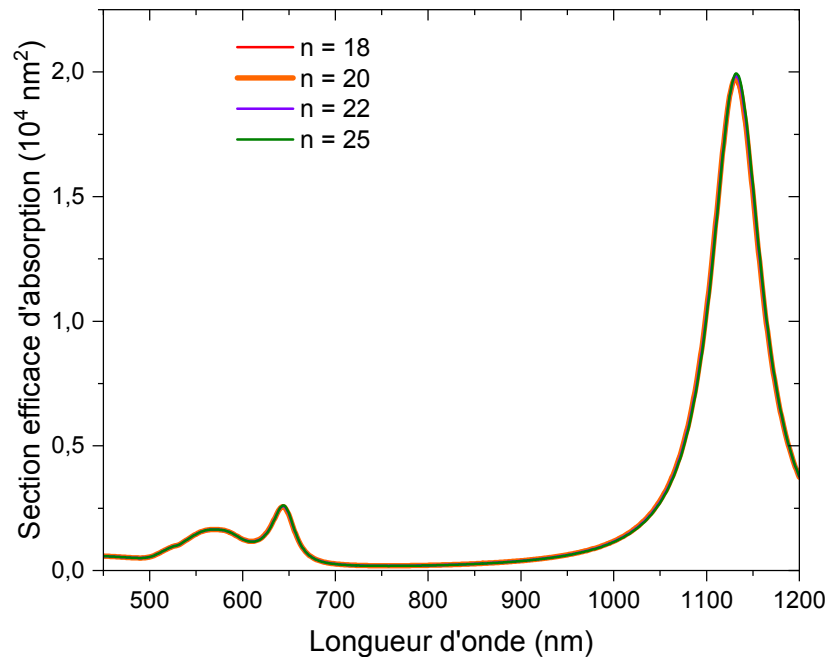


FIG. 1.24. Spectre d'absorption d'un dimère de bâtonnets de 20 nm de diamètre et 95 nm de longueur séparés par un interstice de 6 nm (configuration décrite sur la figure 1.19), dans le vide, obtenu par la BEM pour différentes valeurs de discrétisation n : $n = 18, 20, 22, 25$. Le dimère est déposé au-dessus d'un substrat en verre à 1 nm.

(PEG) qui leur permet de ne pas s'agréger et d'échapper plus longtemps à la réaction du système immunitaire [55]. Une fois les NP dispersées dans les cellules tumorales, elles peuvent être utilisées dans différentes configurations thérapeutiques en particulier via des mécanismes actionnés par leur interaction avec la lumière. La thérapie photothermique du cancer (PTT en anglais), par exemple, est une technique non-invasive. Elle repose sur l'exploitation de l'échauffement induit par l'excitation optique résonnante des NP pour détruire les tumeurs. Ceci est un processus irréversible car il cause la dénaturation des protéines et/ou la destruction des membranes cellulaires, Il est également possible de fonctionnaliser la surface des NP d'or et les exploiter pour d'autres applications comme la délivrance de médicaments. La figure 1.25 montre ainsi que le couplage de l'administration ciblée de médicaments avec la PTT fait croître les effets thérapeutiques via quatre mécanismes : une meilleure accumulation des nanopORTEURS dans les tissus tumoraux, une meilleure perméabilité des membranes cellulaires, l'exaltation de l'effet cytotoxique du médicament ainsi qu'un meilleur ciblage de la zone à traiter [56]. Les NP plasmoniques sont aussi utilisées comme biocapteurs. Elles permettent de détecter des virus comme le Sars-Covid [57] ou encore de mesurer le taux de glucose dans le sang [49].

Nous venons d'introduire quelques applications médicales dans lesquelles les propriétés optiques des NP d'or sont exploitées sous irradiation lumineuse continue. Nous passons maintenant à l'exploitation de leur irradiation impulsionnelle pour la photothérapie dynamique contre le cancer.

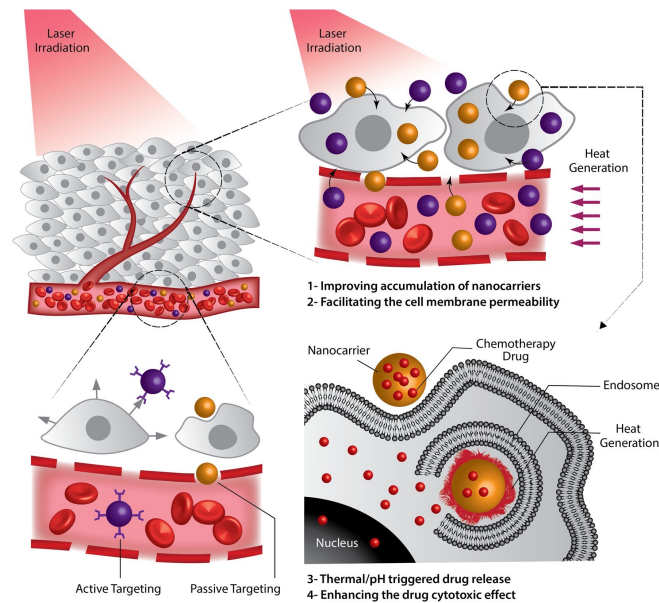


FIG. 1.25. La thérapie photothermique (PTT) du cancer conjuguée à la délivrance ciblée de médicaments. L'échauffement généré par les nanoparticules d'or suite à l'irradiation laser permet d'améliorer l'accumulation des nanopORTEURS dans le tissu tumoral, la perméabilité de la membrane cellulaire, le renforcement de l'effet cytotoxique du médicament en déclenchant la libération du médicament sur le site cible. La figure est prise de [56].

1.7.2 Utilisation d'une irradiation impulsionnelle pour la photothérapie dynamique contre le cancer

Nous nous intéresserons dans ce travail de thèse au traitement du cancer par la photothérapie dynamique (PDT). La PDT, comme nous le verrons plus en détails dans les chapitres 3 et 4, est une technique de traitement du cancer non-invasive. Conventionnellement, la PDT repose sur l'exploitation d'agents photosensibilisateurs (PS) (comme l'hématoporphyrine) pour libérer des radicaux chimiques libres toxiques aux cellules tumorales, appelés dérivés réactifs de l'oxygène (ROS pour *reactive oxygen species*). Les ROS regroupent l'oxygène singulet $^1\text{O}_2$ et les radicaux libres : l'anion superoxyde O_2^- , le radical hydroxyle $\bullet\text{OH}$ et les molécules non radicalaires comme le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 . La figure 1.26 relate les étapes principales de la PDT à base de PS seulement, dans le cas d'un cancer des poumons. Une fois injectée par voie intraveineuse, les PS, sous irradiation lumineuse extérieure et en présence d'oxygène dissous dans le milieu biologique, libèrent les ROS qui vont induire une destruction des cellules tumorales par apoptose et/ou nécrose [58]. Les PS sont des éléments centraux de la PDT conventionnelle et leur choix détermine l'efficacité de celle-ci. Les PS se doivent d'être biocompatibles et doivent être éliminées du corps après le traitement ou être tout simplement dégradées. Ces deux contraintes sont plutôt validées par les porphyrines (les PS les plus utilisées) mais pas pour les autres types de PS comme les PS inorganiques, même si ces dernières arrivent à mieux absorber l'excitation lumineuse. Ainsi, pour ces raisons et d'autres encore que nous aborderons spécialement au quatrième chapitre, les scientifiques se sont penchés sur le développement des PS. Il a été démontré que les propriétés plasmoniques des NP pouvaient exalter l'efficacité de la PDT conventionnelle [59]. En effet, grâce à la possibilité de fonctionnaliser la surface

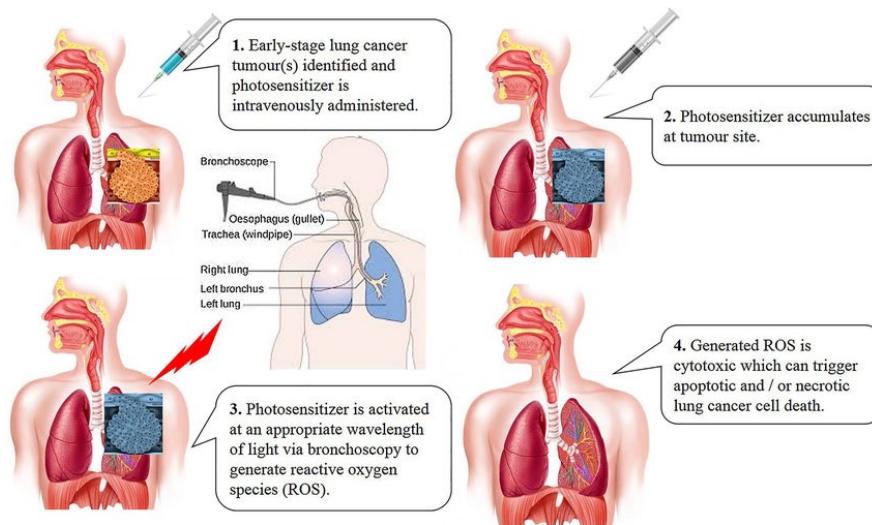


FIG. 1.26. Représentation schématique des principales étapes de la photothérapie dynamique (PDT) conventionnelle pour le traitement du cancer des poumons. Les photosensibilisateurs sont injectés par voie intraveineuse. Ils s'accumulent par la suite au niveau du site tumoral. Les PS sont photo-activés via une irradiation lumineuse extérieure. Cette activation génère la libération des dérivés réactifs de l'oxygène (ROS). A leur tour, les ROS vont détruire les cellules cancéreuses par apoptose et/ou nécrose. La figure est issue de [58].

des NP par des PS on est capable de créer des paires PS-nanoparticule d'or. Ceci va permettre d'accroître l'efficacité de la PDT conventionnelle employant seulement les PS grâce aux propriétés plasmoniques des NP [60]. Ainsi, le travail de Hone *et al.* [61] a montré que le photo-sensibilisateur phthalocyanine Pc conjugué à une NP d'or améliorerait la génération d'oxygène singulet.

Au-delà, d'autres travaux ont démontré qu'il est possible d'utiliser des NP seules pour la PDT, sans recourir aux PS. Les NP peuvent être en effet utilisées directement comme générateurs de dérivés réactifs de l'oxygène pour la PDT. En effet, lors de l'excitation résonante de NP d'or par des impulsions lumineuses, il est possible d'émettre des électrons qui vont induire à leur tour la génération d'un nanoplasma puis de dérivés réactifs de l'oxygène [13, 62, 63]. Cette génération d'un nanoplasma est aussi réalisable directement dans l'eau par « claquage optique » lors de l'exaltation plasmonique du champ proche optique. Il est également possible de générer $^1\text{O}_2$ par échange d'énergie de type Dexter entre les électrons excités par plasmon et l'oxygène triplet dissous. L'oxygène singulet est connu pour avoir aussi un effet délétère sur les cellules. Nous évoquerons cela plus en détails dans le troisième chapitre. Plusieurs questions restent encore à élucider concernant la PDT utilisant seulement les nanoparticules d'or avant de pouvoir passer à une application à l'humain. Nous devons notamment répondre aux enjeux de toxicité, nous assurer de caractéristiques laser optimales que nous évoquerons dans le quatrième chapitre, être capable de générer et quantifier les ROS souhaités, expliquer leurs mécanismes de production. Nous essaierons de répondre à ces deux derniers points au troisième chapitre.

1.8 Conclusion

Dans ce premier chapitre, nous avons d'abord exposé les propriétés optiques des métaux nobles. De la bonne compréhension de ces propriétés découle celle de la résonance de plasmon de surface localisée. Nous avons commencé par introduire les bases théoriques de la réponse optique des nanoparticules d'or en régime stationnaire. Puis nous avons vu que l'interaction résonnante d'une nanoparticule métallique et d'une impulsion lumineuse ultracourte entraînait une série de phénomènes transitoires pouvant être exploités pour plusieurs applications. Nous avons également introduit le travail de Brown *et al.* sur la constante de couplage électron-phonon et la capacité calorifique électronique, que nous avons intégrées dans notre modèle de la réponse optique transitoire. Nous avons alors présenté la Méthode des Éléments Frontières qui est l'outil numérique que nous avons choisi pour étudier la réponse optique de nos nanoparticules plasmoniques. Nous avons clôturé ce chapitre par une présentation de différentes applications médicales des nanoparticules d'or plasmoniques. Nous l'avons divisée en deux parties : dans la première nous avons vu globalement le principe des applications médicales de la réponse optique stationnaire et dans la seconde, nous nous sommes penchés sur l'application des NP plasmoniques à la photothérapie dynamique contre le cancer, qui est à la base même de ce travail de thèse.

Chapitre 2

Dynamique du champ proche optique

Sommaire

1.1 Introduction	13
1.2 Structures de bandes électroniques des métaux nobles	14
1.2.1 Schéma énergétique global	14
1.2.2 Les électrons de conduction	15
1.3 Propriétés optiques des métaux nobles	16
1.3.1 Contribution intrabande à la réponse optique : modèle de Drude	17
1.3.2 Contribution interbande à la réponse optique : modèle de Rosei	18
1.3.3 Fonction diélectrique totale	20
1.4 Réponse optique stationnaire des nanoparticules plasmoniques	21
1.4.1 Section efficace d'absorption	21
1.4.2 Exaltation du champ proche optique	25
1.5 Réponse optique transitoire des nanoparticules plasmoniques	27
1.5.1 Régime athermal de la réponse optique transitoire	28
1.5.2 Dynamique de la fonction diélectrique	34
1.6 Calcul numérique de la réponse optique des nanoparticules plasmoniques	36
1.6.1 Aperçu des méthodes de calculs numériques	36
1.6.2 Calcul par la méthode des éléments frontières BEM	37
1.7 Exploitation de la résonance plasmon pour des applications médicales	42
1.7.1 Utilisation d'une irradiation continue	42
1.7.2 Utilisation d'une irradiation impulsionnelle pour la photothérapie dynamique contre le cancer	45
1.8 Conclusion	47

2.1 Introduction

Les nanoparticules d'or sont réputées pour leurs propriétés optiques liées à la résonance de plasmon de surface localisée (LSPR). Comme nous l'avons vu au premier chapitre, les nanoparticules d'or absorbent efficacement le rayonnement incident, le transforment en chaleur tout en

amplifiant le champ électromagnétique à leur voisinage. D'une part, cette exaltation de champ proche augmente localement, dans l'eau, la probabilité d'ionisation par claquage optique, puisque la densité photonique est amplifiée par la LSPR. D'autre part, l'absorption de lumière par les nanoparticules est accrue à la résonance, amplifiant la photoémission électronique. L'exaltation du champ a ensuite une influence sur la dynamique des électrons éjectés. Aussi, l'étude du champ proche plasmonique et de sa dynamique au cours du passage de l'impulsion laser apparaît comme un élément clé de la compréhension des mécanismes de production de ROS par irradiation laser pulsée de nano-objets plasmoniques. Dans le cas de bâtonnets d'or, l'exaltation du champ est dépendante de la polarisation du champ incident. Si la polarisation est parallèle au grand axe de l'objet, elle est maximale aux extrémités du bâtonnet. Il est possible d'avoir des exaltations du champ proche optique encore plus intenses si deux bâtonnets sont alignés pointe à pointe à distance faible. Les deux nanobâtonnets individuels (ou monomères) forment ainsi un dimère dont l'exaltation de champ dans l'espace interstitiel est d'autant plus importante que la distance les séparant est faible (point chaud électromagnétique). Ces dimères sont exploités pour plusieurs applications, par exemple en bio-détection dont on est capable d'augmenter la sensibilité en bénéficiant de l'exaltation de champ entre les monomères [64]. Ainsi, l'intensité du signal de diffusion Raman par des molécules peut être drastiquement augmentée lorsque les molécules se trouvent dans l'interstice [65–67]. Nous profiterons donc aussi de ce chapitre pour explorer la dynamique du champ proche autour de tels dimères de nanobâtonnets, même si cela ne concerne pas vraiment l'application aux ROS.

En général, dans la littérature, le champ proche plasmonique est abordé en considérant uniquement les propriétés stationnaires des NP. Cependant, l'application d'une impulsion ultracourte est connue pour modifier la LSPR [68]. Aussi, il est pertinent de soulever la question suivante : comment est modifié le facteur d'exaltation optique F lorsque nous appliquons une impulsion laser ultracourte plutôt qu'une irradiation continue ? Quelle en est la conséquence sur le paramètre de Keldysh, et donc sur le processus de photoémission électronique depuis la nanoparticule métallique ?

La compréhension des mécanismes de photoémission d'électrons par les nano-objets plasmoniques est importante pour les raisons citées précédemment. En fonction de l'intensité du champ laser local, on distingue trois régimes de photoionisation des NP : par effet tunnel associé à un régime à fort champ, par ionisation suite à une absorption multiphotonique relative à un régime à faible champ, ou les deux à la fois (régime mixte). Le paramètre de Keldysh, γ_K , permet d'identifier la nature du régime de photoémission [69, 70]. Ce dernier dépend du champ électromagnétique local. Quel que soit le régime d'ionisation, on comprend que les sites d'émission électronique préférentiels sont aussi ceux de fort champ local. L'un de nos objectifs principaux, dans ce chapitre, est de déterminer ce que devient γ_K lorsque nous travaillons avec impulsions, en prenant en compte la dynamique du champ local.

Toutes ces interrogations et motivations ont fait naître le projet HEPPROS (Plan Cancer) dans lequel s'inscrit ma thèse. Ce projet est mené grâce à une collaboration entre plusieurs groupes de recherche. Je me propose dans ce second chapitre de contribuer au travail mené par Ludovic Douillard au CEA Saclay (LEPO/SPEC/IRAMIS) dans le cadre de HEPPROS. Mon objectif est que les résultats obtenus par mes calculs puissent concourir à une meilleure compréhension des mécanismes de photoémission d'électrons par les nanostructures plasmoniques. Un des moyens pour répondre à une partie des interrogations évoquées plus haut est d'accéder expérimentalement aux

distributions spatiales, temporelles et énergétiques des électrons photoémis. Ces caractéristiques sont étroitement liées à la topographie et la dynamique du champ proche optique autour des nano-objets. Plusieurs techniques expérimentales permettent de cartographier des modes plasmons [71] comme la microscopie optique en champ proche à balayage (SNOM pour *scanning near-field optical microscopy*) [72–74], la microscopie de cathodoluminescence (CL) [75–77], la microscopie à photoémission d'électrons (PEEM pour *PhotoEmission Electron Microscopy*) [78–80]. La PEEM permet d'imager les sites d'émission de photo-électrons par des structures métalliques. Avec le développement de la plasmonique, la PEEM est devenue un outil pertinent pour accéder aux électrons émis à la suite d'excitation résonante des nanoparticules et ainsi cartographier le champ proche optique avec une résolution spatiale de l'ordre de 10 nm [81].

Ce second chapitre sera structuré comme suit. Nous calculerons d'abord la réponse optique ultrarapide de nanoparticules plasmoniques : un nanobâtonnet d'or individuel (AuNR) et un dimère de nanobâtonnets. Nous examinerons ainsi la fonction de distribution électronique, la section efficace d'absorption, la puissance instantanée absorbée, la température électronique effective, et le taux de photoémission électronique. Dans un dimère, nous montrerons l'effet du couplage entre les deux AuNR sur leur réponse optique ultrarapide. Ce travail nous permettra de pointer l'importance de prendre en compte la dynamique des propriétés optiques des nano-objets dans l'évaluation des effets liés à la LSPR en régime impulsif. Nous passerons alors à l'étude de l'effet de l'interaction de nanoparticules avec un substrat sur la dynamique de leur réponse optique. L'effet d'un substrat sur la LSPR a déjà été étudié en régime stationnaire [82–84]. En revanche, à notre connaissance, l'étude dynamique en régime transitoire athermal de ces systèmes n'a jamais été réalisée. Pour cela, nous prendrons l'exemple d'un AuNR déposé sur un substrat d'ITO (pour *indium tin oxide*) car il est utilisé en PEEM. En effet, en PEEM les nano-objets plasmoniques doivent reposer sur un substrat à la fois conducteur pour permettre l'établissement du champ, et transparent pour que l'échantillon ne chauffe pas ou soit endommagé par absorption du laser incident. En général, les nano-objets sont déposés sur un substrat en verre recouvert d'une couche d'ITO pour ces raisons [85]. Néanmoins, nous ne considérerons seulement que la présence de l'ITO dans notre travail par souci de simplicité.

Dans la seconde partie de ce chapitre, nous nous intéresserons plus spécifiquement au champ proche et à son effet sur la photoémission électronique, à travers le facteur d'exaltation et le paramètre de Keldysh. Nous démontrerons que la seule prise en compte de la valeur stationnaire du facteur d'exaltation F , considéré habituellement dans la littérature, n'est pas suffisante pour décrire rigoureusement l'exaltation du champ proche optique et les différents processus dans lesquels il est impliqué (éjection d'électrons et génération de ROS, bio-détection, etc.). En effet, nous verrons que F évolue avec le passage de l'impulsion laser sous l'effet de cette même impulsion. Nous introduirons donc la notion de dynamique du facteur d'exaltation $F(t)$ décrivant sa dépendance temporelle. Nous montrerons de manière similaire la dépendance temporelle du paramètre de Keldysh dans le cas de bâtonnets d'or. Nous mettrons en évidence l'influence de certains paramètres sur la dynamique de F et γ_K comme l'intensité crête et la durée d'impulsion à fluence constante. A des fins pratiques, nous introduirons également les notions de facteur d'exaltation effectif et de paramètre de Keldysh effectif. Toute cette étude sera réalisée sur un nanobâtonnet d'or déposé à 1 nm d'un substrat d'ITO, configuration correspondant aux nano-objets étudiés lors des expériences PEEM réalisées au CEA dans le cadre du projet HEPROS¹.

1. Ce choix d'une distance AuNR-substrat de 1 nm est lié à la méthode de préparation des échantillons en PEEM. Avant le dépôt des nano-objets métalliques, ces derniers sont entourés d'un surfactant organique afin de prévenir

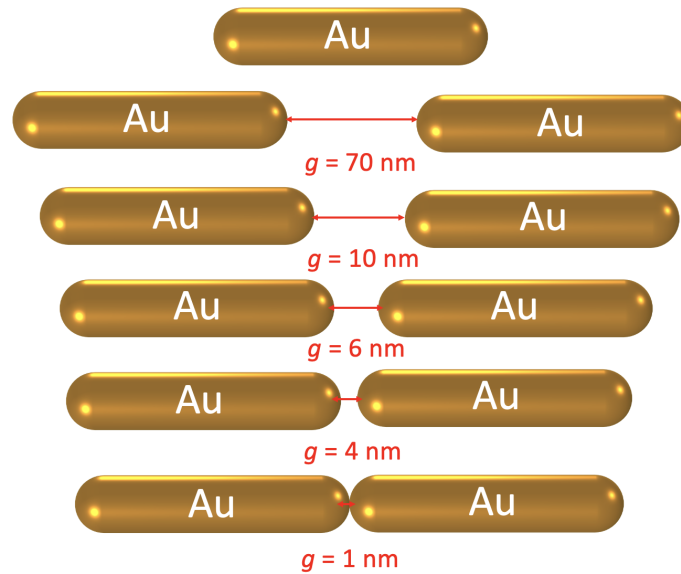


FIG. 2.1. Représentation schématique du système étudié : un nanobâtonnet d'or seul dans le vide, de 20 nm de diamètre et 95 nm de longueur et deux nanobâtonnets de mêmes dimensions formant un dimère, espacés d'un intervalle variable g . Pour la configuration avec substrat, les AuNR sont positionnés à 1 nm de distance de ce dernier.

2.2 Influence de différentes configurations morphologiques sur le comportement optique transitoire

Ainsi, comme nous l'avons mentionné en introduction, nous calculons la réponse optique ultrarapide de NP d'or comme décrit dans le premier chapitre [12]. Nous comparons en premier lieu la réponse optique transitoire d'un AuNR individuel à celle d'un dimère de nanobâtonnets d'interstice contrôlé. En second lieu, nous chercherons à mettre en évidence l'influence de la présence d'un substrat de verre sur la réponse ultrarapide des systèmes précédents. Pour chaque configuration considérée, nous nous mettrons en condition de résonance.

2.2.1 AuNR individuel versus dimère de AuNR

Nous commençons dans cette première partie par étudier la dynamique de la réponse optique ultrarapide d'un AuNR dans le vide, puis nous la comparerons à celle d'un dimère de mêmes objets. Nous testerons plusieurs configurations en jouant sur l'intervalle entre les deux AuNR (voir figure 2.1) : $g = 70, 10, 6, 4$ nm et 1 nm.

La figure 2.2 présente le spectre de la section efficace d'absorption correspondant à ces configurations. Nous constatons que pour les mêmes dimensions de AuNR, le AuNR individuel est celui qui présente la plus courte longueur d'onde de LgSPR et la plus faible section efficace d'absorption à la résonance. Nous constatons aussi que plus l'intervalle entre les AuNR dans le dimère décroît, plus la LgSPR se décale vers les grandes longueurs d'onde (de 739 nm pour $g = 70$ nm, à 849

tout risque d'aggrégation. Le surfactant utilisé dans notre cas est le CTAB, formant une couche d'épaisseur de 1 à 2 nm autour des nano-objets. Lors du dépôt sur le substrat et afin de ne pas gêner l'émission des électrons des nanoparticules, on soumet l'échantillon à un traitement UV-ozone afin de retirer toute trace de matière organique (la couche de surfactant). Cette procédure, qui n'est autre qu'une oxydation, n'est pas efficace dans la zone entre les objets et le substrat. Pour cette raison, nous considérons une distance NP-substrat de 1 nm.

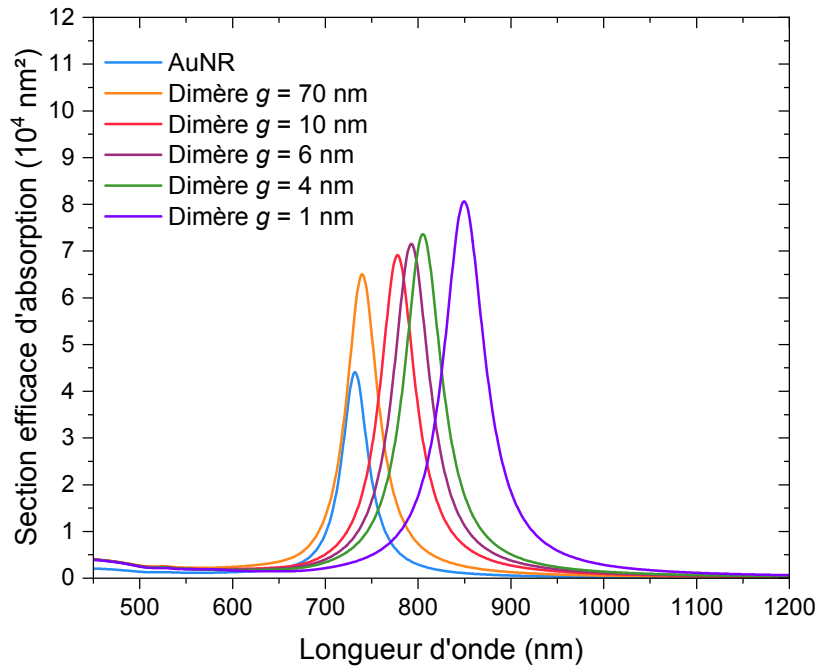


FIG. 2.2. Section efficace d'absorption associée à chaque système de la figure 2.1.

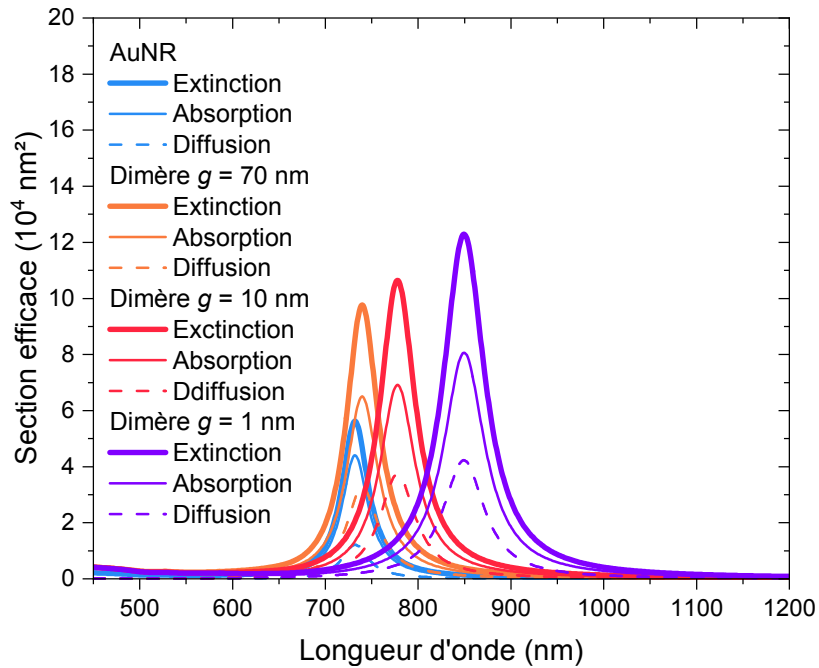


FIG. 2.3. Sections efficaces d'extinction, d'absorption et de diffusion associées à un AuNR seul et un dimère de $g = 70, 10$ et 1 nm .

nm pour $g = 1$ nm). Ceci est conforme aux différentes études qui se sont déjà penchées sur cette question [86, 87]. Ce décalage de la LgSPR lors de la diminution de l'interstice s'explique par la théorie de l'hybridation plasmon [88–90]. Un couplage de modes plasmons peut être assimilé à une hybridation moléculaire. Les modes plasmons peuvent s'hybrider en phase ou en opposition de phase. Comme évoqué dans le travail de Sheikholeslami *et al.* [88], deux cas peuvent alors se présenter. Si le champ laser incident est polarisé le long du grand axe formant le dimère (polarisation longitudinale LgSPR), la combinaison en phase des modes plasmons génère un mode liant. Ce mode liant est caractérisé par un décalage vers les plus grandes longueurs d'onde et une exaltation du champ proche dans l'interstice du dimère. Le mode déphasé est associé à une configuration anti-liante. Le champ exalté se trouve alors à l'extrémité externe des nanobâtonnets et le pic de résonance se décale vers les plus courtes longueurs d'onde. Cependant, si le champ laser incident est perpendiculaire au grand axe du dimère (polarisation transverse TrSPR), le contraire se produit avec cette fois-ci une formation d'un mode anti-liant dans le cas d'une hybridation en phase (décalage vers les plus courtes longueurs d'ondes) et un mode liant dans le cas d'une hybridation déphasée. Il est à noter que le décalage de la résonance dans le cas TrSPR est nettement moins marqué que dans le cas LgSPR [91].

Nous pouvons par ailleurs noter que la valeur maximale de la section efficace d'absorption augmente lorsque g diminue ; ceci est dû à l'augmentation du couplage entre les deux monomères. De plus, la valeur de σ_{abs} pour la plus grande valeur de g est inférieure au double de la valeur pour le AuNR seul. Ceci s'explique par la contribution de la diffusion à l'extinction. Pour mieux voir cela, nous présentons sur la figure 2.3 le spectre de la section efficace d'extinction, d'absorption et de diffusion d'un AuNR et d'un dimère de $g = 70, 10$ et 1 nm. La contribution de la diffusion l'extinction est plus importante dans le cas du dimère que dans celui du monomère. Ceci affecte le rapport des intensités maximales d'absorption et de diffusion.

2.2.1.1 Dynamique de la fonction de distribution électronique

Passons maintenant au régime transitoire et examinons pour commencer l'évolution temporelle de la fonction de distribution électronique f en régime athermal. La figure 2.4 présente $f(E, t)$ pour une intensité crête $I_0 = 1$ GW cm⁻² et une durée d'impulsion $\Delta t = 150$ fs :² (a) avant le début de l'impulsion (= situation stationnaire), (b) au temps $t = 0$ correspondant au maximum de l'impulsion laser et (c) à un temps $t = 1$ ps, soit après le passage de l'impulsion laser. Les profils de f sont présentés pour le AuNR seul et le dimère avec $g = 1$ nm (cf. figure 2.1).

Avant le début de l'impulsion laser (figure 2.4), la température électronique T_e caractérisant l'énergie interne du gaz d'électrons à l'équilibre est égale à la température du réseau cristallin (= température ambiante). La fonction de distribution électronique $f(E, t)$ suit la distribution électronique de Fermi-Dirac conventionnelle : quasiment tous les niveaux d'énergie inférieure à E_F sont occupés et quasiment tous les niveaux d'énergie supérieure à E_F sont vides. Puis la fonction de distribution se creuse sous le niveau de Fermi et se remplit au-dessus. En effet, lorsque l'impulsion laser commence, une partie de l'énergie lumineuse est absorbée, donnant lieu à des transitions électroniques (comme nous l'avons vu au premier chapitre). Les électrons ayant gagné l'énergie $\hbar\omega$ sont promus au-dessus du niveau de Fermi, dépeuplant les niveaux inférieurs à E_F . Ces électrons déjà excités peuvent à nouveau bénéficier de transitions vers des niveaux d'énergie supérieure, voire atteindre leur énergie de « libération » (E_c) ; le profil en marches d'escalier de f (figure 2.4b) est

². Ce choix de caractéristiques de l'impulsion correspond à un travail en collaboration avec Tadele Otomalo, ancien doctorant de l'équipe.

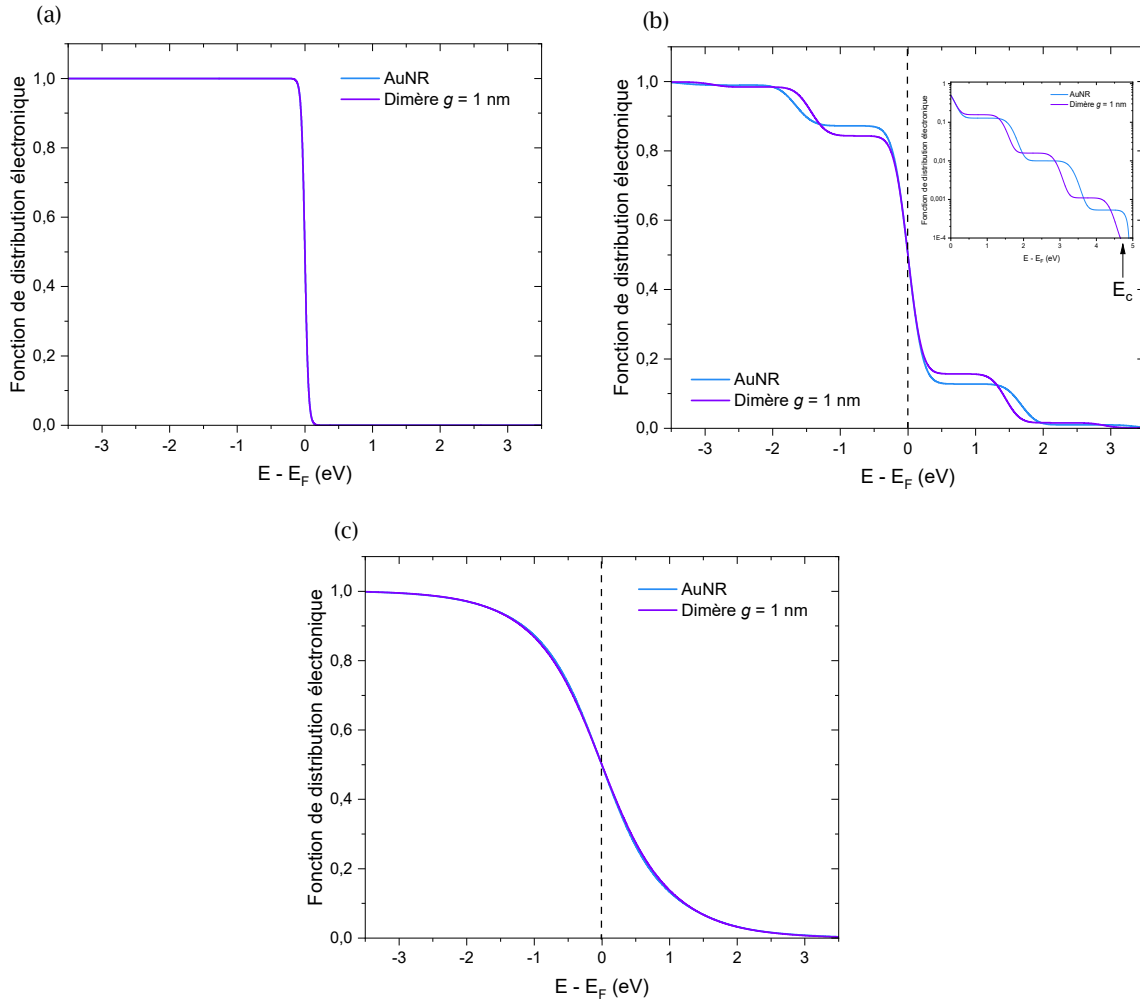


FIG. 2.4. Fonction de distribution électronique f calculée en régime athermal pour un AuNR seul et un dimère de AuNR avec $g = 1$ nm. Les AuNR sont de mêmes dimensions : 20,0 nm de diamètre et 95,0 nm de longueur, dans le vide, et soumis à une impulsion laser de durée $\Delta t = 150$ fs et d'intensité crête $I_0 = 1$ GW cm $^{-2}$. Les deux systèmes sont irradiés à leur LgSPR en polarisation longitudinale. f est donnée à trois instants différents de l'impulsion laser : (a) avant l'impulsion, (b) au pic de l'impulsion ($t = 0$ fs) et (c) à $t = 1$ ps, après l'impulsion.

typique de cette absorption multiphotonique [92]. Comme nous l'avons vu précédemment, il s'agit du régime athermal pendant lequel il n'est plus possible de définir une température électronique T_e . On peut néanmoins attribuer au gaz d'électrons une température effective. Cette évolution de $f(E, t)$ est observée pour le monomère et le dimère, néanmoins, nous constatons sur la figure 2.4 b que les « marches d'escalier » formées de part et d'autre de E_F sont plus creusées dans le cas du dimère que dans celui du monomère, reflétant une plus grande absorption de puissance laser (voir figure 2.2) due au couplage des modes plasmon. L'insert représentant f en échelle semi-logarithmique confirme l'absorption successive de plusieurs photons plus importante dans le cas du dimère. Enfin, à des temps plus longs (ici $t = 1$ ps), l'énergie électronique a été redistribuée par collisions $e-e$ et nous obtenons de nouveau un profil conforme à la statistique de Fermi-Dirac avec $T_e > T_0$.

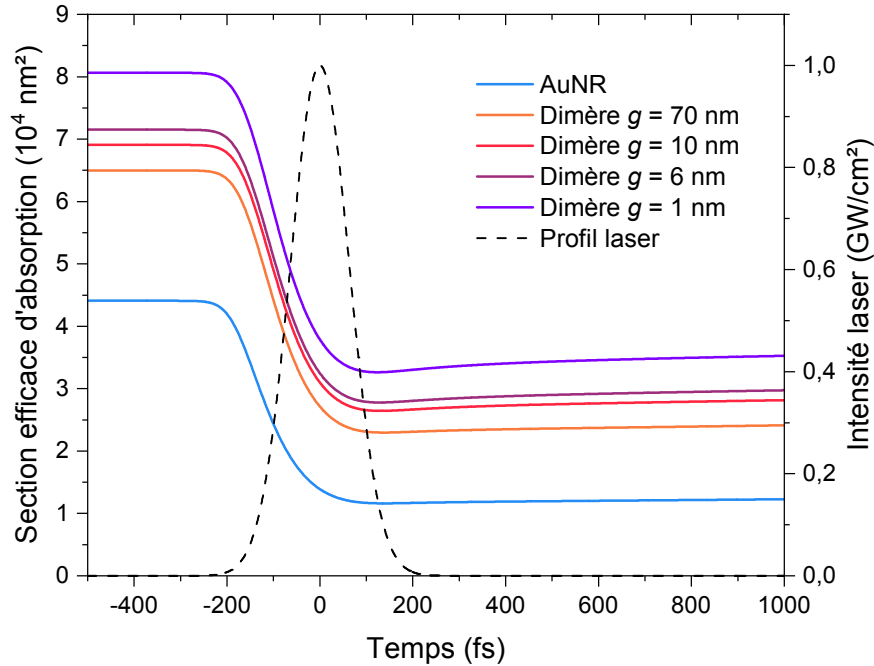


FIG. 2.5. Évolution temporelle de la section efficace d'absorption d'un nanobâtonnet d'or individuel de 20 nm de diamètre et de 95 nm de longueur, dans le vide, et d'un dimère de mêmes AuNR d'interstice g variable, irradiés chacun à résonance par une impulsion laser de durée $\Delta t = 150$ fs et d'intensité crête 1 GW cm^{-2} . Le champ incident est polarisé parallèlement au grand axe des nano-objets. Le profil temporel de l'impulsion laser est ajouté (pointillés, échelle de droite).

2.2.1.2 Dynamique de la section efficace d'absorption

La figure 2.5 représente la dynamique de la section efficace d'absorption calculée pour les différentes configurations, en polarisation longitudinale. La durée d'impulsion laser est de $\Delta t = 150$ fs et l'intensité crête est de $I_0 = 1 \text{ GW cm}^{-2}$. Chaque configuration est excitée à sa longueur d'onde de résonance LgSPR : $\lambda = 732 \text{ nm}$, 739 nm , 777 nm , 792 nm et 849 nm pour le AuNR individuel et les dimères d'interstice $g = 70, 10 \text{ nm}$, 6 nm et 1 nm , respectivement. Les valeurs de σ_{abs} avant l'arrivée de l'impulsion ($t \lesssim -200$ fs) correspondent à la situation stationnaire de la figure 2.5, au pic de la résonance. σ_{abs} se remet ensuite à croître avec une dynamique très lente à l'échelle de la durée de l'impulsion. Ceci est dû au refroidissement du gaz d'électrons par échange d'énergie avec le réseau cristallin (collisions électron - phonon). Les cinq configurations étant à résonance, le profil d'évolution de la section efficace d'absorption avec le temps est similaire.

En effet, pour les cinq configurations, la section efficace d'absorption a initialement sa valeur maximale (= valeur stationnaire) puis diminue dès le début de l'impulsion pour atteindre une valeur minimale peu après le pic de l'impulsion laser vers $t = 100$ fs. Cette forte diminution de σ_{abs} au cours du passage de l'impulsion provient de l'amortissement dynamique de la résonance plasmon. Ceci a déjà été mis en évidence et analysé dans les thèses antérieures de l'équipe dans le cas de AuNR isolés [68, 92]. Le AuNR individuel présente toujours la plus faible valeur de σ_{abs} . Dans le dimère, en rapprochant les deux AuNR, cette valeur augmente, comme en régime stationnaire. Ces résultats reflètent la nécessité de prendre en considération, comme dans le cas de nanobâtonnets

individuels [68], la dynamique de la section efficace d'absorption pour l'exploitation des dimères en régime d'excitation ultrabrève. Dans la littérature, ceci est rarement le cas [93].

2.2.1.3 Puissance absorbée

Nous passons à présent à l'évaluation de la puissance absorbée pour les cinq configurations présentées sur la figure 2.1. L'obtention de la section efficace d'absorption σ_{abs} par calcul BEM nous permet de déduire la puissance absorbée $P_{abs}(t)$. Elle est donnée par :

$$P_{abs}(t) = \frac{\sigma_{abs}(\omega_{las}, t)I(t)}{V} \quad (2.1)$$

où V est le volume de la NP et $I(t)$ est l'intensité instantanée du laser. Dans le cas d'un dimère, l'équation 2.1 devient :

$$P_{abs}(t) = \frac{\sigma_{abs}(\omega_{las}, t)I(t)}{2V}. \quad (2.2)$$

L'intensité crête du laser vaut toujours $I_0 = 1 \text{ GW cm}^{-2}$ et la durée d'impulsion $\Delta t = 150 \text{ fs}$. Les cinq configurations sont irradiées chacune à sa longueur d'onde de résonance LgSPR déterminée à partir de la figure 2.2. La figure 2.6 représente la puissance instantanée absorbée par les NP. Le maximum de P_{abs} est atteint avant le maximum de l'impulsion laser ($t = 0 \text{ fs}$). Ceci est bien sûr à relier au profil temporel de σ_{abs} (figure 2.5). Nous remarquons par ailleurs que les valeurs de P_{abs} atteintes dans le cas du dimère de $g = 70 \text{ nm}$ sont légèrement plus faibles que celles du monomère AuNR. Ceci s'explique par le rapport des valeurs de σ_{abs} pendant le passage de l'impulsion, notamment à $t = 0 \text{ fs}$, qui sont légèrement inférieures à 2. Ce rapport augmente au fur et à mesure que g diminue.

2.2.1.4 Température électronique effective

Nous passons à présent au calcul de l'évolution de la température électronique effective T_e^* avec le passage de l'impulsion laser. T_e^* est reliée à la fonction de distribution électronique via l'équation (1.35) du premier chapitre. Le AuNR et les dimères de AuNR des cinq configurations de la figure 2.1 sont excités à leur LgSPR (figure 2.2). Avant le passage de l'impulsion laser, les NP sont à l'état d'équilibre et la température électronique effective T_e^* est égale à la température ambiante $T_0 = 300 \text{ K}$. Quand l'impulsion commence, T_e^* augmente rapidement jusqu'à une valeur maximale atteinte un peu avant la fin de l'impulsion laser. On peut remarquer que les différences relatives entre les valeurs maximales de T_e^* atteintes pour les différentes configurations sont nettement moins marquées que les différences relatives entre puissances absorbées maximales (figure 2.6). Ceci est dû à l'augmentation de la capacité calorifique électronique avec T_e (ou T_e^*) (cf. figure 12 au chapitre 1). Puis T_e^* commence à diminuer très lentement, les électrons cédant peu à peu leur énergie aux phonons. Notre simulation étant restreinte à 1 ps, nous ne voyons bien sûr pas le retour à la température électronique initiale.

2.2.1.5 Émission d'électrons

Nous déterminons maintenant le taux d'émission électronique du métal vers son milieu extérieur (le vide ici). Notre modèle, grâce au travail de thèse de T. Labouret [92], nous permet d'obtenir les différentes contributions à l'émission. Un électron ne peut être éjecté du métal que si son énergie dépasse l'énergie critique E_c au-delà de l'énergie de Fermi, qui dans le cas du vide est le travail de sortie ($E_c = W = 4,9 \text{ eV}$). Cette énergie peut être atteinte suivant deux mécanismes, à savoir, par absorption de photons, appelée photoémission, ou thermiquement via une émission

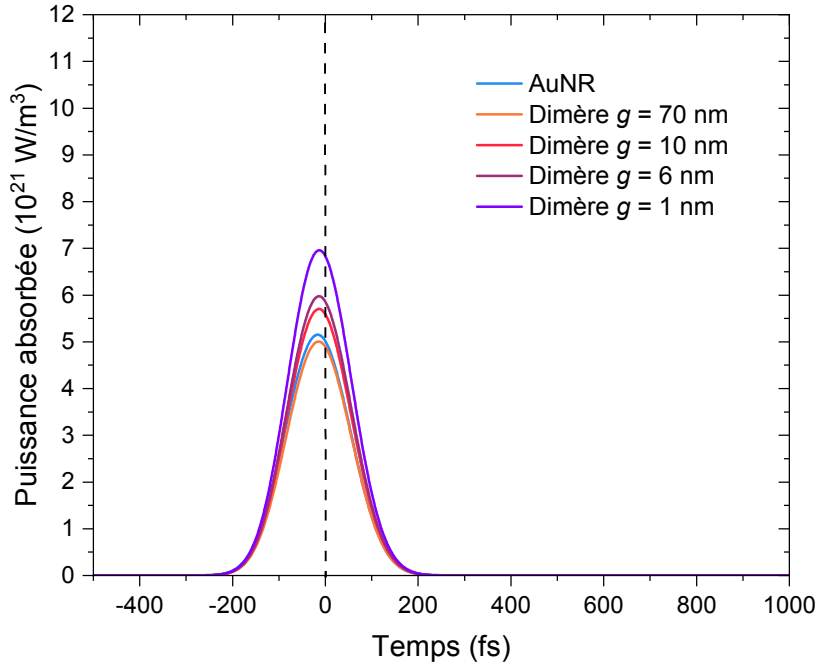


FIG. 2.6. Évolution temporelle de la puissance volumique instantanée absorbée par les nanobâtonnets d'or dans les cinq configurations de la figure 2.1, avec les mêmes conditions d'irradiation.

thermionique due aux collisions $e-e$ et $e-ph$. Le taux d'émission électronique par photoémission ou émission thermionique ($e-e$ et $e-ph$) s'écrit de manière générale :

$$\frac{\partial n_e}{\partial t} = - \int_0^{E_F + E_c} \frac{\partial f}{\partial t} \rho(E) dE \quad (2.3)$$

où l'opposé des variations de $f(E)$ associées à chaque processus d'émission définit la densité des électrons émis par le métal. Il est à noter que le nombre total d'électrons est conservé (les électrons restant dans le métal, avec des énergies $E < E_F + E_c$ et les électrons émis, avec des énergies $E > E_F + E_c$).

Nous représentons ces trois contributions électroniques séparément, dans les cinq configurations de calcul (toujours dans l'optique de mettre en évidence l'influence du couplage de AuNR sur les différentes contributions) : le AuNR individuel et les dimères de AuNR d'interstice de plus en plus étroit. Les émissions thermioniques dues aux collisions $e-e$ et $e-ph$ dépendent respectivement de l'énergie thermique de l'ensemble des phonons et de celle, effective, associée aux électrons, ainsi que de la dérivée de la fonction de distribution électronique à $E = E_c$:

$$\left(\frac{\partial n_e}{\partial t} \right)_{th,ph} = \frac{1}{2\pi^2} \left(\frac{2m_e}{\hbar^2} \right)^{3/2} C_{e-ph} k_B T_l \left(\frac{\partial f}{\partial E} \right)_{E=E_c}, \quad (2.4)$$

$$\left(\frac{\partial n_e}{\partial t} \right)_{th,e} = \frac{1}{2\pi^2} \left(\frac{2m_e}{\hbar^2} \right)^{3/2} C_{e-e} k_B T_e^* \left(\frac{\partial f}{\partial E} \right)_{E=E_c}. \quad (2.5)$$

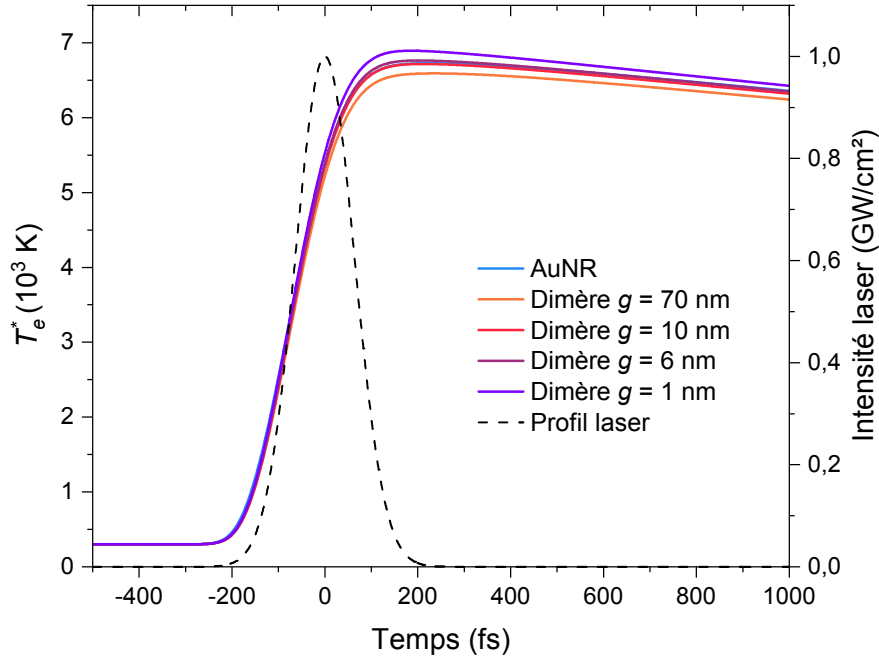


FIG. 2.7. Évolution temporelle de la température électronique effective des cinq configurations de la figure 2.1, avec les mêmes conditions que celles de la figure 2.5. Le profil de l'intensité laser est également représenté (échelle de droite).

La photoémission est quant à elle donnée par :

$$\left(\frac{\partial n_e}{\partial t}\right)_{phot} = -\rho(E_F) \frac{P_{abs}(t)}{K} \int_{E_c - \hbar\omega_{laser}}^{E_c} f(E) dE . \quad (2.6)$$

où K est donné par l'équation (1.32) (voir chapitre 1).

La figure 2.8 représente les trois contributions à l'émission dans le modèle adapté au régime athermal : thermoémission $e-e$, thermoémission $e-ph$ et photoémission. Comme cela a déjà été démontré [92], la thermoémission $e-e$ est la principale contribution à l'émission d'électrons, ce qui rejoint les résultats de Grua *et al.* [34]. Les mêmes profils sont observés dans les cinq configurations étudiées. Le AuNR individuel présente un taux d'émission plus grand que celui des dimères pour l'ensemble des processus. Par ailleurs, les taux d'émissions thermioniques sont d'autant plus importants que g est grand. Dans le cas de la photoémission, l'évolution du taux avec g n'est pas monotone (la photoémission augmente lorsque g diminue entre 6 et 1 nm). Ces différences proviennent de la compétition complexe entre plusieurs mécanismes, dont le résultat n'est pas intuitif. Néanmoins, nous pouvons mettre en avant quelques éléments de compréhension. Tout d'abord, nous comparons ces courbes obtenues à fluence laser constante ($I_0 \Delta t$). En diminuant g , le dimère absorbe plus de puissance (cf. figure 2.6) mais l'énergie des photons, $\hbar\omega$, diminue puisque nous travaillons à chaque fois à résonance (cf. figure 2.2). Ceci impacte les modifications de $f(E, t)$ pendant le régime athermal, comme on peut le voir sur la figure 2.4b : pour le dimère avec $g = 1$ nm, les « marches d'escalier » sont plus hautes, mais plus étroites que pour le monomère. La dynamique de la probabilité que les électrons atteignent l'énergie E_c ($= W$ ici), régissant l'évolution du taux d'émission, est donc complexe et dépend de plusieurs facteurs simultanément. Un point est

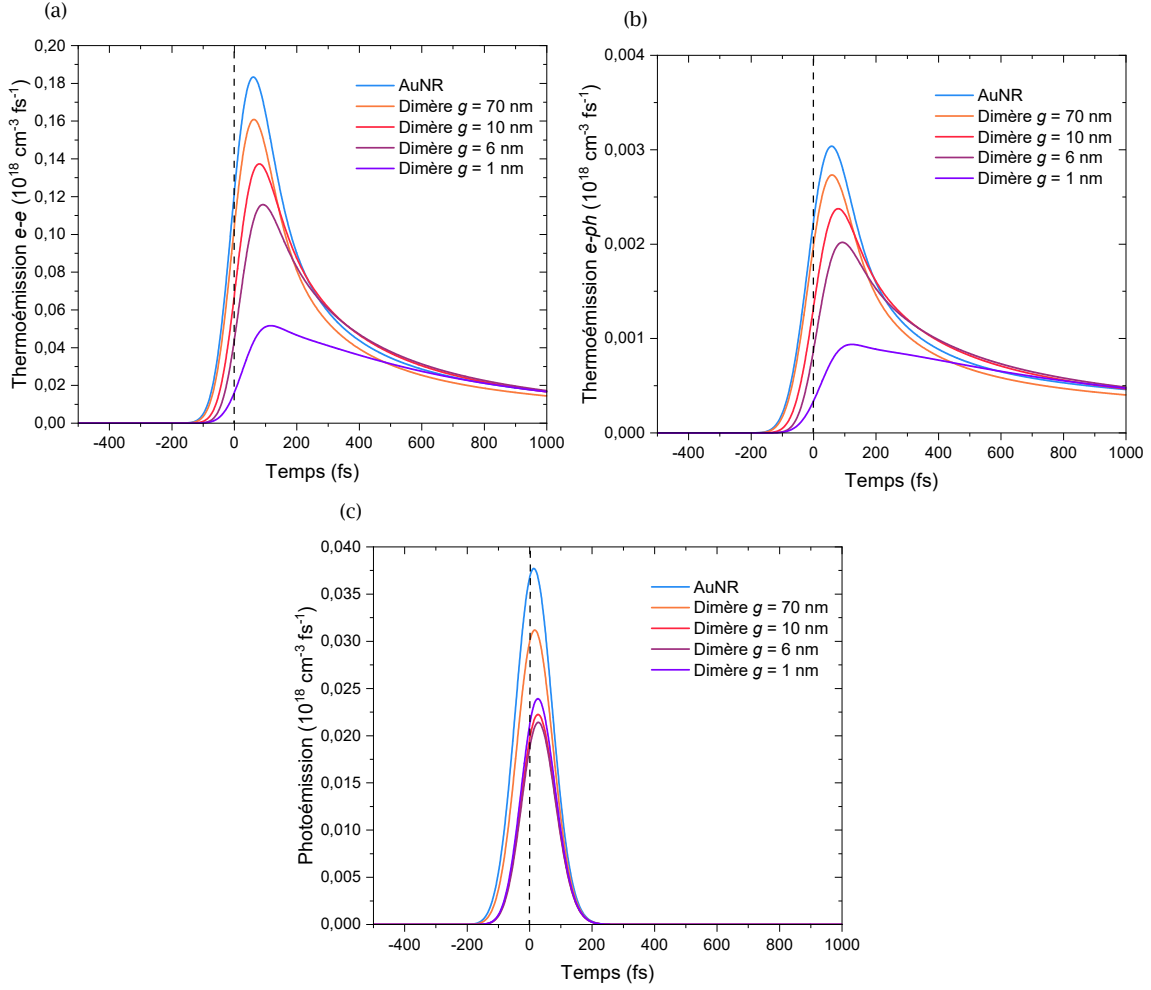


FIG. 2.8. Contributions à l'émission multiphotoniques : en (a) la thermoémission $e-e$, en (b) la thermoémission $e-ph$ et en (c) la photoémission. Le calcul est fait dans le cas d'un nanobâtonnet de $20 \text{ nm} \times 95 \text{ nm}$ de dimensions, dans le vide, et dans le cas d'un dimère de AuNR de mêmes dimensions avec différentes distances de séparation g .

néanmoins à retenir : les systèmes irradiés à résonance et par la même fluence ne répondent pas de la même façon. Par ailleurs, nous constatons sur les figures 2.8 que les trois contributions à l'émission d'électrons atteignent leur maximum peu après le temps $t = 0$ (pic de l'impulsion), ce qui est relié à la dynamique de la redistribution d'énergie dans le gaz d'électrons excités comme expliqué dans la Réf. [92]. On constate de plus que les deux processus de thermoémission sont d'autant plus lents que le couplage des modes plasmon est fort (le maximum est retardé lorsque g diminue). Ceci est dû à la non-linéarité de la dynamique de retour à l'équilibre thermodynamique, traduit par exemple par la dépendance en température de C_e . La ré augmentation de la photoémission pour $g = 1 \text{ nm}$ peut être dû au profil d'évolution de la fonction de distribution électronique au voisinage du travail de sortie $W = 4,9 \text{ eV}$. En traçant la fonction de distribution électronique en échelle logarithmique, nous constatons que W est atteinte plus rapidement par le dimère de $g = 1 \text{ nm}$ que dans les autres cas. Au point où nous en sommes et pour le temps qui m'est imparti, nous nous pouvons aller plus loin dans nos réflexions.

Au cours de cette première partie, nous nous sommes intéressés à la réponse optique en régime athermal, sous l'angle de différents paramètres pertinents, dans les cas d'un AuNR seul et d'un

dimère de AuNR d'interstice variable. Pour ce faire, nous avons maintenu la durée de l'impulsion laser et son intensité crête constante et en avons fait varier la longueur d'onde de manière à irradier chaque configuration à sa LgSPR. Nous avons vu que la diminution de l'interstice dans le dimère accroissait la différence avec le cas du AuNR seul, et ce pour tous les aspects de la réponse optique examinés. Pour ne pas démultiplier les configurations, nous décidons de retenir seulement le cas $g = 6$ nm dans l'étude qui suit. Celle-ci va porter sur l'influence de l'ajout d'un substrat de verre sur la réponse optique ultrarapide de AuNR seul et d'un dimère de AuNR.

2.2.2 Influence d'un substrat sur la réponse transitoire d'un monomère et d'un dimère de AuNR

Comme dans la section précédente, nous allons calculer les principales contributions à la réponse optique, à savoir, la section efficace d'absorption, la puissance absorbée qui en découle et la température électronique effective, et nous comparerons les résultats avec ceux obtenus précédemment. Nous examinerons également les trois contributions à l'émission électronique.

2.2.2.1 Section efficace d'absorption

Le monomère ou le dimère est placé à 1 nm au-dessus du substrat en verre, considéré comme semi-infini dans les simulations. Comme pour le cas sans substrat, nous effectuons une excitation laser accordée à la LgSPR. Pour le dimère, nous avons choisi $g = 6,0$ nm. Les deux configurations sont présentées sur la figure 2.9. Le AuNR sur substrat et le dimère sur substrat sont irradiés par une impulsion laser de durée $\Delta t = 150$ fs et d'intensité crête $I_0 = 1$ GW cm⁻².

a) En régime stationnaire

La figure 2.10 présente la section efficace d'absorption du monomère et du dimère sur verre. La première chose que nous remarquons, c'est que la section efficace d'absorption en présence du substrat est drastiquement diminuée par rapport aux mêmes nano-objets sans substrat (figure 2.2). Deuxièmement, nous constatons un décalage vers de plus grandes longueurs d'onde de la LgSPR. Pour le AuNR individuel et le dimère, ce décalage est de 57 nm et 138 nm, respectivement, lors de l'ajout du substrat. Ces modifications de la résonance sont dues à l'effet des charges images [94]. En effet, les oscillations plasmons créent une polarisation induite à l'intérieur du substrat. Les charges induites par le champ se couplent alors à leurs images, entraînant une modification des propriétés de la résonance.

b) Excitation résonante en régime transitoire

La figure 2.11 présente la dynamique d'évolution de la section efficace d'absorption suite à l'excitation résonante du monomère ($\lambda = 789$ nm) et du dimère ($\lambda = 1130$ nm) placés sur le substrat. Les deux profils sont similaires à ceux de la figure 2.5 (sans substrat). Cependant, l'ajout du substrat diminue les valeurs de $\sigma_{abs}(t)$ sur toute la durée sondée. Afin d'interpréter la dynamique de σ_{abs} observée sur la figure 2.11, j'ai tracé le spectre de $\sigma_{abs}(\lambda)$ avant l'impulsion ($t = -200$ fs), au pic de l'impulsion ($t = 0$) et juste après l'impulsion ($t = 200$ fs) sur la figure 2.12. On observe principalement l'amortissement de la LgSPR, assorti d'un léger et transitoire décalage spectral vers le bleu (monomère) ou vers le rouge (dimère). Ce décalage contribue un peu à la diminution de $\sigma_{abs}(\lambda_{laser})$ pendant le passage de l'impulsion (figure 2.11), qui reste principalement dû à l'amortissement de la LgSPR. Nous constatons également que les pics supplémentaires observés en régime stationnaire

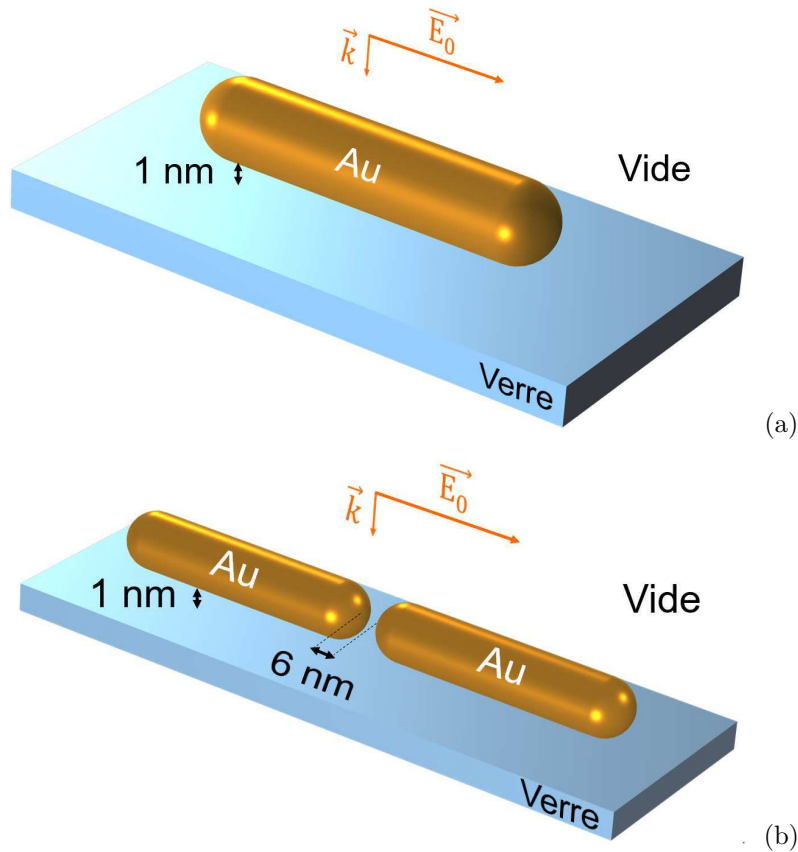


FIG. 2.9. Monomère (a) et dimère avec $g = 6,0$ nm (b) de AuNR de 20 nm de diamètre et 95 nm de longueur, dans le vide, déposés à 1,0 nm d'un substrat en verre. Le champ incident est polarisé parallèlement au grand axe des objets.

(figure 2.10) vers 600 nm dans le cas du dimère de AuNR sur substrat s'amortissent eux aussi au cours de l'absorption de l'impulsion.

c) Excitation à longueur d'onde fixe en régime transitoire

Nous allons maintenant explorer une autre configuration : un AuNR à une distance variable d'un substrat, mais excité cette fois-ci à longueur d'onde fixe. Les caractéristiques choisies ici (laser, NP, substrat) correspondent à celles que nous emploierons plus loin pour l'application en PEEM. Les dimensions du nanobâtonnet sont $22,5 \text{ nm} \times 104,7 \text{ nm}$. Placé initialement à 1 nm d'un substrat d'ITO, sa longueur d'onde de résonance LgSPR est de 791 nm. Nous fixons donc la longueur d'onde du laser à cette valeur. Les impulsions ont une intensité crête de $I_0 = 0,61 \text{ GW cm}^{-2}$ et une durée $\Delta t = 154 \text{ fs}$. En éloignant ce même AuNR à une distance de 5,0 nm du substrat (figure 2.13), nous observons un décalage de la LgSPR vers de plus courtes longueurs d'onde. A distance infinie, la LgSPR atteint 723 nm. L'évolution temporelle de σ_{abs} (figure 2.14) est très différente de celle que nous avons observée dans les cas précédents où l'irradiation était réalisée à résonance pour toutes les configurations. En effet, on voit sur la figure 2.13 que, si pour le AuNR à 1 nm de l'ITO irradié à 791 nm (cas résonant) le comportement de $\sigma_{abs}(t)$ à cette longueur d'onde est conforme aux résultats précédents (diminution au cours du passage de l'impulsion), on observe au contraire une augmentation avec t à distance infinie, et une dynamique encore plus complexe dans le cas d'une distance de 5 nm. Ceci s'explique simplement par le décalage spectral entre la longueur d'onde à laquelle σ_{abs} est suivie (791 nm) et celle du pic de résonance. La figure 2.15 illustre cela. En

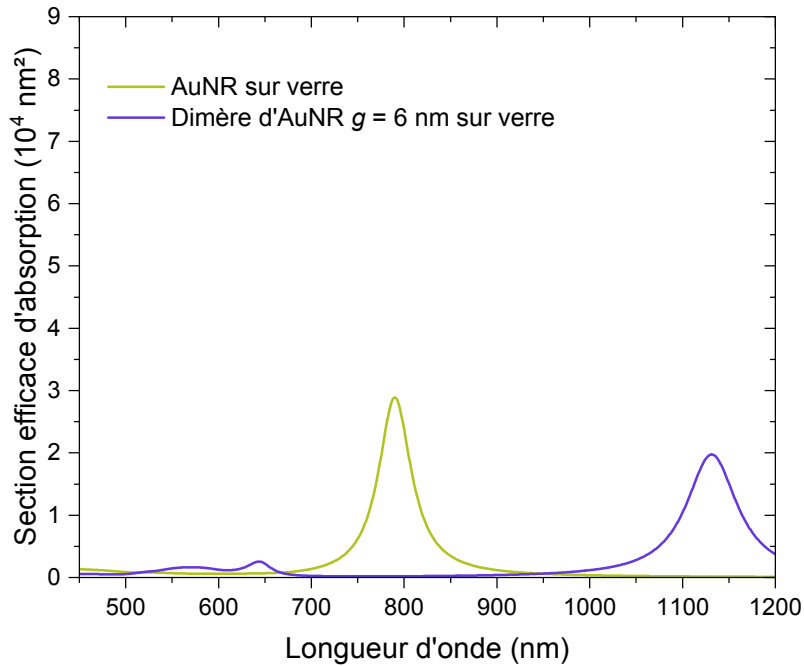


FIG. 2.10. Section efficace d'absorption des deux configurations de la figure 2.9. L'échelle verticale est choisie identique à celle de la figure 2.2 (sans substrat) pour faciliter la comparaison.

sondant σ_{abs} sur l'aile rouge ou bleue de la bande plasmon, on peut obtenir son augmentation au cours du temps, au lieu de sa diminution, voire la succession des deux tendances pour certaines longueurs d'onde.

Comme dans les configurations sans substrat examinées plus haut, la dynamique de σ_{abs} pendant le passage de l'impulsion affecte tous les paramètres impliqués dans divers phénomènes, au rang desquels bien sûr la distribution électronique, la puissance absorbée, la température effective, l'émission électronique et ses différentes contributions. Nous avons calculé leur dynamique dans les configurations avec substrat et, sans surprise, elle reflète celle de σ_{abs} selon les mécanismes déjà décrits aux § 2.2.1. Une quantité n'a cependant pas encore été explorée : le champ proche optique. Il fait l'objet de la section suivante, à travers son rôle dans les expériences PEEM.

2.3 Application pour l'interprétation des expériences PEEM

Comme évoqué précédemment, l'une des propriétés notables des nanoparticules plasmoniques est leur capacité à exalter fortement le champ proche optique. Cette amplification du champ proche est évaluée via le facteur d'exaltation F défini au chapitre 1 (§ 4.2). Elle est exploitée pour exalter l'efficacité de processus optiques comme l'émission spontanée d'électrons [95], la photoluminescence [96], la fluorescence [97] ou la diffusion Raman [98]. Néanmoins, lorsque l'excitation optique est réalisée par des impulsions lumineuses ultracourtes, on peut s'interroger sur l'influence de la dynamique de F sur ces processus. Nous avons choisi d'illustrer cette problématique à travers le prisme de la microscopie PEEM.

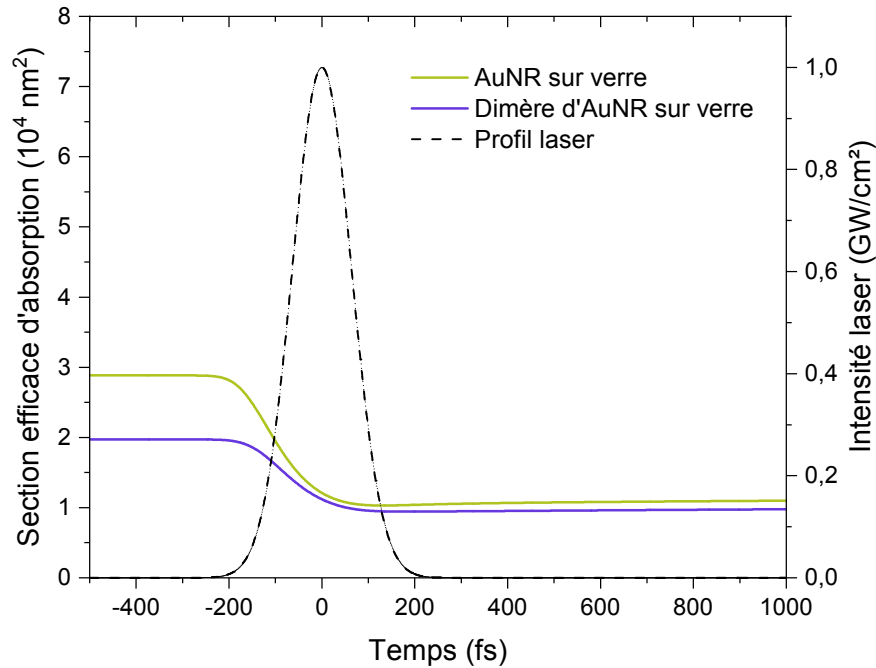


FIG. 2.11. Évolution temporelle de la section efficace d'absorption d'un nanobâtonnet d'or individuel de 20 nm de diamètre et de 95 nm de longueur, dans le vide, et d'un dimère de mêmes AuNR d'interstice $g = 6,0$ nm (figure 2.9), irradiés à résonance par une impulsion laser de durée $\Delta t = 150$ fs et d'intensité crête 1 GW cm^{-2} . Le monomère et le dimère sont positionnés à 1 nm d'un substrat en verre. Le champ incident est polarisé parallèlement au grand axe des nano-objets. Le profil temporel de l'impulsion laser est ajouté (pointillés, échelle de droite).

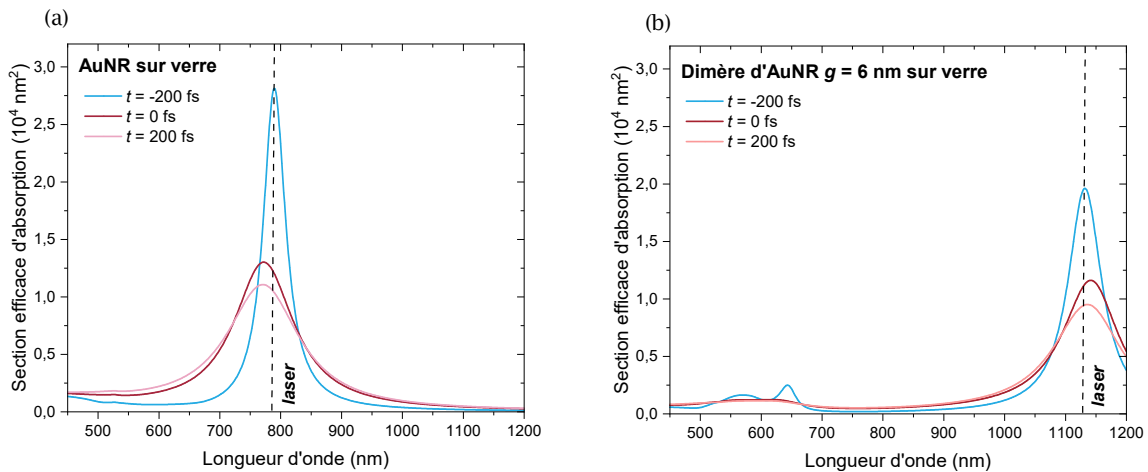


FIG. 2.12. Spectre de la section efficace d'absorption du AuNR sur verre (a) et du dimère de AuNR avec $g = 6$ nm, sur substrat de verre (b), excités par une impulsion de 150 fs centrée à $t = 0$ linéairement polarisée le long du grand axe des bâtonnets, à trois instants : avant l'impulsion (bleue), au pic de l'impulsion (rouge) et juste après l'impulsion (rose).

La microscopie à photoémission d'électrons PEEM (PhotoEmission Electron Microscopy) est une technique qui permet de recueillir les électrons émis par une surface à la suite d'une excitation

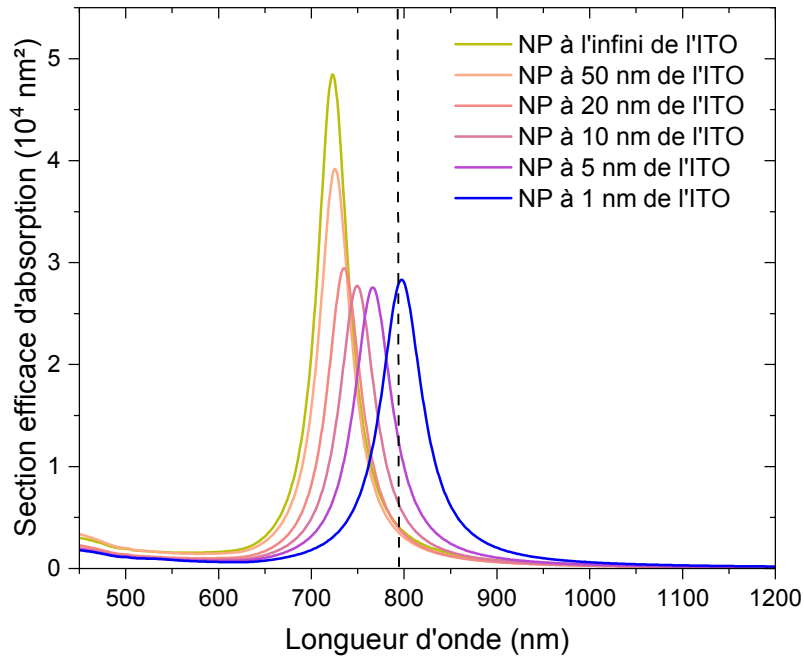


FIG. 2.13. Spectre d'absorption calculé pour un nanobâtonnet de 22,5 nm de diamètre et 104,7 nm de longueur, dans le vide, sans substrat et en présence d'un substrat d'ITO à 50, 20, 10, 5 et 1 nm de distance.

photonique et d'imager leurs sites d'émission [78]. Le principe de la microscopie PEEM est illustré sur la figure 2.16. Les électrons photoémis sont issus de l'interaction de photons, d'énergie $\hbar\omega$, avec l'échantillon. Ces électrons sont photoémis soit par un processus de photoémission linéaire suite à l'absorption d'un photon d'énergie supérieure au travail de sortie du métal ou par photoémission non linéaire à la suite d'une absorption de plus d'un photon (processus d'absorption à n-photons). Celui-ci a généralement lieu à la suite d'une excitation laser femtoseconde ultracourte [81]. Les électrons photoémis par le métal sont ensuite accélérés par un champ électrique accélérateur (microscopie à cathode à immersion) vers l'objectif de la machine PEEM. La distribution des électrons photoémis ainsi collecté permet l'obtention de « cartes » d'intensité 2D relatives à la distribution réelle du champ proche plasmonique associée à l'échantillon étudié. De façon plus précise, une mesure de la carte de rendement de photoémission est effectuée. Ce rendement est d'autant plus important aux positions où le champ proche optique est le plus intense. Ainsi, la cartographie du champ proche optique est effectué via les photoélectrons. Cette technique d'imagerie n'emploie pas de sonde pouvant interférer avec les processus en surface et affecter la mesure, contrairement au SNOM par exemple [85]. La PEEM a une résolution de ~ 20 nm et permet de jouer sur des paramètres différents comme la polarisation et la longueur d'onde du faisceau incident. Ceci peut être utilisé pour obtenir des cartographies différentes issues de l'excitation sélective de modes plasmons différents [99, 100]. La première exploitation des électrons photoémis pour l'imagerie remonte à 1933 lorsque Bruche *et al.* avaient démontré la possibilité d'imager la surface d'un métal via des photo-électrons émis à la suite d'une excitation par irradiation ultra-violette [101]. Depuis, la microscopie PEEM est devenue une des techniques de choix pour la caractérisation des surfaces [102, 103].

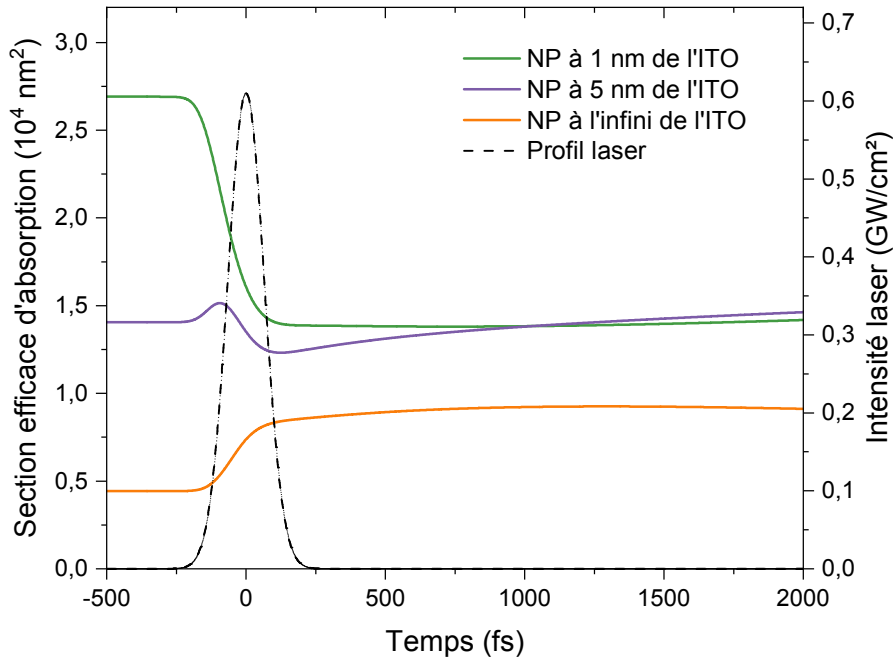


FIG. 2.14. Évolution temporelle de la section efficace d'absorption à $\lambda = 791$ nm d'un nanobâtonnet d'or de 22,5 nm de diamètre et de 104,7 nm de longueur, dans le vide, irradié par une impulsion laser de longueur d'onde $\lambda = 791$ nm, d'intensité crête $I_0 = 0,61 \text{ GW cm}^{-2}$ et de durée $\Delta t = 154$ fs. Le AuNR est positionné au-dessus d'un substrat d'ITO à distance variable. Le profil gaussien de l'impulsion laser, centré à $t = 0$, est donné en pointillés noirs.

La microscopie PEEM a été utilisée par l'équipe de Ludovic Douillard au SPEC/CEA afin de cartographier les sites d'éjection d'électrons au niveau de structures plasmoniques.

2.3.1 Choix des configurations de calcul

Les nanobâtonnets d'or font partie des nanostructures étudiées au CEA. Certains sont représentés sur les figures 2.17 (image MEB), pour deux lots différents en (a) et (b).

Ces deux lots de nanoparticules sont déposés sur des substrats d'ITO : un premier lot (lot 1) de bâtonnets d'or de dimensions 25 nm (diamètre) et 101 nm (longueur), et un second lot (lot 2) de AuNR de 14,7 nm de diamètre et 70 nm de longueur. Les NP sont déposées sur le substrat à 1 nm de distance comme expliqué à la fin de l'introduction. Deux exemples de résultats de microscopie PEEM sont représentés sur la figure 2.17c et d pour les lots 1 et les lot 2, respectivement. Ces images montrent les points chauds plasmoniques obtenus lors de l'excitation résonante des NP. Ici, une polarisation rectiligne est utilisée. Seuls les AuNR à peu près parallèles au champ et dont la LgSPR est proche de λ_{laser} sont donc excités. On observe clairement les points chauds aux extrémités de certains objets individuels. Afin d'analyser ces résultats, nous avons entrepris la simulation du champ proche optique dans ces systèmes, dans la mesure où c'est un paramètre clé dans les mesures PEEM. Pour commencer, nous calculons la section efficace d'absorption de AuNR possédant ces dimensions moyennes dans les lots 1 et 2. Le résultat du calcul est donné sur la figure 2.18. Le décalage du pic LgSPR en passant du lot 1 au lot 2 est dû à l'augmentation du

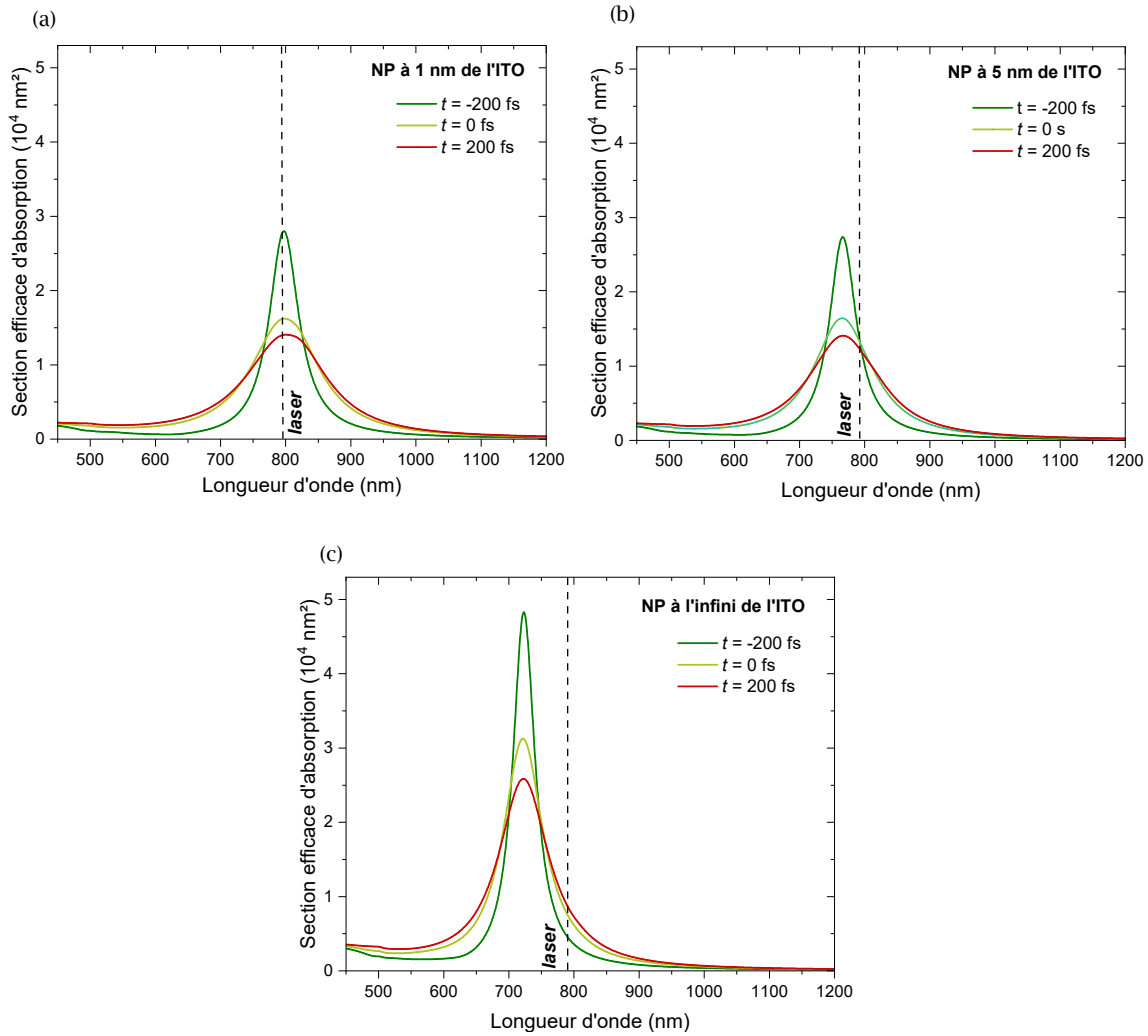


FIG. 2.15. Spectre de la section efficace d'absorption du AuNR sur substrat d'ITO à différentes distances : (a) à 1,0 nm, (b) à 5,0 nm et (c) à l'infini, excité par une impulsion de 154 fs centrée à $t = 0$, linéairement polarisée le long du grand axe du AuNR, à trois instants : avant l'impulsion (verte), au pic de l'impulsion (jaune) et juste après l'impulsion (rouge). La ligne verticale pointillée correspond à la longueur d'onde du laser (791 nm).

rapport d'aspect des NP [104]. Nous constatons par ailleurs que les dimensions moyennes des NP dans les deux lots ne nous permettent pas d'avoir une LgSPR à 791 nm qui est la longueur d'onde d'irradiation des expériences PEEM au CEA (trait pointillé). Nous ajustons donc les dimensions des AuNR en tenant compte de la distribution de formes dans les échantillons réels, de sorte à obtenir une résonance à 791 nm : 22,5 nm de diamètre et 104,7 nm de longueur (lot 1), et 13,8 nm de diamètre et 72,0 nm de longueur pour le lot 2. Ceci définit donc deux AuNR représentatifs, notés AuNR1 et AuNR2. Bien que présentant la même longueur d'onde de LgSPR, ces deux AuNR ont des rapports d'aspect différents (respectivement 4,65 et 5,22) en raison de l'effet de retard de l'onde et de l'influence du substrat.

Je me propose de déterminer la topographie du champ proche optique autour des nanobâtonnets pendant le passage d'une impulsion laser. Pour cela, il est nécessaire de déterminer la dynamique de la réponse optique du système étudié. Ainsi, pour être fidèle aux conditions expérimentales employées en PEEM, je considère un système formé d'un nanobâtonnet d'or déposé

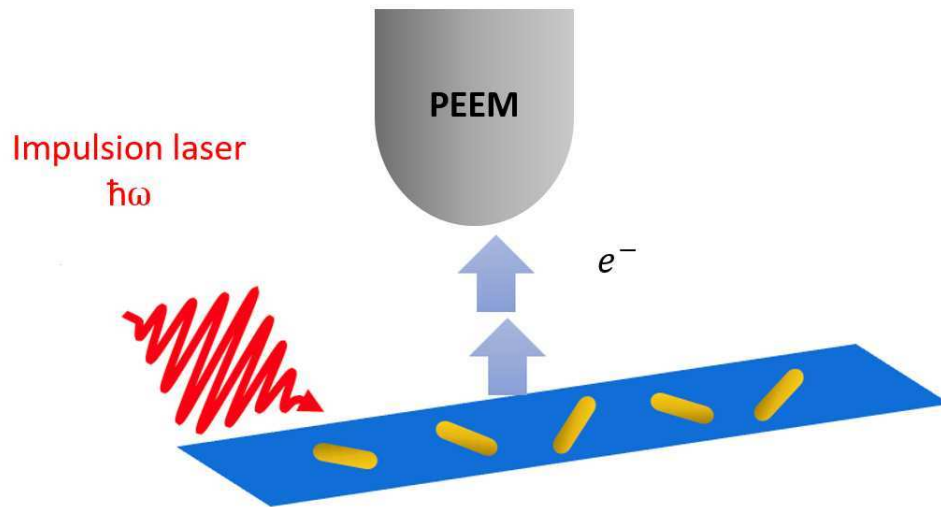


FIG. 2.16. Principe de la microscopie PEEM.

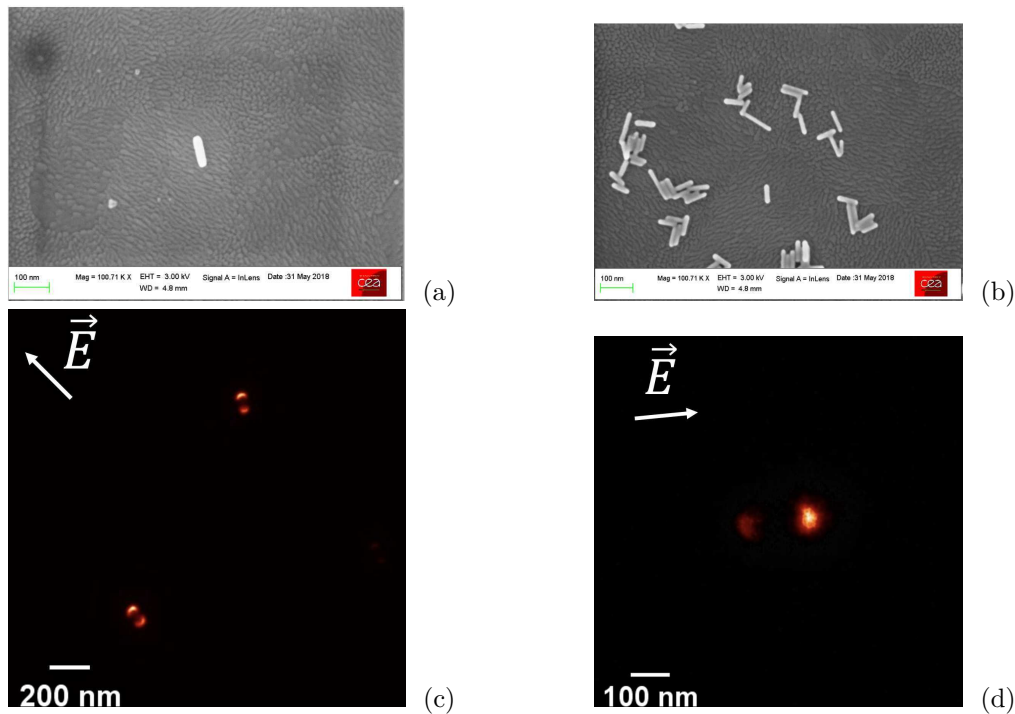


FIG. 2.17. (a) et (b) : images MEB de nanobâtonnets d'or étudiés dans deux lots différents. Les figures (c) et (d) sont des exemples de résultats de microscopie PEEM obtenus, avec ces deux lots. Elles montrent les sites d'éjection des électrons autour de nanobâtonnets irradiés par des impulsions laser ultracourtes de polarisation rectiligne. Les figures (c) et (d) sont obtenues sous incidence normale. La polarisation du champ électrique est donnée approximativement par la direction des flèches représentées sur les parties (c) et (d).

dans le vide à 1,0 nm d'un substrat d'ITO. La fonction diélectrique de l'ITO est donnée par $\epsilon_{ITO} = (1,611 + 0,005i)^2$ [105] (voir Refractive index). Cependant, pour des raisons d'artefacts numériques dans le code de BEM (MNPBEM17), je ne considère que sa partie réelle, soit $\epsilon_{ITO} = 2,595$. Cette approximation est valide dans la mesure où le coefficient d'absorption de l'ITO est faible. Notre modèle nous permet de déterminer l'évolution de la fonction diélectrique tout au

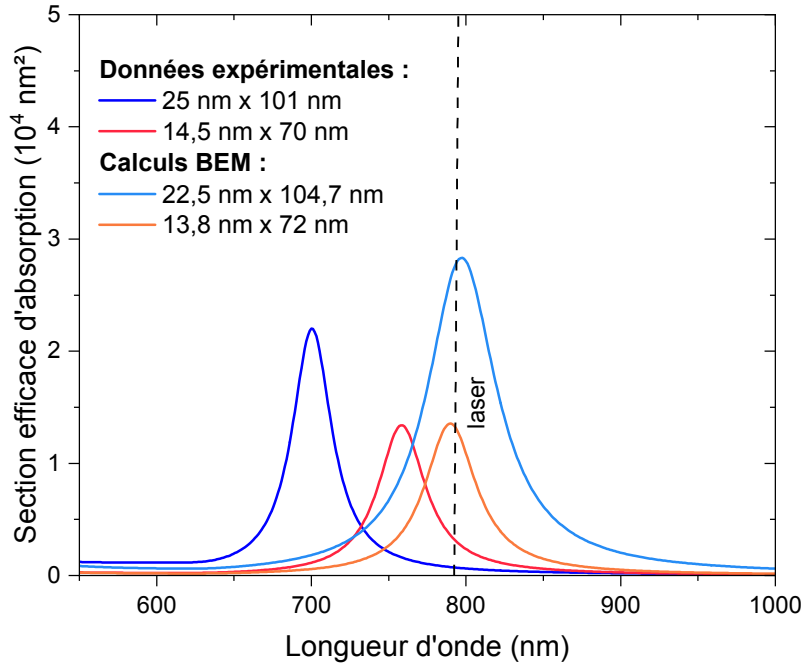


FIG. 2.18. Section efficace d'absorption de nano-bâtonnets déposés à 1 nm d'un substrat d'ITO en polarisation longitudinale. La courbe bleue et la courbe rouge correspondent à des AuNR dont les dimensions moyennes dans les lots expérimentaux 1 et 2. Les courbes bleu clair et orange sont celles obtenues pour des dimensions ajustées de manière à ce que le pic LgSPR corresponde à la longueur d'onde d'irradiation laser (trait pointillé).

long du passage de l'impulsion laser. Je commence par modéliser la fonction diélectrique $\epsilon_{Au}(\lambda)$ en régime stationnaire en prenant pour référence les données expérimentales reportées par Palik [24], ce qui me permet de fixer la valeur des paramètres impliqués dans $\epsilon(\lambda)$, comme décrit au chapitre 1. Puis je détermine la dynamique d'évolution de $\epsilon_{Au}(\lambda, t)$ dans le régime athermal, en utilisant l'approche développée au sein de notre groupe et optimisée dans le cadre de ce travail. Pour rappel, la BEM est utilisée pour évaluer σ_{abs} à chaque pas de temps. La figure 2.19 représente la configuration AuNR1 étudiée. Le nanobâtonnet est irradié par une impulsion de 154 fs accordée à la LgSRP avec une polarisation longitudinale. Le pas de temps choisi est de 1 fs. Le calcul de la dynamique de $\epsilon_{Au}(t)$ me permet, par la suite, de déterminer la dynamique de la topographie du facteur d'exaltation, F , à λ_{laser} . Les temps de calcul étant longs et requérant une capacité de stockage assez conséquente, j'extrait la cartographie de F toutes les 100 fs. La figure 2.20 présente la topographie de F^2 (facteur d'exaltation en intensité) autour des deux nanobâtonnets AuNR1 et AuNR2 sélectionnés pour représenter les lots 1 et 2 (voir plus haut). L'intensité crête vaut $I_0 = 0,6 \text{ GW cm}^{-2}$, qui fait partie des intensités d'irradiations employées lors des expériences PEEM. La visualisation de la topographie de F^2 est faite en 2D, dans le plan (X,Y). Elle est donnée ici à trois instants différents du passage de l'impulsion laser : avant ($t = -500 \text{ fs}$, correspondant au cas stationnaire), pendant ($t = 0 \text{ fs}$) et après l'impulsion ($t = 400 \text{ fs}$).

La topographie de F^2 varie avec le passage de l'impulsion laser. Ceci est bien sûr relatif à la dynamique de la fonction diélectrique. Nous constatons que l'exaltation du champ proche est

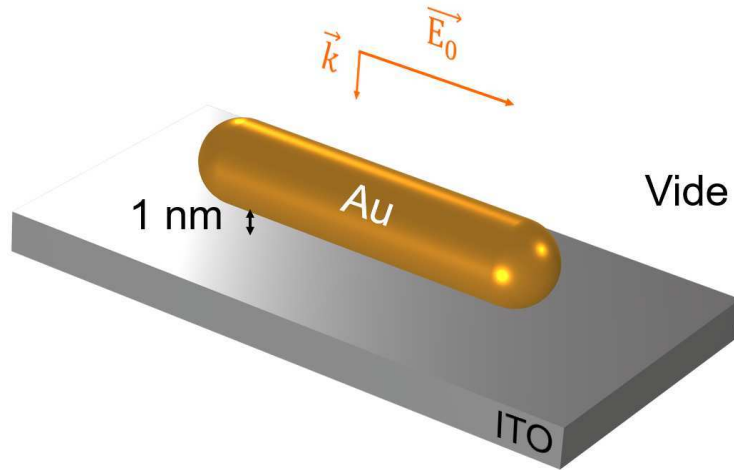


FIG. 2.19. Nanobâtonnet d'or AuNR1 ($22,5 \text{ nm} \times 104,7 \text{ nm}$) déposé sur un substrat d'ITO à $1,0 \text{ nm}$ de distance. Le système formé est excité en polarisation rectiligne parallèle au grand axe de la NP.

maximale aux deux extrémités des bâtonnets quel que soit l'instant considéré. Cette topographie correspond bien à celle de la photoémission électronique révélée dans les expériences PEEM autour des nanobâtonnets illuminés en polarisation longitudinale (figure 2.17) comme rapporté par l'équipe de L. Douillard [99]. En effet, l'émission locale d'électrons est directement reliée à la densité photonique locale, donc à F^2 [106]. Les valeurs de F^2 sont plus faibles dans le cas de AuNR2 que dans celui de AuNR1. On constate également que, à l'instar de σ_{abs} , F^2 diminue au cours du passage de l'impulsion. Nous allons maintenant examiner ces variations plus en détails.

2.3.2 Dynamique du facteur d'exaltation du champ proche optique

Nous nous proposons à présent d'exploiter les topographies du facteur d'exaltation à différents instants pour extraire les valeurs de F et mettre en évidence la dépendance temporelle de ce dernier au cours du passage de l'impulsion laser. Notons que les valeurs du facteur d'exaltation obtenues à partir des topographies BEM dépendent de la finesse de la grille de représentation choisie (la valeur de F dans un pixel est la moyenne surfacique dans ce pixel). La valeur maximale de F déterminée numériquement n'est donc pas la valeur maximale absolue, que l'on obtiendrait théoriquement en réduisant à l'infini la taille des pixels. Nous décidons d'étudier la dynamique de F en nous plaçant aux points chauds électromagnétiques. L'évolution temporelle de F en ces points est présentée sur la figure 2.22. Afin d'identifier ceux-ci, nous examinons la topographie du champ dans un plan perpendiculaire au substrat. La figure 2.21 présente la topographie de F^2 pour le AuNR1 (coupe dans le plan XZ) en régime stationnaire. Nous constatons que l'exaltation du champ est maximale dans les zones entre les deux extrémités du bâtonnet et le substrat. F^2 y est plus élevé que ce que nous relevons sur la figure 2.20. L'émission des électrons est donc plus importante dans ces zones qu'aux pointes du nano-objet. Cependant, les électrons émis dans ces zones échappent au cône de collection de l'instrument PEEM. Nous nous positionnerons donc, dans la suite de ce travail, aux extrémités des nanobâtonnets.

Nous pouvons d'ores et déjà déduire de l'observation de ces courbes que la prise en compte de la dynamique de F est nécessaire dans toute exploitation de l'effet de l'exaltation du champ proche plasmonique sous irradiation laser pulsée dans ce domaine d'intensités. La seule considération des

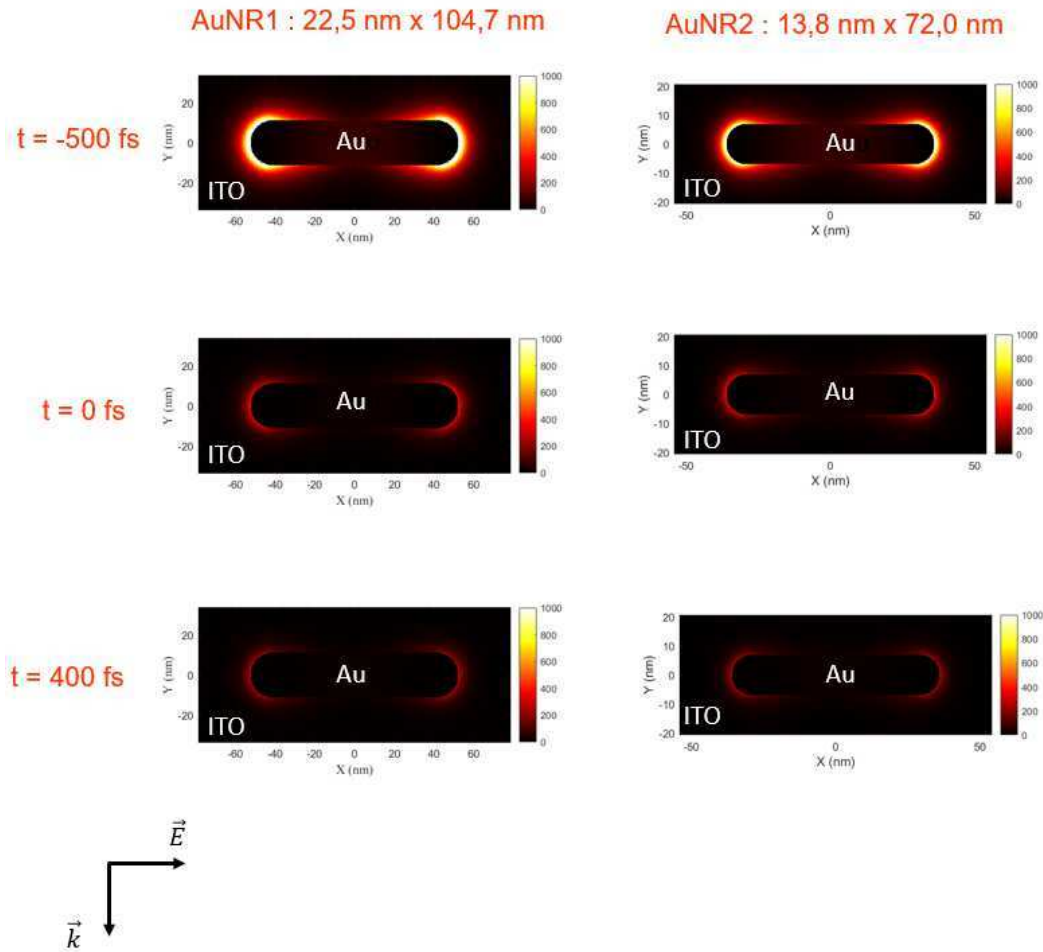


FIG. 2.20. Topographie du facteur d'exaltation optique en intensité, F^2 , pour les deux nanobâtonnets représentatifs AuNR1 et AuNR2, au cours du passage d'une impulsion laser de 154 fs en polarisation longitudinale et accordée à la LgSPR des NP. F^2 est présenté à la même échelle à différents instants du passage de l'impulsion laser : avant ($t = -500$ fs), au pic ($t = 0$ fs) et après l'impulsion ($t = 400$ fs).

valeurs stationnaires de F , pourtant très répandue dans la plupart des études, n'est pas suffisante. C'est ainsi le cas dans l'analyse de la dynamique d'éjection des électrons sous impulsion laser. Dombi *et al.* ont en effet mis en évidence le rôle du champ proche optique dans la trajectoire des électrons émis [106]. Ils ont démontré que les électrons sont fortement accélérés dans le champ plasmonique, mais sans tenir compte de l'évolution de l'amplitude de celui-ci au cours de l'émission électronique. Or, nos calculs démontrent que la dynamique d'émission des électrons et leur trajectoire une fois émis peuvent être fortement influencées par la modification du champ local lors du passage de l'impulsion laser. A la différence de Dombi *et al.*, notre modèle ne tient compte que des processus d'émission par effet multiphotonique (thermoémissions $e-e$ et $e-ph$ et photoémission).

Nous souhaitons à présent déterminer les différents paramètres qui peuvent influencer la valeur du facteur d'exaltation et sa dynamique. Nous déterminons, dans les sections qui suivent, l'influence sur le facteur d'exaltation F de :

1. l'intensité crête I_0 ,

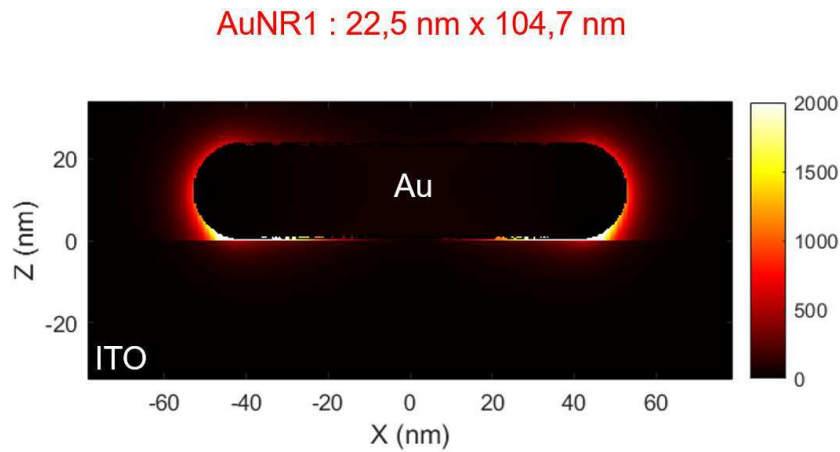


FIG. 2.21. Topographie du facteur d'exaltation optique en intensité, F^2 , en régime stationnaire, autour du nanobâtonnet AuNR1 posé sur substrat d'ITO, observée dans le plan de symétrie perpendiculaire au substrat.

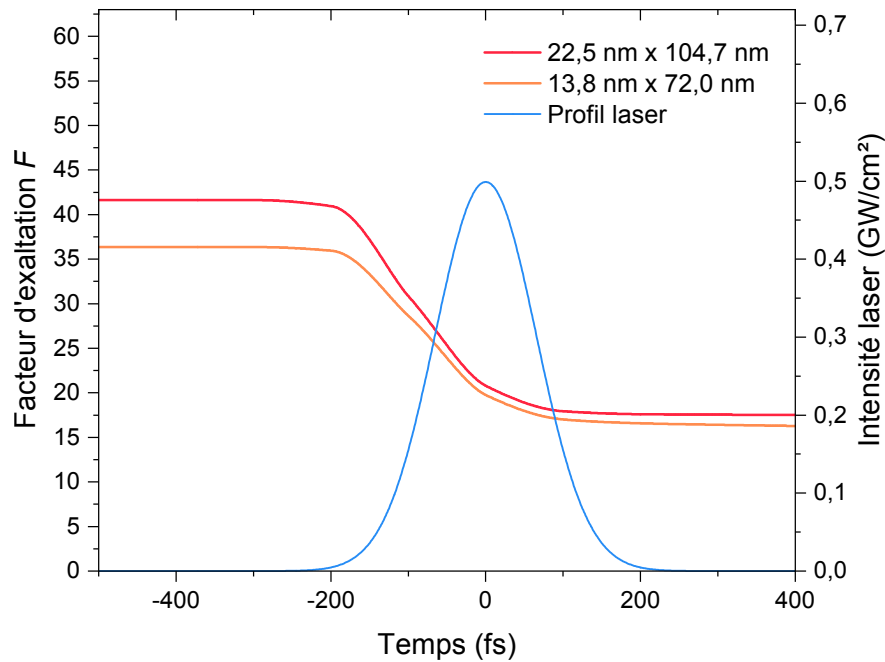


FIG. 2.22. Dynamique du facteur d'exaltation F . Le facteur d'exaltation est relevé à l'extrémité des AuNR1 et AuNR2 (croix noire sur la figure 2.25). L'intensité crête vaut $I_0 = 0,5 \text{ GW cm}^{-2}$.

2. la distance entre l'extrémité de la NP et le point où nous relevons la valeur du champ,
3. la durée de l'impulsion laser Δt à fluence constante.

2.3.2.1 Influence de l'intensité crête sur la dynamique du facteur d'exaltation

Nous analysons pour commencer l'influence de l'intensité crête I_0 sur la dynamique du facteur d'exaltation dans le cas du AuNR1. La durée de l'impulsion Δt est maintenue à $\Delta t = 154 \text{ fs}$. Le

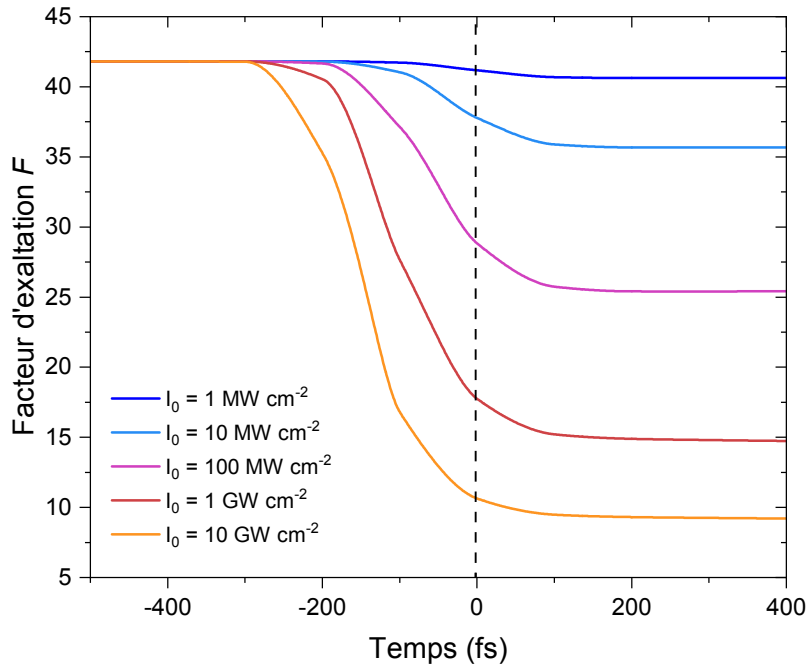


FIG. 2.23. Dynamique du facteur d'exaltation F à l'extrémité d'un nanobâtonnet d'or de 22,5 nm de diamètre et 104,7 nm de longueur, déposé sur un substrat d'ITO à 1 nm de distance (configuration AuNR1). F est calculé pour différentes valeurs de l'intensité crête I_0 .

résultat est reporté sur la figure 2.23. Comme prévu, nous constatons que les valeurs instantanées de F décroissent avec t , en partant de la valeur stationnaire. La décroissance est d'autant plus importante que I_0 est élevée. Pour $I_0 = 1 \text{ MW cm}^{-2}$, la variation du facteur d'exaltation au cours de l'impulsion est pratiquement négligeable (2,8 % au maximum). L'écart relatif maximal à la valeur initiale atteint 77 % pour $I_0 = 10 \text{ GW cm}^{-2}$. Ce comportement est en totale adéquation avec ce que nous avons déjà observé pour la dynamique de la section efficace d'absorption σ_{abs} . Afin de disposer d'un paramètre utile pour les applications du champ proche plasmonique en régime pulsé, nous introduisons le facteur d'exaltation effectif donné par :

$$F_{eff} = \frac{\int F(t)I(t)dt}{\int I(t)dt} \quad (2.7)$$

où $I(t)$ est la valeur instantanée de l'intensité du laser. Elle s'écrit pour un profil gaussien :

$$I(t) = I_0 e^{-\frac{4 \ln(2)t^2}{\Delta t^2}}. \quad (2.8)$$

F_{eff} représente donc la moyenne du facteur de champ local pendant le passage de l'impulsion, pondéré par le profil de celle-ci. La figure 2.24 présente la comparaison entre le facteur d'exaltation F au maximum de l'impulsion ($t = 0$) et la valeur du facteur d'exaltation effectif, en fonction de I_0 . Nous constatons que pour les plus faibles valeurs de I_0 la différence entre ces deux quantités est négligeable. Puis elle croît très légèrement jusqu'à $I_0 \sim 1 \text{ GW cm}^{-2}$. Ces résultats soulignent le fait que le facteur d'exaltation « utile » peut être nettement plus faible que sa valeur stationnaire (trait pointillé sur la figure 2.24), mais également légèrement plus faible que sa valeur évaluée au pic de l'impulsion.

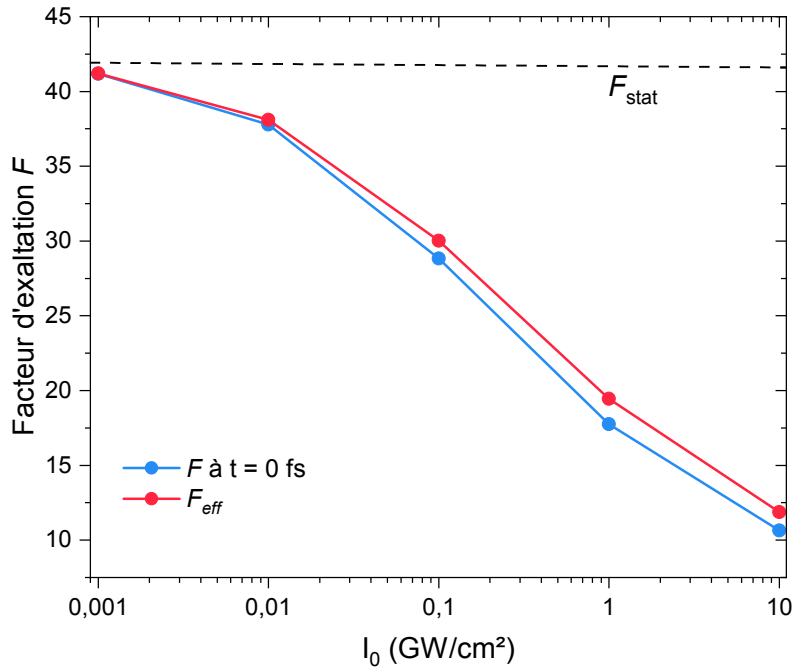


FIG. 2.24. Facteur d'exaltation en fonction de l'intensité crête I_0 . La courbe bleue correspond au facteur d'exaltation au pic de l'impulsion ($t = 0$) et la courbe rouge au facteur d'exaltation effectif F_{eff} . La valeur stationnaire de F est ajoutée pour comparaison (trait pointillé).

2.3.2.2 Dépendance spatiale de la dynamique du facteur d'exaltation

Nous étudions dans cette partie la dynamique de la décroissance du facteur d'exaltation au fur et à mesure que nous nous éloignons de l'extrémité du AuNR au-dessus du substrat d'ITO. Cette décroissance a déjà été étudiée par plusieurs groupes en régime stationnaire [107]. Nous maintenons la valeur de l'intensité crête constante, égale à $I_0 = 0,5 \text{ GW cm}^{-2}$. La durée de l'impulsion laser est toujours égale à $\Delta t = 154 \text{ fs}$. Nous nous plaçons à l'extrémité du nanobâtonnet (étoile sur la figure 2.25). Puis, nous relevons la valeur du facteur d'exaltation à des distances croissantes à partir de la pointe du AuNR le long de l'axe de révolution (flèche noire). Les résultats sont reportés sur la figure 2.26 à différents instants le long du passage de l'impulsion. Comme attendu, F décroît quand d augmente. Le taux de décroissance semble similaire à tous les instants. Pour le démontrer, nous traçons sur la figure 2.27 l'évolution temporelle de la distance caractéristique d'atténuation δ du champ, obtenue par ajustement des courbes à chaque instant par un déclin monoexponentiel :

$$F(d, t) = A(t)e^{-d/\delta} + 1 . \quad (2.9)$$

Comme on peut le voir sur la figure 2.27, δ évolue peu au cours du passage de l'impulsion. A des fins pratiques, à l'instar de la figure 2.24 pour la variation de F avec I_0 , nous reportons également sur la figure 2.26 la dépendance spatiale du facteur d'exaltation effectif calculée selon l'équation (7). Dans ce cas, $\delta_{eff} = 5,83$.

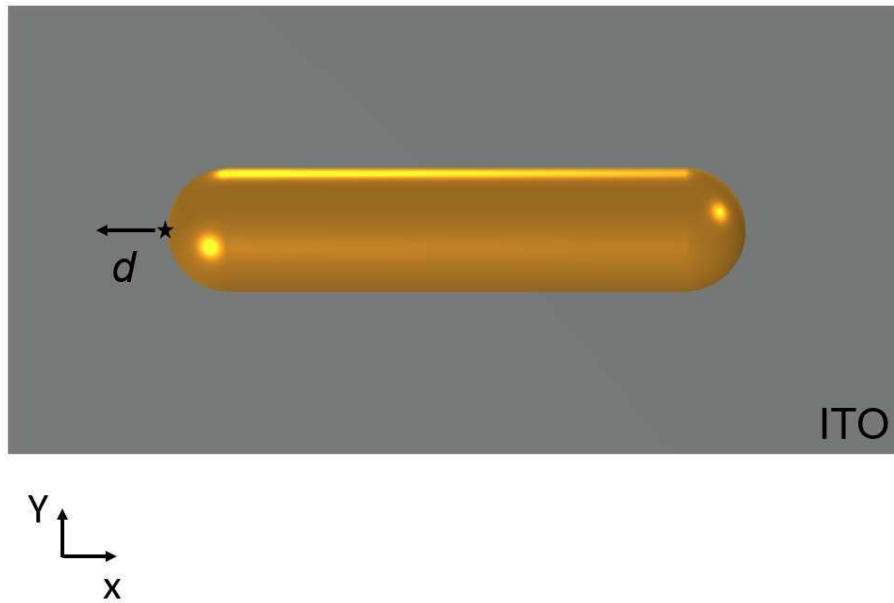


FIG. 2.25. AuNR au-dessus d'un substrat d'ITO. L'étoile fait référence à l'extrémité de la nanoparticule. La flèche indique la direction le long de laquelle on étudie le champ en fonction de la distance d .

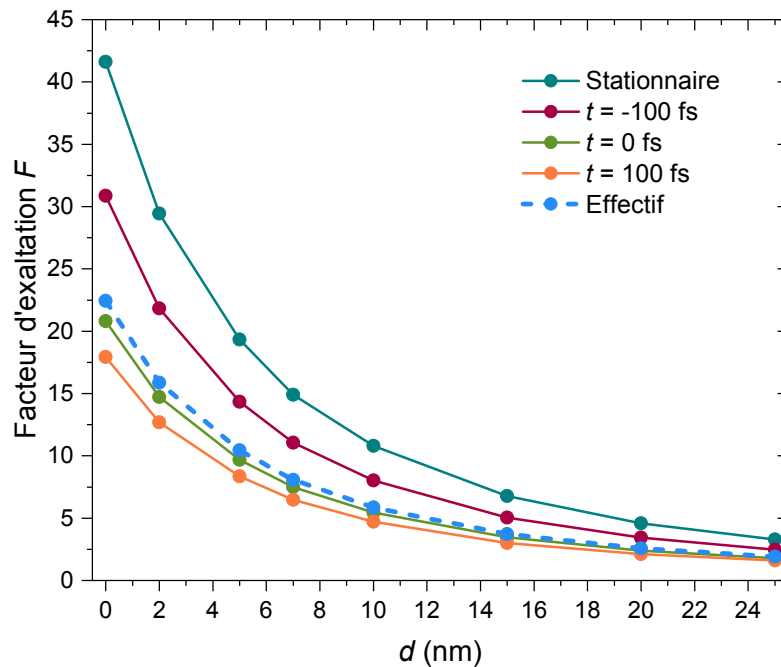


FIG. 2.26. Évolution du facteur d'exaltation avec la distance d de la pointe du AuNR1, à différents instants du passage de l'impulsion laser. L'intensité crête est égale à $I_0 = 0,5 \text{ GW cm}^{-2}$. L'évolution de F_{eff} avec d est ajoutée.

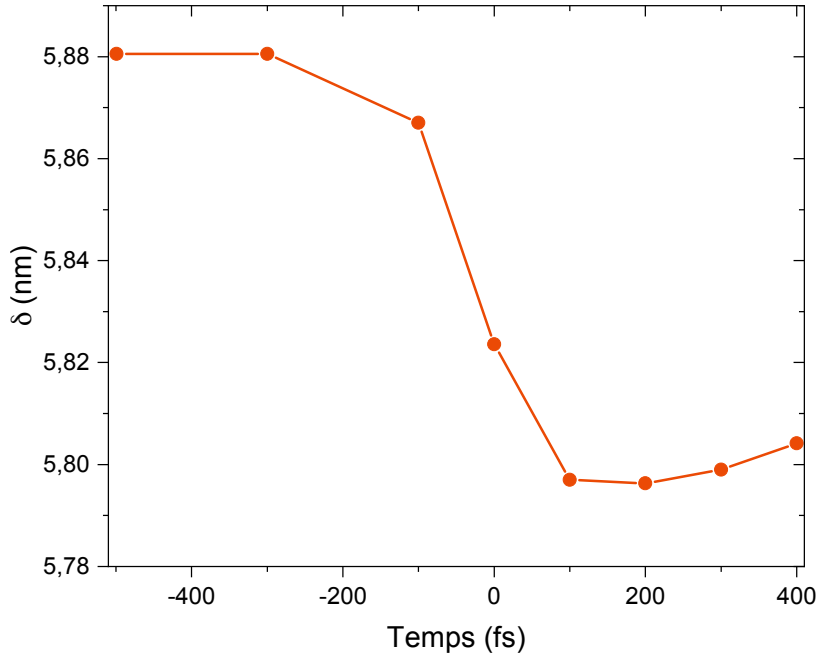


FIG. 2.27. Dynamique de la distance caractéristique d’atténuation du champ pour le AuNR1, calculée à partir des données de la figure 2.26 et leur ajustement par l’équation (2.9).

2.3.2.3 Influence de la durée d’impulsion à fluence constante

Nous nous penchons maintenant sur l’influence de la durée de l’impulsion laser sur le facteur d’exaltation effectif F_{eff} . Pour cela, nous fixons la fluence de l’impulsion, $I_0 \Delta t$, à une valeur constante $I_0 \Delta t = 100 \mu\text{J cm}^{-2}$. La longueur d’onde du laser est maintenue à 791 nm. F est calculé pour le AuNR1. Nous nous plaçons à l’extrémité de la nanoparticule (figure 2.25, étoile noire) et nous relevons la valeur de $F(t)$ pour chaque valeur de la durée d’impulsion, Δt , avant de calculer $F_{eff}(\Delta t)$. La dynamique du facteur d’exaltation à l’extrémité du nanobâtonnet est représentée pour chaque Δt sur la figure 2.28. La plus courte durée d’impulsion considérée est de 20 fs. Il est intéressant de noter que, une fois chaque impulsion terminée, F atteint quasiment la même valeur quelle que soit Δt . La valeur finale dépend donc de la fluence (qui est ici constante), avant l’équilibrage électron-phonon. La figure 2.29 montre que le facteur d’exaltation effectif, quant à lui, commence à augmenter légèrement avec la durée de l’impulsion à partir d’une durée entre 200 et 400 fs. On imagine aisément qu’avec des impulsions plus longues la distribution électronique sera peu perturbée (grâce au transfert d’énergie vers le réseau cristallin par couplage $e-ph$) et que F_{eff} se rapprochera peu à peu de sa valeur stationnaire. Il reste bien en-deça de la valeur stationnaire dans les conditions présentes d’éclairement.

2.3.3 Dynamique du paramètre de Keldysh

La théorie de Keldysh de la photoionisation joue un rôle crucial dans la compréhension de l’ionisation laser à fort champ [69, 108], impliquée dans plusieurs phénomènes comme la génération d’harmoniques d’ordres élevés [109], la dynamique ultrarapide des électrons dans les semi-conducteurs et les diélectriques [110] ou encore le claquage induit par laser [111, 112]. La théorie

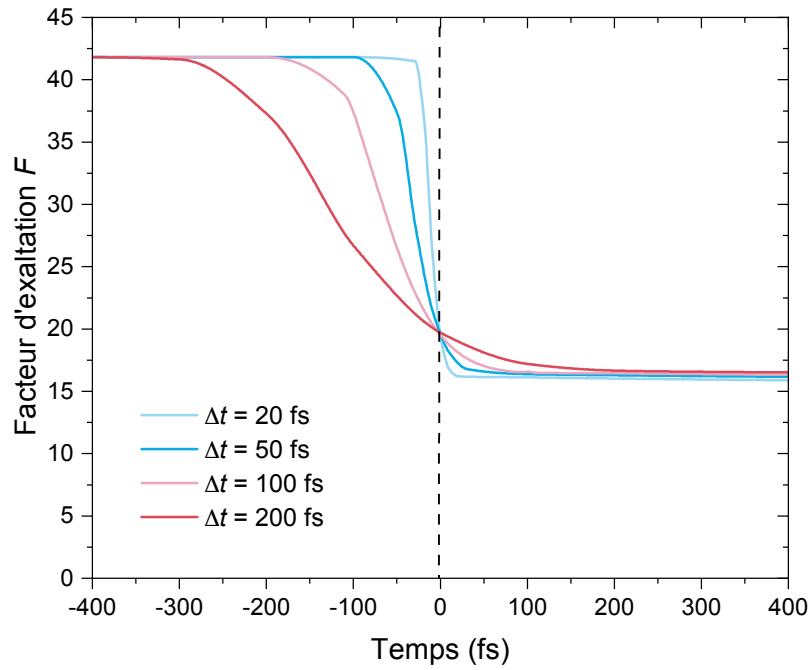


FIG. 2.28. Dynamique du facteur d'exaltation F à l'extrémité du AuNR1 calculée pour différentes valeurs de la durée d'impulsion Δt . La fluence vaut $100 \mu\text{J cm}^{-2}$.

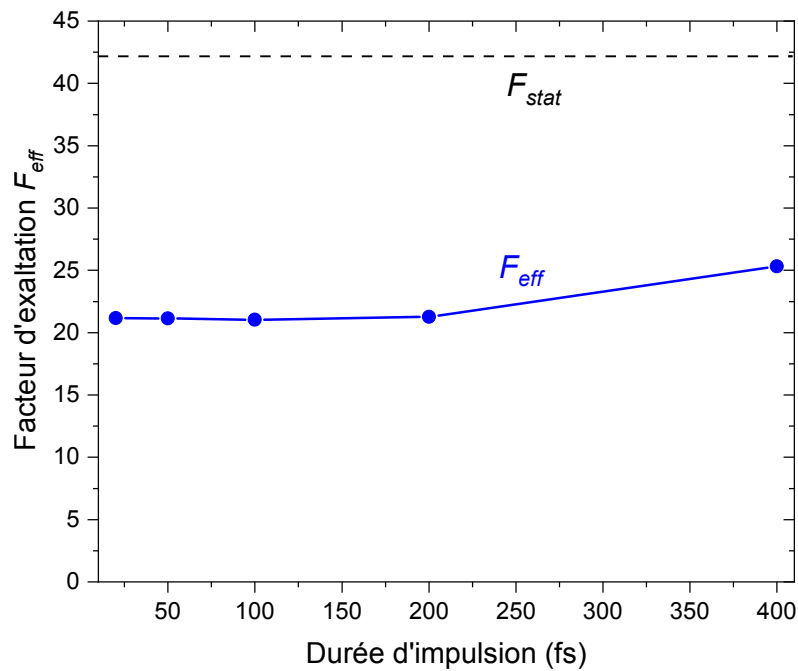


FIG. 2.29. Facteur d'exaltation effectif F_{eff} calculé pour le AuNR1 en fonction de la durée de l'impulsion laser Δt à fluence constante. La valeur de F en régime stationnaire est ajoutée pour comparaison (trait pointillé).

de Keldysh permet de distinguer les processus d'ionisation à travers un paramètre, γ_K , donné par :

$$\gamma_K = \sqrt{\frac{W}{2U_p}} \quad (2.10)$$

où W est le travail de sortie du métal. L'énergie pondéromotrice U_p est définie comme l'énergie moyenne qu'un électron peut acquérir dans le champ laser :

$$U_p = \frac{e^2 F^2 E_0^2}{4m_e \omega^2}. \quad (2.11)$$

Elle dépend de l'amplitude du champ électrique laser E_0 , de la fréquence laser ω et du facteur d'exaltation du champ proche optique F . E_0^2 étant proportionnel à l'intensité crête I_0 , l'énergie pondéromotrice sera d'autant plus élevée que I_0 l'est.

γ_K nous permet d'identifier le processus d'ionisation mis en jeu (ionisation mutliphotonique, ou par effet tunnel, ou les deux) et ainsi délimiter les différents régimes d'ionisation : régime de champ fort, régime de champ faible et régime mixte. Le passage d'un régime à un autre dépend de l'intensité laser (figure 2.30). Pour un paramètre de Keldysh $\gamma_K \ll 1$, l'ionisation se fait par l'effet tunnel (TI).

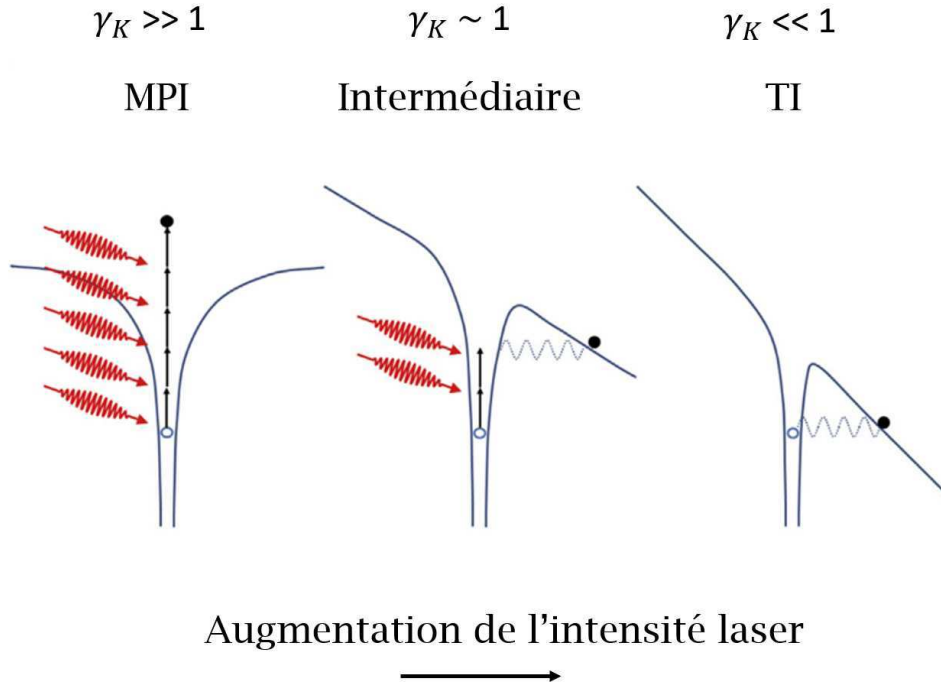


FIG. 2.30. Trois régimes de photoionisation non-linéaire. En augmentant l'intensité laser, on passe du régime multiphotonique (MPI) au régime intermédiaire, puis au régime tunnel (TI). La figure est issue de [113].

Dans ce régime, le champ électrique laser est si intense qu'il est capable de déformer la barrière de potentiel pour les électrons. Dans ce cas, les électrons peuvent s'échapper du métal en franchissant la barrière de potentiel par effet tunnel [114]. Si en revanche, le paramètre de Keldysh γ_K est $\gg 1$, le processus d'ionisation est multiphotonique (MPI). Dans ce cas, le champ laser est trop faible pour induire une déformation du puits de potentiel. Néanmoins, l'ionisation se fait par absorption simultanée ou successive de plusieurs photons, selon le milieu et l'énergie des photons. Pour le cas intermédiaire, où $\gamma_K \sim 1$, on parle d'un régime mixte au cours duquel les processus TI et MPI sont conjointement impliqués. Comme évoqué précédemment, la plupart des travaux portant sur la photoionisation par irradiation de NP par des impulsions ultracourtes ne prennent en compte

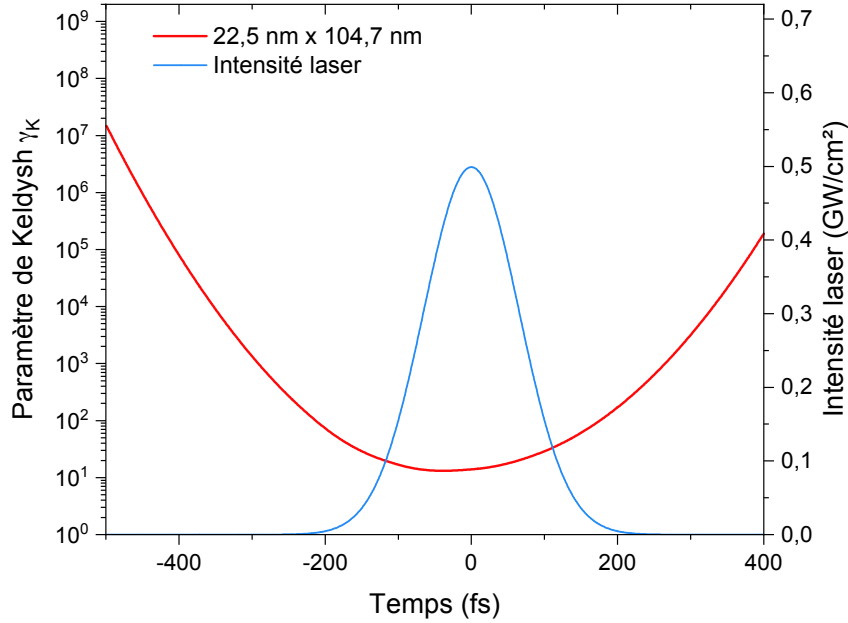


FIG. 2.31. Dynamique du paramètre de Keldysh à l'extrémité du nanobâtonnet AuNR1 (figure 2.19) pour une intensité crête $I_0 = 0,5 \text{ GW cm}^{-2}$. Le profil de l'impulsion est également représenté (échelle de droite).

que la valeur stationnaire du paramètre de Keldysh, c'est-à-dire indépendamment de l'action de l'impulsion laser sur la dynamique de γ_K [115–117]. Cependant, nous allons démontrer dans le paragraphe suivant la dépendance temporelle de γ_K à l'échelle de l'impulsion. Cela revient à dire que le processus d'ionisation décrit précédemment est susceptible d'évoluer au cours de l'impulsion subpicoseconde.

Je me place dans les conditions similaires à celles de l'étude du champ local (AuNR1, correspondant au lot 1 des expériences PEEM). Je considère dans un premier temps une valeur de l'intensité crête égale à $I_0 = 0,5 \text{ GW cm}^{-2}$ et une durée d'impulsion $\Delta t = 154 \text{ fs}$. L'énergie pondéromotrice $U_p(t)$ est déterminée en tenant compte, d'une part, de la dynamique du facteur d'exaltation du champ local, $F(t)$ (équation 2.11), et d'autre part en remplaçant dans l'équation 2.11 l'amplitude du champ laser E_0 par :

$$E(t) = \sqrt{\frac{2I(t)}{\epsilon_0 c n_m}} \quad (2.12)$$

où n_m est l'indice de réfraction du milieu. $I(t)$ est donnée par l'équation 2.8. A notre connaissance, dans la littérature, le champ laser est toujours pris à sa valeur maximale E_0 , c'est-à-dire pour la valeur de l'intensité au pic de l'impulsion (I_0). Et comme nous l'avons dit précédemment, F est pris égal à sa valeur stationnaire. Nous introduisons ici une dépendance en temps et en durée d'impulsion laser du champ local et, par conséquent, de l'énergie pondéromotrice et du paramètre de Keldysh. Nous définissons la notion de paramètre de Keldysh instantané, $\gamma_K(t)$.

Je représente sur la figure 2.31 la variation temporelle du paramètre de Keldysh au cours de l'impulsion, en échelle logarithmique. γ_K est inversement proportionnel à la racine carrée de l'intensité laser, ce qui explique son profil d'évolution global. Au début et à la fin de l'impulsion laser, il est

très élevé (régime MPI). Au milieu de l'impulsion, il diminue jusqu'à une valeur minimale (~ 10). On peut noter, de plus, que la courbe n'est pas symétrique en $t = 0$ en raison de la dynamique de F (voir figure 2.22). Nous voyons à travers ces résultats que la seule prise en compte de E_0 et F_{stat} ne suffit pas à décrire complètement les processus d'ionisation induite par le champ laser.

Comme nous l'avons fait pour le champ local, nous allons maintenant examiner l'influence de plusieurs paramètres (intensité crête I_0 , distance à la NP et durée d'impulsion) sur la dynamique du paramètre de Keldysh. Bien entendu, seules les valeurs de γ_K pendant l'impulsion sont importantes pour discuter du régime d'ionisation. Pour cela, nous introduisons, tout comme pour le facteur d'exaltation du champ local, le paramètre de Keldysh effectif $\gamma_{K_{eff}}$ défini par :

$$\gamma_{K_{eff}} = \frac{\int \gamma_K(t) I(t) dt}{\int I(t) dt}. \quad (2.13)$$

2.3.3.1 Influence de l'intensité crête sur la dynamique du paramètre de Keldysh

Nous commençons par étudier l'influence de l'intensité crête I_0 sur la dynamique de γ_K . Les résultats sont reportés sur la figure 2.32. Faire varier la valeur de I_0 revient à changer l'énergie pondéromotrice et bien sûr $F(t)$ (voir figure 2.28) et par conséquent γ_K (équations 2.10 et 2.11).

La figure 2.32 présente en échelle logarithmique la variation instantanée de γ_K à l'extrémité du AuNR1 irradié à sa LgSPR, pour différentes valeurs de I_0 . Le profil d'évolution de γ_K est similaire quelle que soit I_0 : il est très élevé au début de l'impulsion laser (= valeur stationnaire) puis diminue au fur et à mesure que I_0 augmente. Ceci est conforme à l'équation 2.11. Le minimum de γ_K est atteint un peu avant le pic de l'impulsion ($t = 0$ fs), puis γ_K augmente. Bien évidemment, à chaque instant, plus I_0 est élevée, plus γ_K est petit. Cependant, pour cette gamme d'intensité, γ_K est toujours nettement supérieur à l'unité. Nous sommes donc toujours en régime d'ionisation multiphotonique (MPI). Nous tendrions vers un régime d'ionisation mixte, voire par effet tunnel, pour des intensités crêtes encore plus élevées [118, 119].

Pour mettre en évidence le profil de décroissance de γ_K avec I_0 , nous calculons le paramètre de Keldysh effectif pour chaque valeur de I_0 et nous la comparons, sur la figure 2.33, à la valeur de γ_K calculée avec le facteur d'exaltation stationnaire. Comme attendu, γ_K décroît au fur et à mesure que I_0 augmente. La comparaison des deux courbes souligne, s'il en était encore besoin, la nécessité de prendre en compte l'aspect dynamique des paramètres intervenant dans les processus de photoémission.

2.3.3.2 Dépendance spatiale de la dynamique du paramètre de Keldysh

Le facteur d'exaltation obtenu précédemment décroît au fur et à mesure que nous nous éloignons de la surface de la NP ; ceci induit aussi un changement sur les valeurs prises par le paramètre de Keldysh, comme on peut le constater sur la figure 2.34. Nous observons une croissance de γ_K au fur et à mesure que nous nous éloignons de la pointe de l'objet. Le processus d'ionisation tunnel est donc plus probable au proche voisinage de ce dernier, puisque c'est là que l'amplification plasmonique du champ local est la plus élevée.

2.3.3.3 Influence de la durée d'impulsion à fluence constante

Pour clore cette partie dédiée à l'influence de la dynamique de la réponse optique de nanobâtonnets d'or sur les processus de photoémission électronique, nous nous proposons de déterminer l'influence de la durée d'impulsion laser sur γ_K . Pour cela, nous maintenons la fluence $I_0 \Delta t$

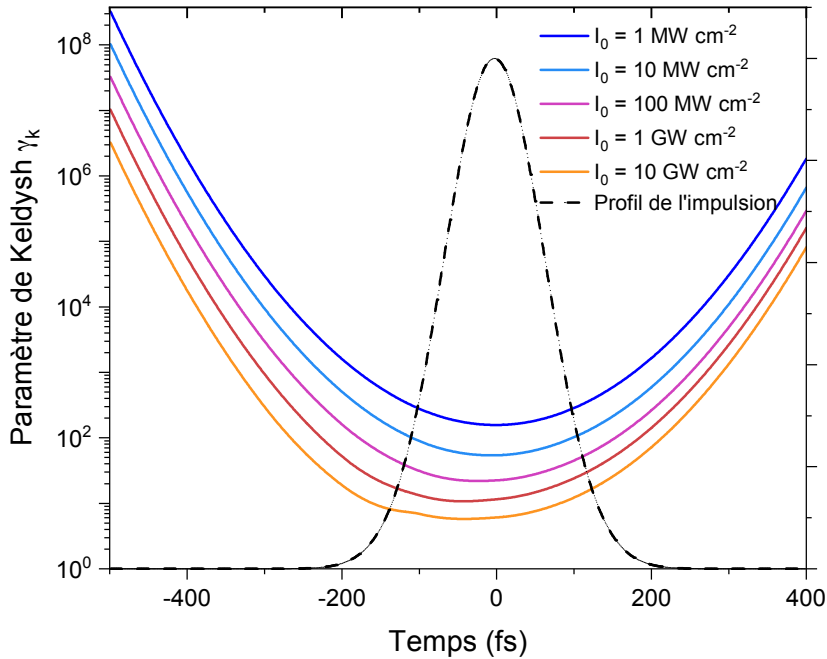


FIG. 2.32. Dynamique du paramètre de Keldysh à l'extrémité du AuNR1 (figure 2.19) au cours du passage de l'impulsion laser ($\Delta t = 154$ fs, accordé à la LgSPR et en polarisation longitudinale), pour différentes valeurs de l'intensité crête I_0 . Le profil de l'impulsion gaussien est donné en pointillé (échelle de droite).

constante et égale à $100 \mu\text{J cm}^{-2}$ et varions Δt . La figure 2.35 présente le paramètre de Keldysh effectif en fonction de la durée de l'impulsion laser, en échelle semi-logarithmique. Dans la mesure où la fluence est constante, on observe une augmentation de γ_{Keff} lorsque Δt augmente : I_0 varie comme Δt^{-1} , tandis que F augmente très peu avec Δt (cf. figure 2.29). γ_{Keff} augmente donc grosso modo comme $(\sqrt{\Delta t})$. C'est bien ce que l'on observe sur la figure 2.35 .

2.4 Conclusion

Ce chapitre a été un travail purement théorique consacré à l'influence de l'impulsion laser femtoseconde sur le facteur d'exaltation du champ proche et sur le paramètre de Keldysh, caractérisant le régime de photoémission électronique, dans différentes configurations à base de nanobâtonnets d'or. Nous nous sommes particulièrement intéressés au cas de nanobâtonnets d'or déposés au-dessus d'un substrat d'ITO, configuration correspondant au cas d'expériences PEEM réalisées au CEA.

Dans la première partie, nous avons commencé par calculer la réponse optique ultrarapide de quelques systèmes plasmoniques. Pour cela, nous avons considéré un AuNR et un dimère de AuNR de mêmes dimensions, dans le vide, et avons calculé leur réponse optique en régime athermal. Nous avons également étudié l'influence de la distance séparant les nano-objets sur leur réponse optique ultrarapide. Nous avons suivi spécifiquement la section efficace d'absorption, la température électronique effective, la puissance instantanée absorbée et les trois contributions à l'émission

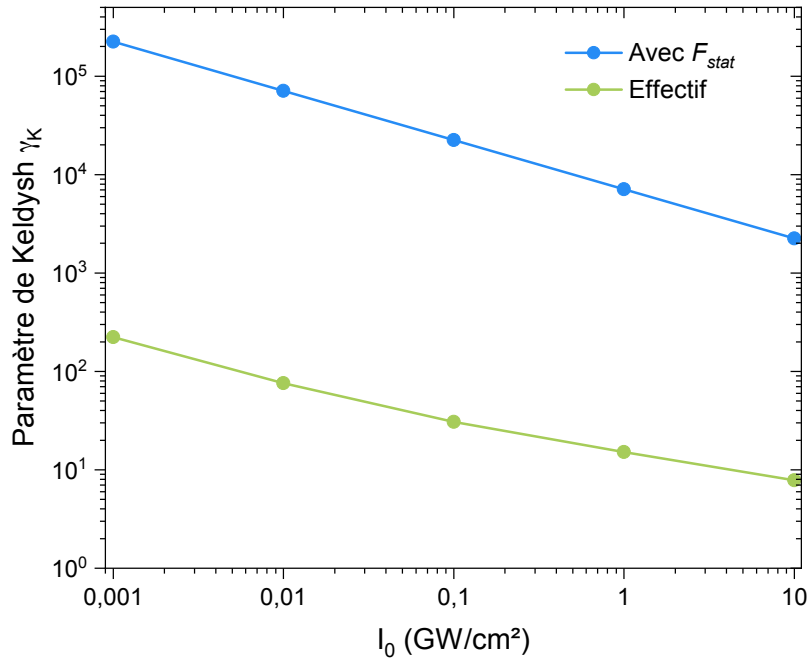


FIG. 2.33. Paramètre de Keldysh en fonction de l'intensité crête : valeur effective (vert) et valeur calculée en se basant sur le facteur d'exaltation du champ proche stationnaire (bleu).

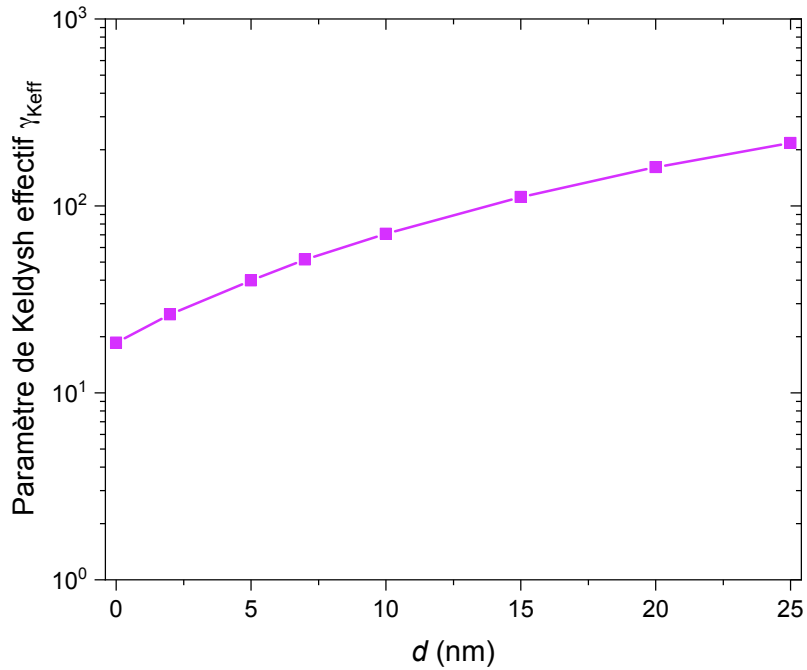


FIG. 2.34. Paramètre de Keldysh effectif en fonction de la distance d à partir de l'extrémité du AuNR1 ($d = 0$) (voir figure 2.25). L'intensité crête vaut $I_0 = 0,5 \text{ GW cm}^{-2}$.

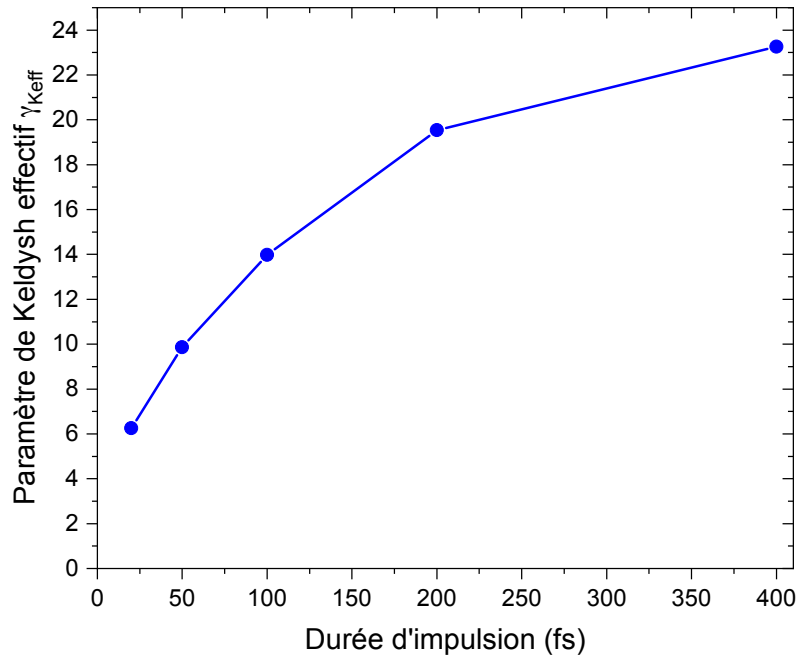


FIG. 2.35. Variation du paramètre de Keldysh effectif à la pointe du AuNR1 avec la durée de l'impulsion laser à fluence constante : $I_0 \Delta t = 100 \mu\text{J cm}^{-2}$.

d'électrons : thermoémission par collisions électron-électron, par collisions électron-phonon, et photoémission. Nous avons vu que le dimère de AuNR irradié à sa LgSPR présentait les plus grandes valeurs de ces contributions, d'autant plus grandes que la distance séparant les nano-objets était faible. L'influence du couplage de bâtonnets d'or sur les propriétés de leurs modes plasmon n'est pas nouvelle ; néanmoins, nous avons montré que la dynamique du couplage en régime athermal pouvait avoir une influence sur la réponse optique.

Nous sommes passés par la suite à l'étude de l'effet de l'ajout d'un substrat sur la réponse des systèmes définis précédemment. Nous avons constaté que l'ajout du substrat sous le AuNR et le dimère de AuNR diminuait notablement les différentes contributions : la température électronique, la puissance absorbée et les contributions à l'émission électronique. Ceci peut être entièrement imputé à la diminution de la section efficace d'absorption due aux charges images dans le cas d'une excitation à résonance. Pour appuyer nos observations, nous avons introduit le cas d'un AuNR déposé à 1 nm d'un substrat d'ITO. Ce système a été irradié à sa résonance. Puis, en éloignant cet AuNR du substrat tout en maintenant constante la longueur d'onde d'irradiation laser, nous avons constaté que le comportement de $\sigma_{abs}(t)$ pouvait être très différent.

Nous avons déterminé ensuite la dynamique de la topographie du facteur d'exaltation du champ local par effet plasmonique. Nous avons montré que la topographie de F était fortement influencée par le passage de l'impulsion laser. Ceci a été mis en évidence à la fois dans la dynamique de F et dans sa valeur effective, paramètre pertinent pour de nombreuses applications de l'amplification du champ local sous excitation pulsée. Nous avons démontré qu'il était important de tenir compte de cette dynamique pour une étude complète du rôle du champ proche optique dans différents

mécanismes, en particulier pour celle de la cinétique d'éjection d'électrons par les nanostructures irradiées par des impulsions laser ultracourtes. Nous avons également vu que le paramètre de Keldysh évoluait au cours du passage de l'impulsion. De ce fait, pour caractériser au mieux les processus d'ionisation, il est important de tenir compte de la variation de γ_K pendant le passage de l'impulsion. Notre approche est donc pertinente pour l'interprétation des expériences PEEM. Comme pour le facteur d'exaltation, nous avons introduit la notion de paramètre de Keldysh effectif. Pour les valeurs d'intensités crêtes employées dans ce travail, nous avons obtenu des valeurs de $\gamma_K > 1$, nous permettant de nous positionner dans le régime d'ionisation multiphotonique et valider l'utilisation de notre modèle.

Le temps imparti pour ma thèse étant limité, nous souhaitons clore ce chapitre en évoquant un calcul que nous aurions souhaité effectuer. Lors de l'excitation résonnante des nano-objets plasmoniques, les électrons peuvent être émis hors de la nanoparticule vers le milieu environnant par effet tunnel (si bien sûr l'intensité laser apportée au système plasmonique le leur permet). On parle alors d'émission par effet de champ. Il existe un modèle permettant la description de l'émission d'électrons par effet de champ, développé par Fowler et Nordheim en 1928 [120]. Ils ont établi les équations, connues sous le nom d'équations de Fowler-Nordheim, permettant de relier la densité de courant émise par le métal au champ. Les équations de Fowler-Nordheim considèrent la surface de l'émetteur (le métal) plane, sans rugosité, avec un champ externe constant. Elles considèrent également une barrière de potentiel de forme triangulaire. Les équations de F-N assimilent la température de l'émetteur à 0 K et les électrons aux électrons libres de Sommerfeld. Néanmoins, considérer une barrière de potentiel parfaitement triangulaire est un cas idéal éloigné de la réalité physique. Ceci a amené d'autres chercheurs à introduire l'effet image ou tout simplement, l'énergie potentielle image. La nouvelle forme de la barrière de potentiel est connue sous le nom de Schottky-Nordheim (S-N). Idéalement, il serait plus intéressant de tenir compte dans notre modèle de calcul la possibilité qu'une émission par effet de champ puisse avoir lieu. Il faut néanmoins pour cela implémenter cette contribution, en plus des processus d'émission multiphotonique. En effet, tenir compte de la probabilité que ces deux processus puissent contribuer en même temps permettrait d'évaluer ensuite la trajectoire des électrons une fois émis de façon plus rigoureuse. Les électrons se retrouvent dans le milieu hôte avec une certaine vitesse initiale et à une certaine position. Sous condition de résonance, ils vont avoir une trajectoire « finie » au cours de laquelle ils vont subir ce qu'on appelle « l'effet rebond » décrit par Dombi *et al.*³ La prise en compte de la dynamique du champ à la fois dans le calcul des contributions à l'émission (thermioniques, par photoémission et par effet tunnel) dans celui des trajectoires des électrons émis constituerait un apport pertinent au domaine.

3. Ils sont accélérés dans le champ plasmonique amplifié, font demi-tour vers le métal lors de l'inversion du champ instantané et sont ré-émis ensuite vers l'extérieur à grande distance, gagnant à chaque trajet de l'énergie cinétique.

Chapitre 3

Champ proche optique autour de nanobâtonnets d'or enrobés de silice et génération de ROS

Sommaire

2.1	Introduction	49
2.2	Influence de différentes configurations morphologiques sur le comportement optique transitoire	52
2.2.1	AuNR individuel versus dimère de AuNR	52
2.2.2	Influence d'un substrat sur la réponse transitoire d'un monomère et d'un dimère de AuNR	61
2.3	Application pour l'interprétation des expériences PEEM	63
2.3.1	Choix des configurations de calcul	66
2.3.2	Dynamique du facteur d'exaltation du champ proche optique	70
2.3.3	Dynamique du paramètre de Keldysh	76
2.4	Conclusion	81

3.1 Introduction

Les dérivés réactifs de l'oxygène (ROS pour *reactive oxygen species*) désignent un ensemble de molécules dérivant de l'oxygène. Les ROS regroupent l'oxygène singulet ($^1\text{O}_2$) et les radicaux libres : l'anion superoxyde (O_2^-), le radical hydroxyle ($\bullet\text{OH}$) et les molécules non radicalaires comme le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Dans un tissu biologique, les ROS induisent un stress oxydatif engendrant la destruction des cellules par apoptose ou nécrose [121, 122]. Les ROS sont conventionnellement exploités pour la thérapie photodynamique (PTD), une alternative prometteuse pour le traitement de plusieurs types de cancer comme le cancer des poumons [123] ou de la peau [124] (haute sélectivité tumorale, non-invasive, facilité à être combinée à d'autres techniques thérapeutiques, etc. [125–127]). En présence d'oxygène, l'excitation lumineuse d'une molécule photosensibilisatrice génère des ROS qui vont détruire les cellules tumorales. Le mécanisme de la génération des ROS via la PTD conventionnelle est schématisé sur la figure 3.1 [126]. La molécule

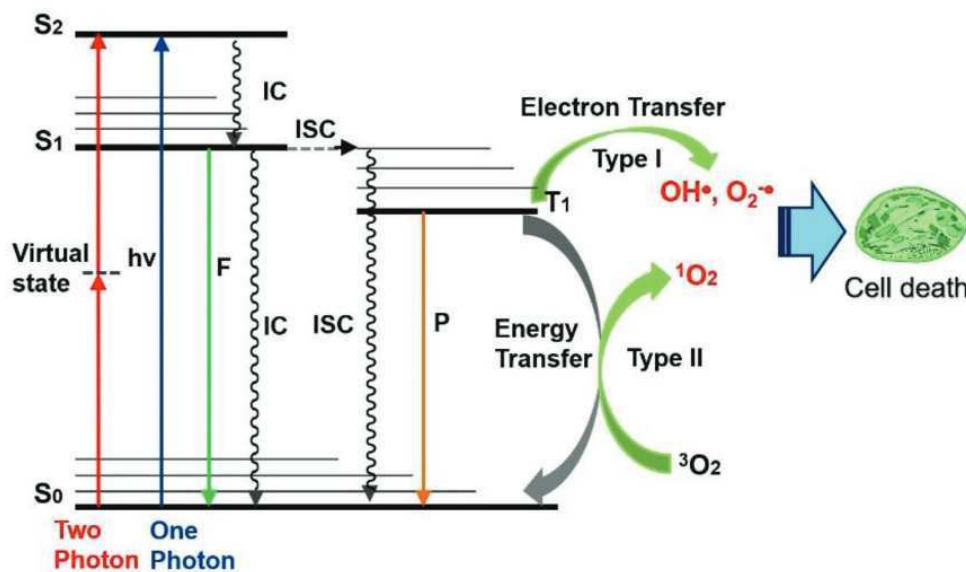


FIG. 3.1. Diagramme des niveaux d'énergie de Jablonski pour la PTD [126]. Ce diagramme décrit les processus de génération de radicaux libres et d'oxygène singulet par une molécule photosensibilisatrice, induisant la mort cellulaire. P : Phosphorescence, F : Fluorescence, ISC : croisement intersystème (ISC pour *intersystem crossing*), IC : conversion interne (IC pour *internal conversion*). S_0 , S_1 et S_2 : état singulet, premier état excité et second état singulet, respectivement. T_1 : état triplet.

photosensibilisatrice initialement à l'état singulet S_0 absorbe un ou deux photons et passe au second état excité S_2 . Elle se désexcite rapidement (\sim fs) et passe à l'état S_1 par conversion interne (IC pour *internal conversion*). L'état S_1 est aussi instable (durée de vie \sim ns) et la molécule va retourner à l'état singulet par fluorescence (F) ou par conversion interne avec génération de chaleur. L'état S_1 peut aussi passer à l'état triplet T_1 par croisement intersystème (ISC pour *intersystem crossing*). L'état T_1 a une durée de vie plutôt longue (\sim μ s) et relaxe soit par phosphorescence (P), soit en induisant plusieurs réactions photochimiques : (1) transfert d'énergie vers l'état triplet (3O_2) de l'oxygène dissous, générant l'oxygène singulet 1O_2 . Ce processus est connu sous le nom de PTD de type II; (2) transfert d'électrons vers des protéines, des lipides, O_2 , etc., pour former $\bullet OH$, $O_2^{\bullet -}$ et H_2O_2 (PTD de type I dont le principal avantage est qu'elle peut avoir lieu dans un environnement déficient en oxygène [128, 129]). Les ROS ainsi générés induisent la destruction des cellules. Les molécules photosensibilisatrices sont les principales clés pour avoir une bonne efficacité de la PTD. Les plus utilisées sont les porphyrines (notamment le photofrin) grâce à leur forte génération de 1O_2 . Néanmoins, leurs bandes d'absorption se trouvent dans l'UV-visible où la pénétration de la lumière dans les tissus est la plus faible [130]. Une solution est de passer à la PTD à deux photons en utilisant des molécules photosensibilisatrices qui absorbent dans le proche infrarouge où la pénétration des tissus est meilleure que dans l'UV-visible. Cette technique repose sur l'utilisation de lasers pulsés femtosecondes dans le proche infrarouge. Les molécules photosensibilisatrices absorbent deux photons et suivent les mêmes processus de génération de ROS que ceux décrits précédemment.

L'optimisation de la PTD par l'emploi de molécules photosensibilisatrices de plus en plus performantes (meilleure pénétration dans les tissus, absence de cytotoxicité, cycle de traitement court, etc.) fait l'objet de nombreux développements. Ceci a conduit à l'utilisation de nanoparticules

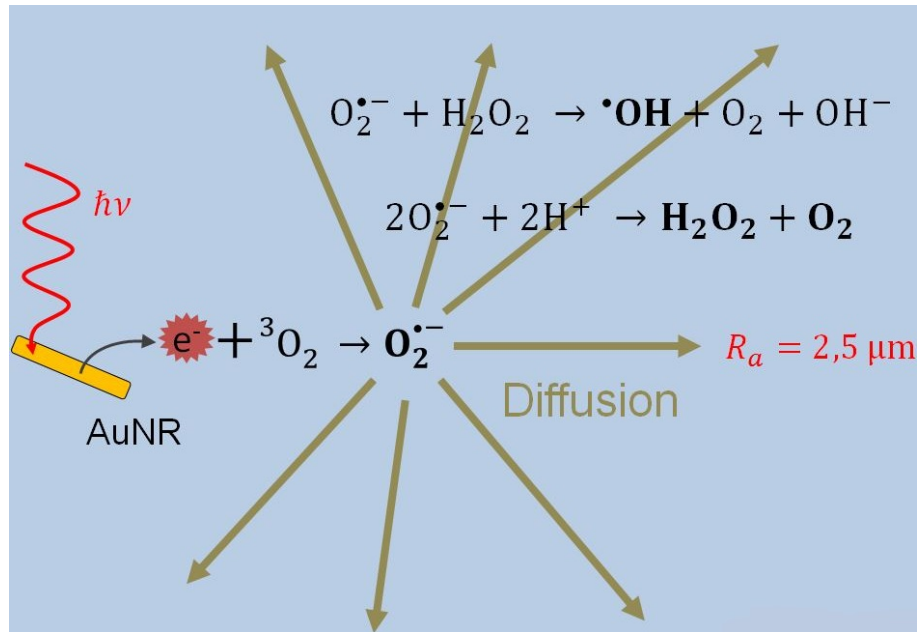


FIG. 3.2. Principe de production de ROS par des nanobâtonnets d'or AuNR individuels. e^- : électron. R_a : distance de diffusion de $\text{O}_2^{\bullet-}$ à partir du AuNR. Schéma extrait de [132].

d'or plasmoniques en tant que molécules photosensibilisatrices. En effet, des ROS sont générés lors de l'excitation résonnante de nanoparticules d'or dans l'eau ou un milieu biologique par des impulsions laser ultracourtes [131–137]. Tout d'abord, cette excitation résonnante de nanoparticules d'or entraîne l'éjection multiphotonique d'électrons chauds dans le milieu environnant. Ces derniers induisent, en présence de O_2 , la création d'un nanoplasma : $\text{O}_2^{\bullet-}$ est produit, et génère à son tour le radical hydroxyle ($\bullet\text{OH}$) et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) [133]. Le principe de cette génération est schématisé sur la figure 3.2. L'exaltation plasmonique du champ proche optique peut aussi produire un nanoplasma à proximité des nano-objets (« claquage optique ») [62]. Pour ce qui est de l'oxygène singulet (${}^1\text{O}_2$), il est de manière générale généré par transfert d'énergie de type Dexter, médié par l'échange non-radiatif d'électrons entre donneur et accepteur avec changement de spin de ces derniers [138]. Dans notre cas, l'échange a lieu grâce aux électrons excités entre la NP et l'oxygène triplet dissous (${}^3\text{O}_2$) [133]. Pour que ce transfert ait lieu, il faut que les fonctions d'onde électroniques associées aux deux objets se chevauchent. La distance qui les sépare doit donc être très faible ($\sim 1 \text{ nm}$). L'oxygène singulet peut aussi être produit par absorption infrarouge de ${}^3\text{O}_2$ [139]. L'anion superoxyde, quant à lui, est produit par ionisation de l'oxygène dissous par les électrons émis par les NP (figure 3.2) [133].

Si la production de ROS est bien sûr indispensable pour la PTD, il est au contraire préférable de l'inhiber dans certaines applications biologiques ou médicales. Prenons l'exemple de la thérapie génique ciblée employant les nanoparticules plasmoniques comme vecteurs de matériel génétique, comme expliqué dans la Réf. [140]. Il est crucial de protéger les cellules des ROS. Ces derniers peuvent en effet interagir avec l'ADN dans les noyaux des cellules et engendrer leur destruction.

Les nanobâtonnets enrobés de silice, $\text{AuNR}@\text{SiO}_2$, sont prometteurs dans plusieurs domaines d'applications. Grâce à leur stabilité chimique et thermodynamique, ils sont employés par exemple pour l'imagerie photo-acoustique [141–143], le suivi cellulaire [144] ou la thérapie photothermique [145, 146]. L'enrobage par la silice permet une meilleure stabilisation des nanoparticules d'or évi-

tant, par conséquent, leur agrégation et la modification de leurs propriétés optiques [144]. Il évite aussi la modification de leur forme par échauffement suite à une excitation lumineuse intense [141]. Sa possible porosité peut être exploitée pour la délivrance de médicaments [147], car elle permet à des molécules d'être adsorbées à la surface de la silice via des liaisons covalentes ou de l'adsorption physique, puis d'être larguées par effet photothermique. L'enrobage par la silice permet l'utilisation des nanoparticules d'or dans la bio-détection [148] et l'imagerie multimodale [149]. Il rend par ailleurs les nanobâtonnets d'or biocompatibles en éliminant le bromure de cetyltriméthylammonium (CTAB), agent cytotoxique utilisé pour leur synthèse et leur stabilisation en solution. Il évite également la formation d'une couronne protéique au tour des NP [150, 151]. Enfin, plusieurs études ont montré que les NP enrobées de silice sont facilement internalisées dans différents types de cellules [144, 150, 152–154]. Il a ainsi été démontré que l'enrobage de NP avec une couche de silice améliorerait leur accumulation intercellulaire, d'un facteur 5 [142]. Certains groupes ont développé des stratégies se basant sur la chimie de surface des NP pour ajouter de la sélectivité au processus de ciblage des cellules [155–157].

Ce travail s'inscrit dans le cadre d'une collaboration avec Sarra Mitiche, post-doctorante dans notre équipe au laboratoire LuMIn, et des équipes impliquées dans les projets HEPPROS et EMP-PROS. Il a pour objectif de démontrer expérimentalement et numériquement le rôle d'une couche de silice entourant des nanobâtonnets d'or dans le blocage de la génération de ROS sous irradiation laser impulsionnelle pour les applications biologiques et biomédicales. Nos systèmes plasmoniques seront soumis à une impulsion laser femtoseconde accordée à leur résonance plasmon longitudinale dans le proche IR. Nous serons donc dans la seconde fenêtre spectrale de pénétration de la lumière dans les tissus biologiques [130]. Je présenterai les mesures expérimentales qui ont été réalisées afin de sonder la production de ROS. Nous examinerons plus spécifiquement l'oxygène singulet ($^1\text{O}_2$) et le radical hydroxyle ($\bullet\text{OH}$) via des mesures de fluorescence. Ces mesures, couplées à mes calculs numériques, nous permettront de mettre en évidence le rôle de l'enrobage des nanobâtonnets d'or par de la silice sur la génération de ROS.

Ainsi, nous présenterons dans une première partie l'approche expérimentale adoptée et les résultats obtenus. La seconde partie sera ensuite consacrée à l'application de notre modèle de la réponse optique transitoire au calcul du champ proche optique. Nous passerons par la suite à l'application de notre modèle de la réponse optique transitoire au calcul du champ proche optique. Nous l'adapterons dans le cas d'un AuNR sans silice et dans le cas d'un AuNR@SiO₂. Les calculs numériques seront réalisés sur la base des conditions expérimentales. Nous utiliserons les résultats alors obtenus pour appuyer l'analyse des résultats expérimentaux. Nous finirons en concluant sur le rôle de la couche de silice dans le blocage de la production des dérivés réactifs de l'oxygène.

3.2 Approche expérimentale

Comme évoqué en introduction, nous allons commencer par résumer la méthode expérimentale adoptée pour la synthèse des nanobâtonnets et les nanobâtonnets enrobés de silice. Ensuite nous exposerons la méthode de préparation des échantillons contenant les nano-objets en présence des sondes fluorescentes spécifiques à la détection des ROS¹. Ensuite nous présenterons le dispositif de fluorescence induite par laser pour la détection des ROS.

1. Pour plus d'informations notamment sur les étapes de synthèse des nanobâtonnets d'or sans et avec silice et la préparation des échantillons, nous prions le lecteur de bien vouloir se reporter à la référence [158].

3.2.1 Protocole expérimental

• Synthèse des AuNR et des AuNR@SiO₂

La synthèse des nanobâtonnets sans silice et des nanobâtonnets entourés d'une couche de silice a été réalisée par S. Marguet au laboratoire CEA NIMBE (Saclay). Cette synthèse suit les étapes suivantes :

- Synthèse des nanobâtonnets d'or AuNR. Elle repose sur la méthode de croissance en présence du bromure de cétyltriméthylammonium (CTAB) via la méthode employée dans le groupe de Murray [159]. Les AuNR sont passés à la centrifugeuse trois fois à 9000 g afin de retirer l'excès de CTAB. Puis ils sont dispersés dans une solution aqueuse contenant 1 mM de CTAB pour assurer la stabilité des AuNRs. Ensuite, le CTAB est échangé par du HS-PEG (polyéthylène glycol thiolé) en suivant le protocole mis en place par Mehtala *et al.* [160]. Cet échange permet de réduire au maximum la quantité de CTAB à la surface des NP. Les AuNR stabilisés par le PEG sont utilisés comme référence pour les mesures de production de ROS. Le protocole utilisé est celui détaillé dans la référence [158]. Le spectre d'extinction des AuNR obtenu est donné sur la figure 3.3 (courbe orange). Le pic de résonance LgSPR se trouve à $\lambda = 1013$ nm.
- Synthèse des nanobâtonnets d'or enrobés de silice AuNR@SiO₂. Plusieurs méthodes sol-gel existent dans la littérature pour enrober les nanoparticules d'or avec de la silice. En effet, en fonction du surfactant à la surface des nanoparticules d'or, le milieu de réaction et les dérivés d'alcoxy silane utilisés comme précurseurs de silice, on est capable d'obtenir différentes épaisseurs de silice et une porosité variable [148, 161–163]. L'enrobage des AuNR stabilisés par CTAB est effectué en utilisant le dérivé 3-mercaptoproyl triméthoxysilane (MPTMS) comme précurseur de silice et en suivant les recommandations présentées dans les travaux de Liu *et al.* [164] et Shah *et al.* [165]. Le spectre d'extinction des AuNR@SiO₂ est donné sur la figure 3.3 (courbe verte). Le pic LgSPR est à $\lambda = 1082$ nm. Nous expliquerons plus tard la cause de ce décalage de LgSPR. La microscopie électronique à balayage (MEB) et la microscopie électronique à transmission (MET) sont employées pour visualiser les nanoparticules sans et avec silice à des échelles différentes. Des images MEB et MET sont reportées sur la figure 3.4 en (a) et (b), respectivement (des images MEB et MET supplémentaires sont données en annexe A). La méthode de silanisation employée dans ce travail conduit à un enrobage de silice plus dense que celui obtenu par des méthodes d'enrobage induisant une couche mésoporeuse. De ce fait, nous obtenons de petits pores empêchant la diffusion des molécules à travers la coquille de SiO₂.

• Préparation des échantillons

La préparation des échantillons a été réalisée par S. Mitiche (voir la référence [158] et l'annexe B pour les détails). En résumé, 1 mL de solution (AuNR ou AuNR@SiO₂) est mélangé à une sonde fluorescente spécifique au ROS : SOSG ou DHR. Le SOSG (Singlet Oxygen Sensor Green) est sensible à l'oxygène singulet (¹O₂) [166]. La DHR (Dihydrorhodamine 123) sonde indifféremment la présence de l'oxygène singulet [167] et du radical hydroxyle ([•]OH) [168] tout en étant insensible à l'anion superoxyde et au peroxyde d'hydrogène [169, 170]. Suite à l'oxydation par les ROS, le SOSG et la DHR deviennent fluorescentes [171]. On injecte alors trois gouttes de ce mélange dans un capillaire en verre à section carrée. Néanmoins, seule la goutte du milieu est utilisée ; les deux autres servent à limiter l'échange de gaz entre le milieu environnant extérieur et la goutte étudiée. Le capillaire est finalement bloqué à ses deux extrémités par une pâte collante.

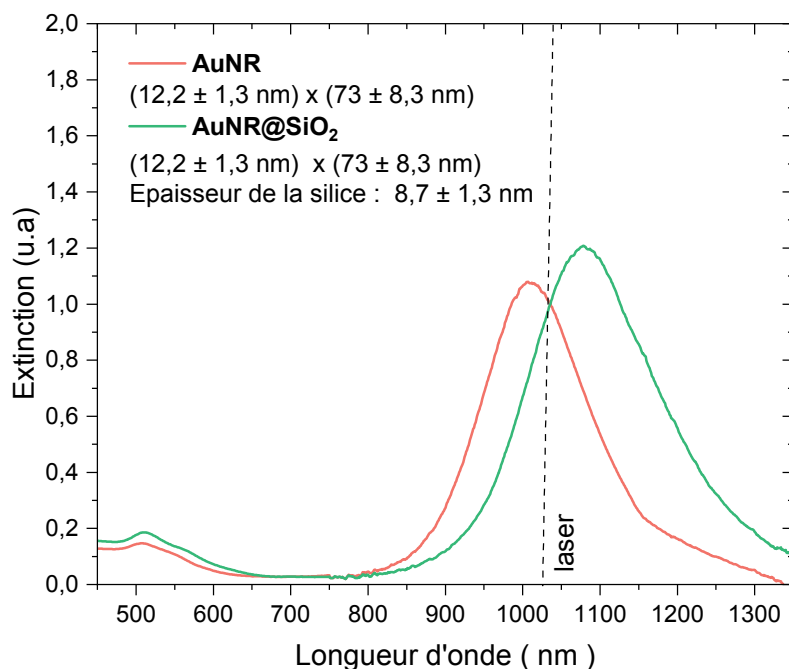


FIG. 3.3. Spectre d'extinction optique des AuNR stabilisés par HS-PEG, dans l'eau (courbe orange) et des AuNR@SiO₂ dans l'eau (courbe verte) avec un pic LgSPR à 1013 nm et 1082 nm, respectivement. Le trait noir en pointillés correspond à l'impulsion d'irradiation laser de longueur d'onde $\lambda = 1030$ nm.

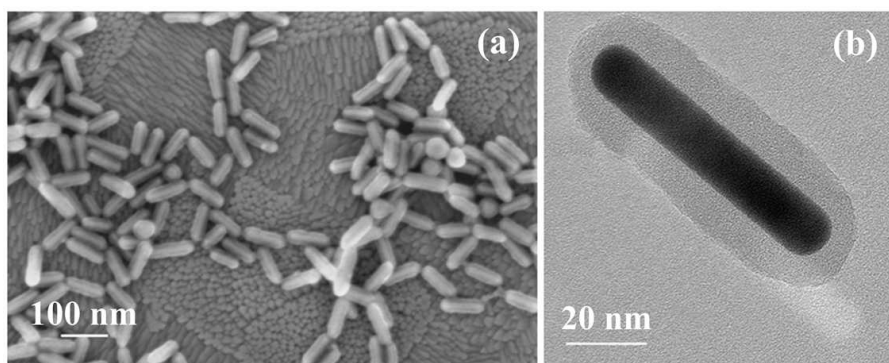


FIG. 3.4. (a) Image MEB et (b) image MET des AuNR@SiO₂ de 12,2 ± 1,3 nm de diamètre et 73,0 ± 8,3 nm de longueur. La valeur moyenne de l'épaisseur de la couche de silice est de 8,7 ± 1,3 nm.

Après la réalisation des échantillons, nous présentons à présent le dispositif expérimental de mesure de fluorescence utilisé pour la détection des ROS.

• Protocole d'irradiation pour la mesure des ROS

Afin de mettre évidence la présence éventuelle de dérivés réactifs de l'oxygène dans nos échantillons, des mesures de fluorescence ont été effectuées par S. Mitiche. Le principe du montage est représenté sur la figure 3.5. Le laser utilisé est un laser femtoseconde Yb:KGW (cristal de tungstate de gadolinium et de potassium dopé aux ions ytterbium) (*t-pulse 200, Amplitude Systèmes*), de durée

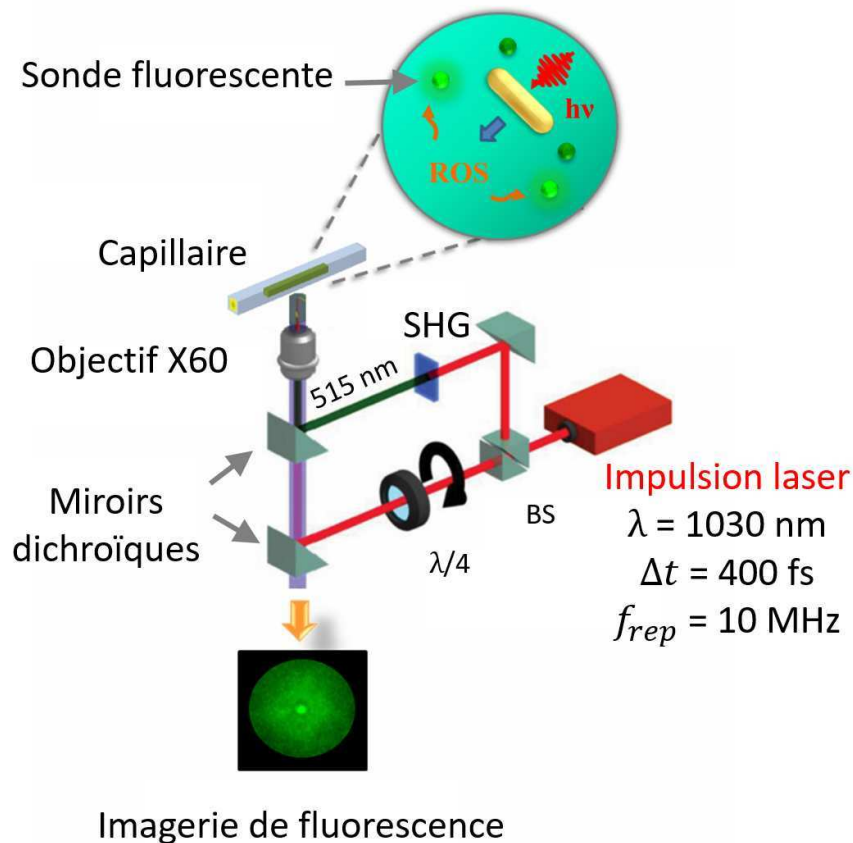


FIG. 3.5. Schéma du montage expérimental de mesure de fluorescence dans nos échantillons. SHG : génération de second harmonique, BS : *Beam splitter* (séparateur de faisceau).

d'impulsion $\Delta t = 400$ fs, de taux de répétition 10 MHz et de longueur d'onde $\lambda = 1030$ nm (soit $\hbar\omega = 1,2$ eV). La longueur d'onde IR utilisée est proche de la résonance LgSPR des AuNR dans le PEG et les AuNR@SiO₂. La polarisation du laser est circulaire afin de générer l'excitation homogène des NP, dont l'orientation est aléatoire dans l'échantillon. Par ailleurs, un doubleur de fréquence (cristal de β -BaB₂O₄, BBO) est utilisé afin de générer la longueur d'onde $\lambda = 515$ nm (soit $\hbar\omega = 2,4$ eV) pour exciter les sondes spécifiques aux ROS : la DHR et le SOSG. Des miroirs dichroïques sont utilisés afin de focaliser les deux raies laser (1030 et 515 nm) dans le plan focal d'un objectif de microscope inversé à épifluorescence (TE2000-U, Nikon, grossissement x60 et ouverture numérique $N.A. = 0,94$). Ceci permet une excitation plein champ de l'échantillon étudié. L'échantillon de NP est positionné dans le plan focal de l'objectif. L'intensité crête à la surface de l'échantillon associée au faisceau à 515 nm est de $1,35 \text{ MW cm}^{-2}$. Pour la raie à 1030 nm, l'intensité crête est variée de 152 MW cm^{-2} à 640 MW cm^{-2} . Enfin, la lumière émise par l'échantillon est collectée par l'objectif et envoyée à une caméra à transfert de charges (CCD).

Nous avons présenté dans cette section l'ensemble des méthodes utilisées pour la préparation des échantillons de AuNR et de AuNR@SiO₂ et le dispositif expérimental de détection des ROS. Nous passons dans la section suivante aux résultats obtenus.

3.2.2 Résultats expérimentaux

Nous présentons à présent les résultats concernant la mesure des ROS émis par nos NP sous irradiation laser. Ils sont donnés dans les figures 3.6 et 3.7. Pour commencer, les intensités

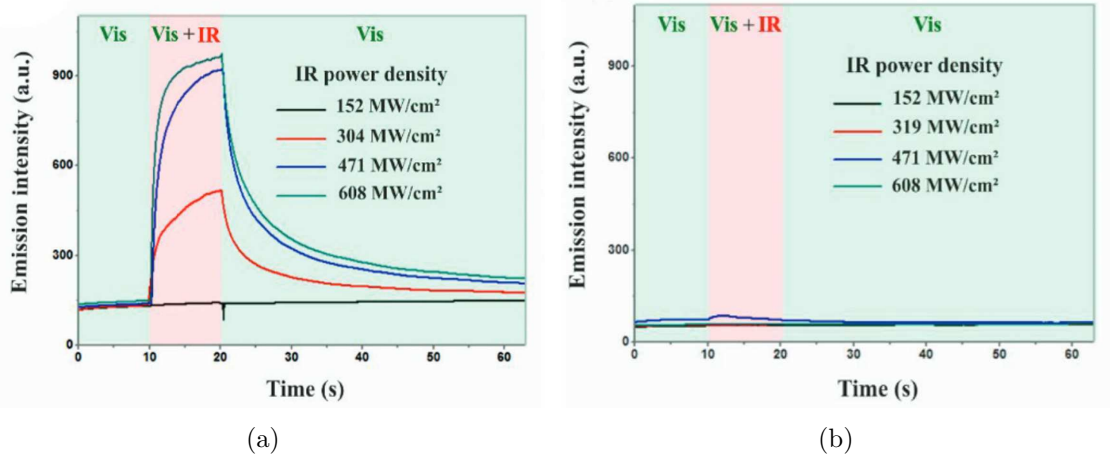


FIG. 3.6. Intensité d'émission du SOSG avant, pendant et après l'excitation de la résonance longitudinale des AuNR (a) et des AuNR@SiO₂ (b) dans l'eau, par des impulsions laser à 1030 nm pour différentes intensités crêtes.

de fluorescence du SOSG et de la DHR sont mesurées pour les AuNR et les AuNR@SiO₂ dans les mêmes conditions expérimentales. Les échantillons d'AuNR et d'AuNR@SiO₂ sont d'abord irradiés pendant 10 secondes avec le faisceau à $\lambda = 515$ nm (VIS) pour générer l'excitation du SOSG et de la DHR. Puis, on rajoute le faisceau laser à $\lambda = 1030$ nm afin de déclencher l'excitation plasmon LgSPR des nanobâtonnets d'or². Le maintien du faisceau à $\lambda = 515$ nm permet de sonder la production de ROS en présence des nano-objets plasmoniques. Les intensités de fluorescence sont mesurées pour différentes puissances laser IR. A la fin, nous coupons le laser IR tout en gardant le faisceau à $\lambda = 515$ nm afin d'enregistrer la fluorescence des sondes après excitation des plasmons de surface.

Avant l'excitation des AuNR et des AuNR@SiO₂, nous observons une intensité de fluorescence initiale non nulle pour le SOSG (figure 3.6). Cette fluorescence est due à la présence, en solution, de molécules de SOSG oxydées, provenant de la synthèse de ¹O₂ par la sonde SOSG elle-même lors de son excitation à $\lambda = 515$ nm [172]. Ce comportement est également présent dans le cas de la DHR (figure 3.7a) où on a un fond d'intensité croissante dû à l'oxydation de la sonde par le laser et le dioxygène [171]. Ensuite :

- Dans le cas des AuNR, nous constatons une augmentation de la fluorescence du SOSG et la DHR lors de leur excitation résonante (figure 3.6). Il y a donc une génération d'oxygène singulet et de radical hydroxyle par les nanobâtonnets. Cette fluorescence est d'autant plus intense que l'excitation plasmonique est forte.
- Dans le cas des AuNR@SiO₂, on ne constate quasiment aucune augmentation de l'intensité de fluorescence, que ce soit pour le SOSG (figure 3.6b) ou la DHR (figure 3.7b), lors de l'excitation résonante des NP. La couche de silice bloque, par conséquent, la génération de l'oxygène singulet et du radical hydroxyle.

Puis, lorsque nous arrêtons l'excitation laser IR, nous observons, pour l'AuNR, une diminution progressive de l'intensité de fluorescence qui finit par revenir à sa valeur initiale. Cette diminution

2. L'excitation transverse des nanobâtonnets d'or est possible avec la longueur d'onde d'excitation de $\lambda = 515$ nm. Néanmoins, cette contribution n'est pas significative. En effet, même sans nanoparticules d'or dans la solution, nous avons constaté la même production de ROS que celle observée sur la figure 3.7 (en-dehors des effets de l'excitation IR bien sûr [158]).

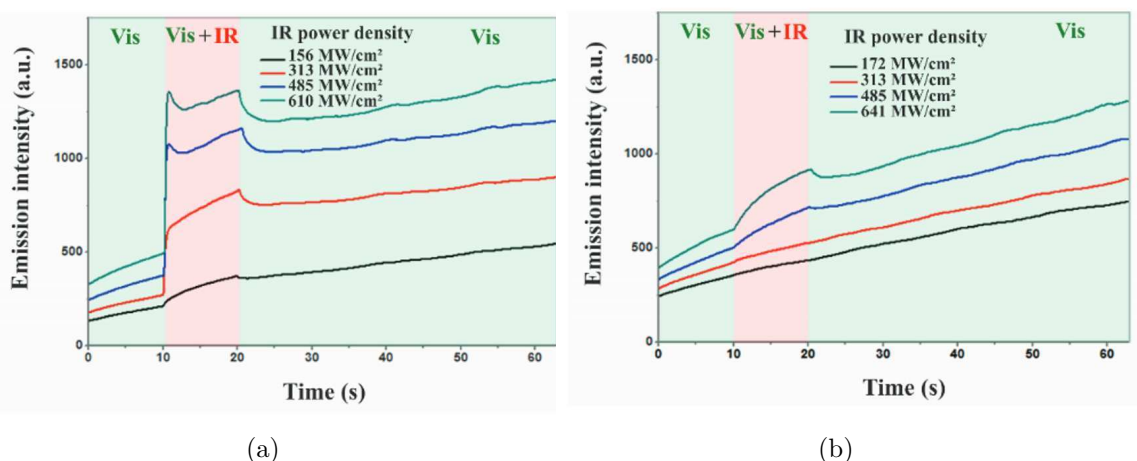


FIG. 3.7. Intensité d'émission de la DHR avant, pendant et après l'excitation de la résonance longitudinale des AuNR (a) et des AuNR@SiO₂ (b) dans l'eau, par des impulsions laser à 1030 nm pour différentes intensités crêtes.

est expliquée par la diffusion des molécules de SOSG oxydées en dehors du champ de vue de l'objectif. Pour la DHR, l'émission décroît également lors de l'arrêt de l'excitation résonnante des AuNR en raison de cette diffusion. Cependant, l'oxydation des molécules de DHR n'ayant pas encore réagi avec le laser à $\lambda = 515$ nm induit la réaugmentation monotone du signal de fluorescence comme observé au début de l'expérience. Ce comportement est observé dans le cas de toutes les valeurs de l'intensité crête sauf pour $I_0 = 152$ MW cm⁻² (l'intensité la plus faible). Afin de mettre en évidence l'influence de l'épaisseur de la couche de silice enrobant les AuNR, des expériences complémentaires ont été effectuées par S. Mitiche et Jean-Frédéric Audibert (ENS-PS) pour mesurer la production des ROS par des AuNR@SiO₂ ayant une couche de silice plus fine (5,0 nm)³. Des épaisseurs plus faibles que 3-4 nm ne sont pas préférables car sinon l'enrobage des AuNR n'est plus homogène. Les dimensions des nouveaux AuNR@SiO₂ sont $10,2 \pm 1,0$ nm de diamètre et $61,3 \pm 7,2$ nm de longueur. La figure 3.8 présente le taux de production relatif d'oxygène singulet sondé par le SOSG et la figure 3.9, la production de $\bullet\text{OH}$ et de $^1\text{O}_2$. La production relative de ces ROS pour une puissance laser IR incidente donnée est évaluée comme le rapport de la valeur maximale du taux de génération des ROS atteint à cette puissance à la plus grande valeur obtenue parmi toutes les puissances employées. Nous voyons sur les figures 3.8 et 3.9 que la production des ROS est nettement plus efficace dans le cas des AuNR « nus », et qu'elle diminue lorsque l'épaisseur de la couche de silice augmente de 5,0 nm à 8,7 nm, et ce, pour les différentes puissances laser utilisées. Ces résultats viennent renforcer nos observations sur l'effet de la couche de silice sur la production des ROS.

3.3 Analyse

Interprétons à présent ces résultats expérimentaux. Pour cela, nous séparons les mécanismes à l'origine de la génération de ROS en deux catégories : (1) ceux impliquant des électrons ; (2) ceux impliquant des photons et donc sensibles au champ proche plasmonique. C'est à l'étude de ces derniers que j'ai particulièrement contribué.

3. Les résultats de fluorescence pour l'épaisseur de 5,0 nm sont donnés dans l'annexe C. Les mesures de fluorescence sont comparées à celles sans couche de silice.

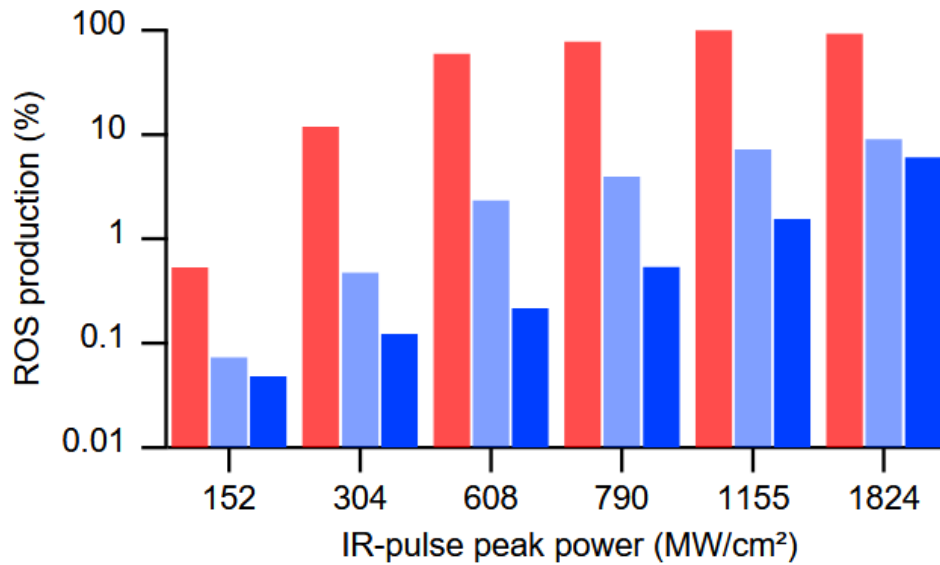


FIG. 3.8. Production de l'oxygène singulet ($^1\text{O}_2$), sondée par le SOSG, relative à sa valeur maximale, pour des AuNR dans l'eau (rouge), des AuNR@SiO₂ avec 5,0 nm d'épaisseur de silice (bleu) et des AuNR@SiO₂ avec 8,7 nm d'épaisseur de silice (bleu foncé), dans l'eau, pour différentes intensités du laser IR. L'axe vertical est en échelle logarithmique. Ces résultats ont été obtenus par Jean-Frédéric Audibert dans le cadre de ce travail collaboratif.

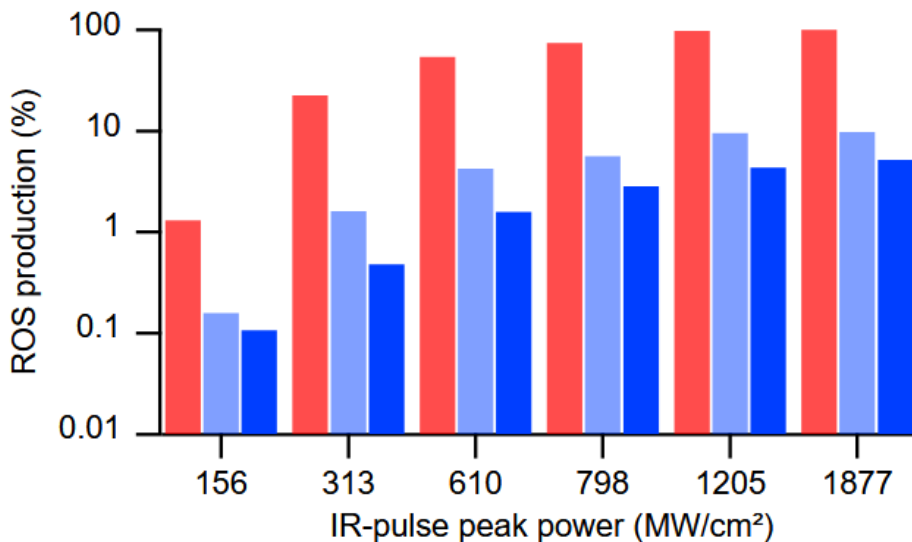


FIG. 3.9. Production de l'oxygène singulet ($^1\text{O}_2$) et du radical hydroxyle ($\bullet\text{OH}$), sondée par la DHR, relative à sa valeur maximale, pour des AuNR dans l'eau (rouge), des AuNR@SiO₂ avec 5,0 nm d'épaisseur de silice (bleu) et des AuNR@SiO₂ avec 8,7 nm d'épaisseur de silice (bleu), dans l'eau, pour différentes intensités du laser IR. L'axe vertical est en échelle logarithmique. Ces résultats ont été obtenus par Jean-Frédéric Audibert dans le cadre de ce travail collaboratif.

En préambule, nous avons observé un décalage vers le rouge de la LgSPR de ~ 65 nm et une augmentation du coefficient d'extinction molaire (figure 3.3) lors de l'ajout de la couche de SiO₂. Ceci est dû à l'influence de l'indice de réfraction du milieu hôte, plus élevé pour la silice

(1,45) que pour l'eau (1,33). Comme nous l'avons vu au premier chapitre, la LgSPR est sensible à l'environnement de la NP. Par ailleurs, nous avons choisi une épaisseur de la couche de silice pour laquelle la bande plasmon (pic à 1082 nm) reste compatible avec une excitation par notre raie laser (1030 nm, voir figure 3.3).

3.3.1 Mécanismes d'émission et de transfert d'électrons

En nous basant sur les figures 3.6, 3.7, 3.8 et 3.9, nous pouvons faire les interprétations suivantes :

- Pour l'oxygène singulet $^1\text{O}_2$: Comme mentionné en introduction, $^1\text{O}_2$ est généré lors de l'excitation plasmon d'AuNR à travers l'échange d'énergie de type Dexter entre l'oxygène triplet $^3\text{O}_2$ et l'or. Pour que ce processus ait lieu, il faut qu'il y ait un recouvrement des fonctions d'onde des états électroniques impliqués. Ce recouvrement ne peut avoir lieu que sur des distances de l'ordre de 1 nm entre les fonctions d'onde. Or, la couche de silice fait $8,7 \text{ nm} \pm 1,3 \text{ nm}$ d'épaisseur, rendant donc le transfert d'énergie de type Dexter improbable. Il y a donc une production de l'oxygène singulet nettement plus faible que dans le cas sans silice. Par ailleurs, une excitation directe de l'oxygène singulet $^1\text{O}_2$ via le champ plasmonique ne peut avoir lieu car les longueurs d'onde de résonance LgSPR des AuNR et AuNR@SiO₂ sont en dehors de la bande d'absorption de $^3\text{O}_2 \rightarrow ^1\text{O}_2$ (1270 nm) [139].
- Pour le radical hydroxyle $\bullet\text{OH}$: Celui-ci est généré lors de l'ionisation des molécules d'eau engendrée par les électrons émis par les NP et/ou par le claquage électromagnétique exalté par le plasmon [133]. Nous examinerons ce second mécanisme dans la prochaine section. La couche de silice empêche l'émission des électrons des NP plasmoniques vers le milieu environnant (comme l'eau). Cet effet inhibiteur a déjà été démontré dans le cadre d'études où l'émission de porteurs chauds par des nano-objets plasmoniques n'était pas souhaitable [173–175]. Par ailleurs, Davidson *et al.* ont démontré qu'après l'enrobage de NP avec une couche de silice, les électrons de faible énergie étaient bloqués alors que ceux de plus haute énergie étaient émis [176]. Dans le métal, les processus d'émission multiphotonique d'électrons permettent l'éjection d'électrons avec une énergie cinétique de quelques eV seulement [177]. Ceci confirme le rôle de la couche de silice dans l'inhibition de l'émission d'électrons et donc de la génération du radical hydroxyle. Nous y reviendrons à la fin du chapitre.

Examinons maintenant les propriétés du champ proche optique autour de AuNR et AuNR@SiO₂ irradiés par des impulsions laser ultracourtes, et leurs conséquences pour la génération de ROS. Ces calculs ont en particulier pour but d'évaluer l'effet de la couche de silice sur l'exaltation du champ proche optique.

3.3.2 Calculs des propriétés optiques transitoires

Comme évoqué ci-dessus, nous allons utiliser notre modèle de calcul pour étudier l'effet de l'enrobage des NP par du SiO₂ sur le facteur d'exaltation optique. Pour ce faire, nous allons commencer par choisir les dimensions adéquates des AuNR et des AuNR@SiO₂ pour les simulations en nous basant sur les données obtenues expérimentalement.

3.3.3 Choix des dimensions

Le choix des dimensions des nanoparticules est basé sur les données expérimentales. Les calculs numériques de la section efficace d'extinction ont été effectués via la méthode des éléments frontières

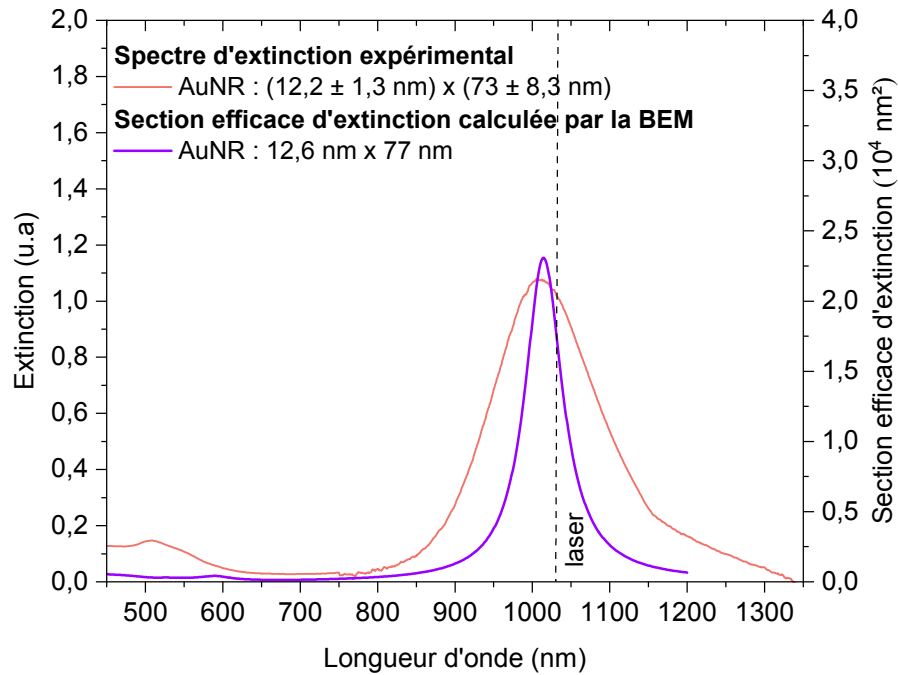


FIG. 3.10. La courbe rose représente le spectre d'extinction de la solution de AuNR dans du PEG obtenu expérimentalement. Les dimensions moyennes sont de $12,2 \pm 1,3 \text{ nm}$ de diamètre et $73 \pm 8,3 \text{ nm}$ de longueur. La courbe violette est la section efficace d'extinction, obtenue par calcul BEM, d'un nano-objet placé dans l'eau et de $12,6 \text{ nm}$ de diamètre et 77 nm de longueur excité avec un rayonnement de longueur d'onde $\lambda = 1030 \text{ nm}$ (trait noir pointillé) et une durée d'impulsion $\Delta t = 400 \text{ fs}$, polarisé parallèlement au grand axe du nano-objet.

(BEM) décrite au premier chapitre. Nous utilisons le code MNPBEM17 implémenté dans Matlab [178, 179].

- Cas des nanoparticules AuNR sans couche de silice. Comme vu précédemment, les dimensions expérimentales des AuNR sont de $12,2 \pm 1,3 \text{ nm}$ de diamètre et $73 \pm 8,3 \text{ nm}$ de longueur. Le spectre d'extinction de ces AuNR a été donné sur la figure 3.3 (courbe rouge). Le pic LgSPR de ces nanoparticules se situe à $\lambda = 1013 \text{ nm}$. La simulation numérique avec ces dimensions moyennes nous donne un maximum d'extinction à la résonance longitudinale de 1000 nm . En choisissant un diamètre de $12,6 \text{ nm}$ et une épaisseur de 77 nm , parfaitement dans les distributions, nous obtenons une résonance à 1014 nm . La figure 3.10 présente le spectre d'extinction expérimental des AuNR comparé à celui obtenu numériquement avec ces dimensions. Nous pouvons remarquer que la largeur du pic simulé est plus petite que la largeur du pic expérimental. Ceci est dû à la distribution de taille et de forme de la solution réelle.
- Cas des nanoparticules enrobées d'une couche de silice AuNR@SiO₂. Les dimensions expérimentales sont $12,2 \pm 1,3 \text{ nm}$ de diamètre et 73 nm de longueur $\pm 8,3 \text{ nm}$. L'épaisseur de la silice est de $e_{\text{SiO}_2} = 8,7 \pm 1,3 \text{ nm}$. Le pic LgSPR se trouve à $\lambda = 1082 \text{ nm}$ (figure 3.3, courbe verte). Du point de vue de la simulation, un AuNR@SiO₂ par exemple de diamètre $12,2 \text{ nm}$, de longueur 79 nm et avec $e_{\text{SiO}_2} = 9 \text{ nm}$, valeurs compatibles avec les distributions, présente un pic LgSPR à cette même longueur d'onde. Cependant, comme on peut le voir sur la figure

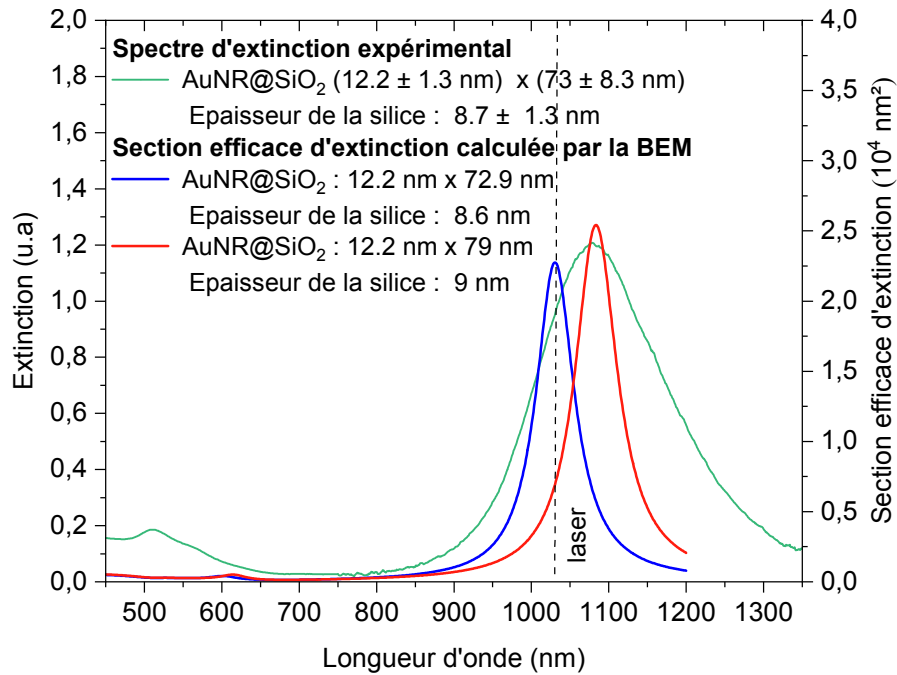


FIG. 3.11. La courbe verte représente le spectre d'extinction des AuNR@SiO₂ obtenu expérimentalement. Les dimensions moyennes sont $12,2 \pm 1,3$ nm de diamètre et $73 \pm 8,3$ nm de longueur. L'épaisseur de silice est de $8,7 \pm 1,3$ nm. La courbe orange et la courbe bleue sont les sections efficaces d'extinction de deux AuNR@SiO₂ dans l'eau, obtenues par calcul BEM : la courbe orange présente à une LgSPR à 1083 nm. Le nano-objet correspondant fait 12,2 nm de diamètre et 79 nm de longueur avec une épaisseur de 9 nm de silice. La courbe bleue présente à une LgSPR à 1030 nm. Le nano-objet correspondant fait 12,2 nm de diamètre et 72,9 nm de longueur avec une épaisseur de 8,6 nm de silice. Les deux nanoparticules sont excitées avec un rayonnement de longueur d'onde $\lambda = 1030$ nm (trait noir en pointillé), polarisé parallèlement au grand axe du nano-objet.

3.11 (courbe rouge), ce type de NP contribue peu à la résonance à la réponse optique à 1030 nm (longueur d'onde de notre raie laser). Aussi, nous avons choisi pour nos simulations un AuNR@SiO₂ d'autres dimensions, toujours compatibles avec les distributions expérimentales, présentant une résonance à 1030 nm. C'est par exemple le cas d'un AuNR@SiO₂ de 12,2 nm de diamètre, 72,9 nm de longueur et 8,6 nm d'épaisseur de silice. Nous employons une excitation polarisée parallèlement au grand axe du AuNR@SiO₂, comme pour l'AuNR sans silice. Nous n'observons donc que le pic LgSPR sur la figure 3.11. Comme pour les AuNR « nus », les pics plasmons simulés pour une seule morphologie de NP sont naturellement plus étroits que les pics expérimentaux correspondant à une distribution de morphologies.

Une fois fixées les dimensions des NP choisies pour les simulations fixées (figure 3.12), nous passons au calcul du champ proche optique.

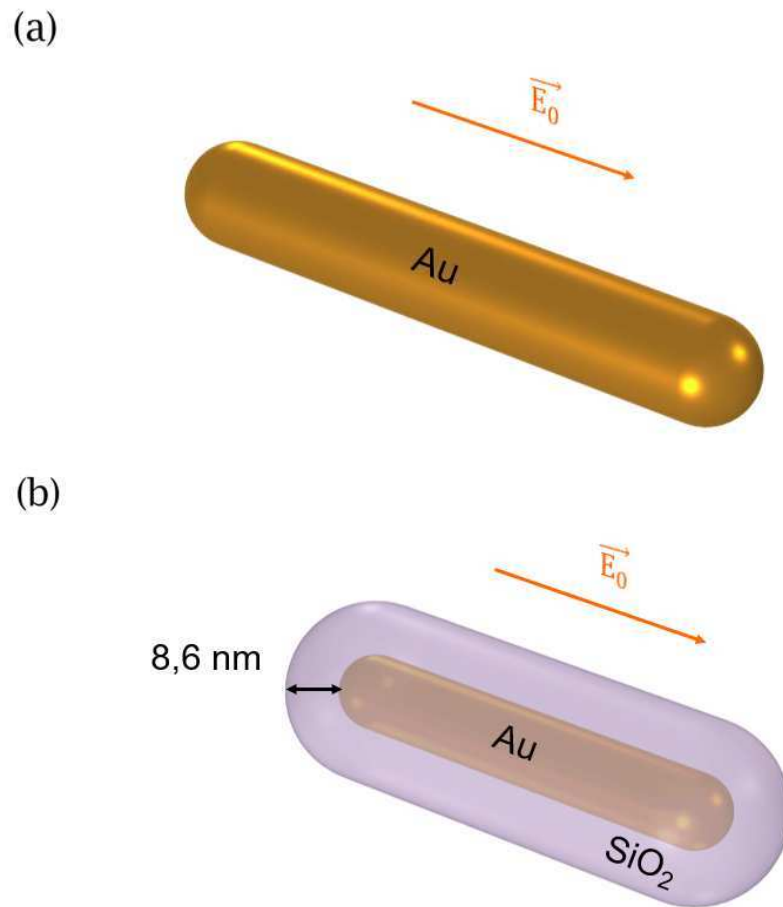


FIG. 3.12. (a) AuNR de 12,6 nm de diamètre et 77 nm de longueur. (b) AuNR@SiO₂ de 12,2 nm de diamètre et 72,9 de longueur, avec 8.6 nm d'épaisseur de silice.

3.3.4 Champ proche optique

3.3.4.1 Principe du calcul

Nous nous proposons dans cette section de déterminer l'effet de la couche de silice sur le champ proche optique résultant de l'excitation plasmon par une impulsion laser ultrabrève, pendant laquelle les propriétés optiques des NP évoluent.

Nos calculs reposent sur la dynamique du champ proche optique comme nous l'avons montré au chapitre précédent. En effet, nous avons mis en évidence l'évolution au cours du passage de l'impulsion du facteur d'exaltation du champ proche optique. Alors que dans la littérature seules les valeurs stationnaires des paramètres sont habituellement considérées, nous avons vu qu'il peut être important de prendre en compte leur dynamique. C'est ce que nous ferons également dans ce chapitre avec l'exaltation du champ plasmonique autour des nanobâtonnets d'or, avec ou sans enrobage de silice [180]. Les calculs de la section efficace d'absorption ont été effectués en tenant compte de l'effet de retard (voir chapitre 1, § 6.2).

Le AuNR et le AuNR@SiO₂ sont soumis à une impulsion laser de durée $\Delta t = 400$ fs et d'intensité crête $I_0 = 152$ MW cm⁻², polarisée parallèlement au grand axe de la nanoparticule (figure 3.12). Le calcul de la dynamique du facteur d'exaltation optique nécessite la détermination préalable de celle de la fonction diélectrique de l'or. Les paramètres liés à la fonction diélectrique stationnaire sont d'abord déterminés, en nous basant sur les données expérimentales de Johnson

et Christy [25]. Notons qu'à chaque pas de temps la section efficace d'absorption du nano-objet considéré, avec ou sans couche de SiO₂, est évaluée par un calcul BEM en considérant la valeur de la fonction diélectrique de l'or déterminée au pas de temps précédent. Puis, nous utilisons le modèle athermal décrit au premier chapitre (§ 5.1). Afin d'obtenir la dynamique de la topographie du champ proche optique, nous mettons en œuvre la BEM à certains des instants auxquels nous avons calculé $\epsilon_{Au}(t)$ avant, pendant et après le passage de l'impulsion. Nous introduisons également la valeur effective du facteur d'exaltation du champ proche optique comme définie dans le chapitre précédent, à l'instar de ce qui avait été fait dans le travail de X. Hou *et al.* pour la section efficace d'absorption [68]. Pour rappel, le facteur d'exaltation effectif F_{eff} est défini comme la valeur temporelle moyenne du facteur d'exaltation $F(t)$ (rapport de l'amplitude du champ plasmonique local et du champ incident) pondéré par la valeur instantanée de l'intensité laser $I(t)$:

$$F_{eff} = \frac{\int F(t)I(t)dt}{\int I(t)dt} . \quad (3.1)$$

Le facteur d'exaltation est relevé à la pointe de la nanoparticule où l'exaltation du champ proche, maximale, est susceptible d'induire le maximum d'effet sur la génération des ROS.

Nous présentons tout d'abord, dans la section qui suit, le résultat de ces calculs. Les topographies obtenues nous permettront de relever l'évolution du facteur d'exaltation en différents points autour des nano-objets.

3.3.4.2 Topographie du champ proche optique

Comme mentionné précédemment, la dynamique de la fonction diélectrique $\epsilon_{Au}(t)$ permet l'obtention de la dynamique de la topographie du facteur d'exaltation. Pour chaque valeur de la fonction diélectrique, déterminée à un instant t , nous pouvons déduire la topographie du facteur d'exaltation en amplitude (F) ou en intensité (F^2). Nos temps de calcul ne nous permettent cependant pas d'avoir accès à F avec le même pas de temps que pour ϵ (1 fs). Aussi, F est calculé toutes les 100 fs. La figure 3.13 présente pour les deux systèmes étudiés la cartographie du facteur d'exaltation en intensité à $\lambda = 1030$ nm à trois instants t du passage de l'impulsion laser :

1. $t = -700$ fs : avant le passage de l'impulsion (= cas stationnaire)
2. $t = 0$ fs : au maximum de l'impulsion
3. $t = 600$ fs : après le passage de l'impulsion

Pour rappel, notre impulsion a une durée $\Delta t = 400$ fs. La topographie de F^2 varie au cours du passage de l'impulsion laser puisque ϵ_{Au} évolue. Sur la figure 3.13, on peut observer que F^2 est maximal aux extrémités des nanobâtonnets d'or quel que soit l'instant considéré. Dans le cas où le AuNR est enrobé de silice, on constate que le champ amplifié reste confiné dans cette couche, avec une valeur légèrement plus faible que dans le cas du AuNR sans silice. Ceci s'explique par la différence de permittivité diélectrique entre l'eau et la silice. Au-delà, on constate que, pour les trois instants choisis, F^2 diminue au cours du temps en tout point de l'espace, aussi bien pour l'AuNR que pour l'AuNR@SiO₂. Ainsi, à $t = 0$ fs correspondant au maximum de l'impulsion laser, le facteur d'exaltation est plus faible qu'avant l'arrivée de l'impulsion et continue à diminuer au-delà (nous verrons plus loin qu'il réaugmente lentement à partir de la fin de l'impulsion).

Intéressons-nous maintenant à la variation spatiale du facteur d'exaltation. Pour avoir une meilleure visualisation du comportement donné sur la figure 3.13, nous traçons le profil spatial de F associé à l'AuNR et au AuNR@SiO₂ pour les trois instants différents du passage de l'impulsion

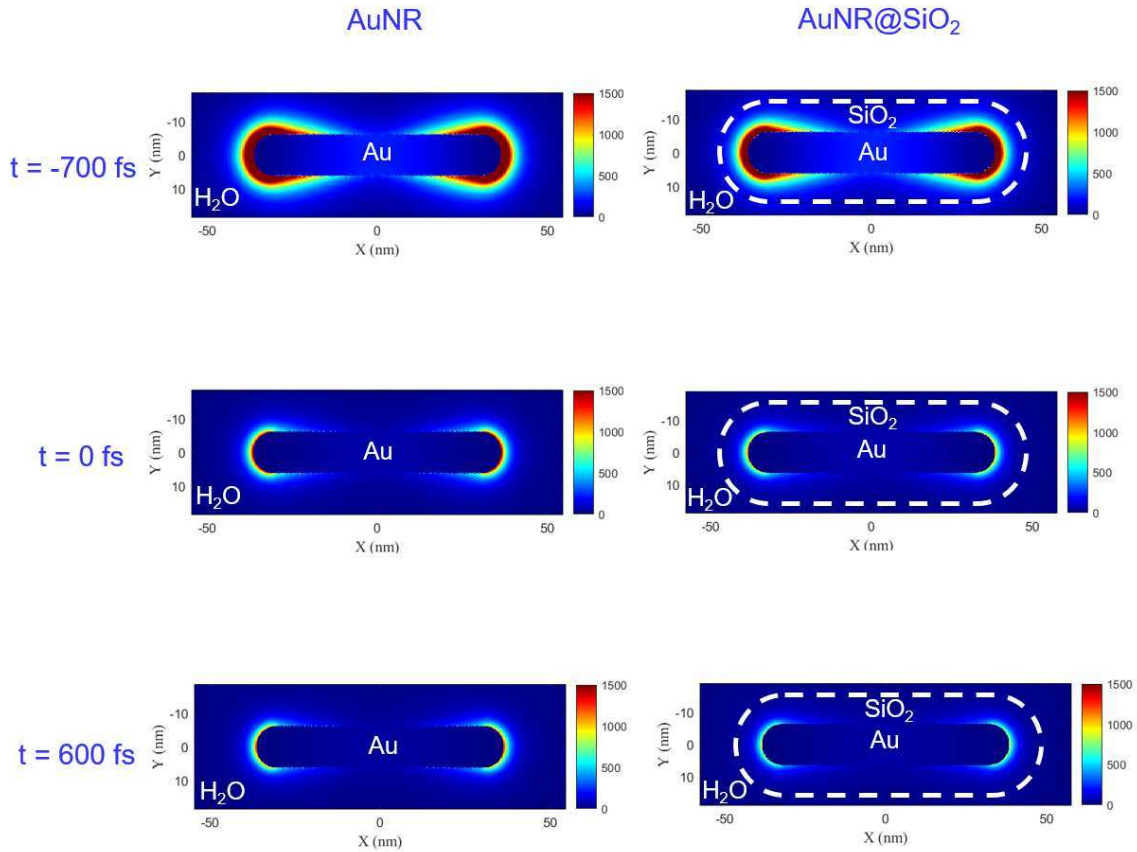


FIG. 3.13. Topographie du facteur d'exaltation optique en intensité F^2 , pour un nanobâtonnet sans silice, AuNR, et un nanobâtonnet enrobé de silice, AuNR@SiO₂, dans l'eau. F^2 est présenté, en niveaux de couleurs, à différents instants du passage de l'impulsion laser : avant ($t = -700$ fs), au maximum ($t = 0$ fs) et après l'impulsion ($t = 600$ fs). Les dimensions des NP sont 12,6 nm \times 77,0 nm pour le AuNR et 12,2 nm \times 72,9 nm pour le AuNR@SiO₂, avec une épaisseur de silice de 8,6 nm. Les deux nanoparticules sont excitées avec une impulsion de longueur d'onde $\lambda = 1030$ nm et une durée $\Delta t = 400$ fs, polarisée parallèlement au grand axe des nano-objets.

laser (figures 3.14 et 3.15, respectivement). Ce profil de F , relevé le long de l'axe de révolution des NP, est associé aux cartographies de F^2 de la figure 3.13. Les discontinuités observées correspondent aux interfaces entre les différents milieux. La NP étant excitée avec une polarisation longitudinale, le facteur d'exaltation est maximal aux extrémités externes du bâtonnet d'or (soit en $|X| = 36,5$ nm pour l'AuNR et en $|X| = 38,5$ nm pour l'AuNR@SiO₂). La diminution de F avec le temps est visiblement homothétique dans tout l'espace. Nous y reviendrons plus loin. Ce résultat montre à nouveau l'effet inhibiteur de la couche de silice sur l'exaltation du champ proche optique à la pointe de la NP. Afin de le mettre en évidence, je reporte sur la figure 3.16 le profil équivalent à celui de la figure 3.15 mais avec cette fois-ci $e_{\text{SiO}_2} = 5,0$ nm seulement. On constate par exemple qu'en régime stationnaire $F \sim 18$ à la pointe, contre ~ 13 pour une épaisseur de 8,6 nm (figure 3.15). Sans silice (figure 3.14), F vaut ~ 76 dans le régime stationnaire. L'épaisseur de la couche de silice a donc une influence sur la valeur du facteur d'exaltation à proximité des NP.

Dans cette partie, nous nous sommes donc intéressés à la topographie du facteur d'exaltation F à trois instants du passage de l'impulsion. Maintenant, regardons d'un peu plus près la dynamique du facteur d'exaltation et le rôle de l'épaisseur de silice sur cette dynamique. Pour rappel, ceci va

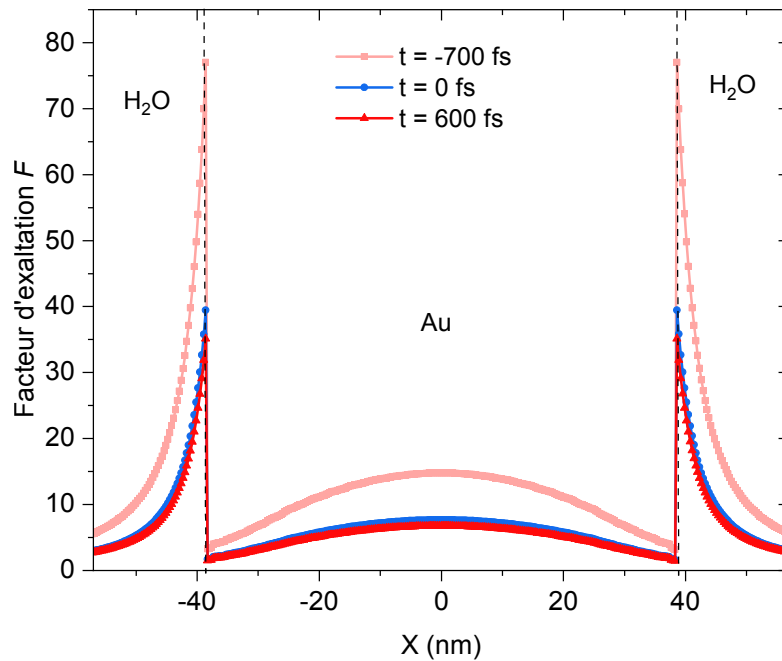


FIG. 3.14. Profil spatial du facteur d'exaltation optique F à différents instants correspondant à la figure 3.13, le long de l'axe de révolution du AuNR.

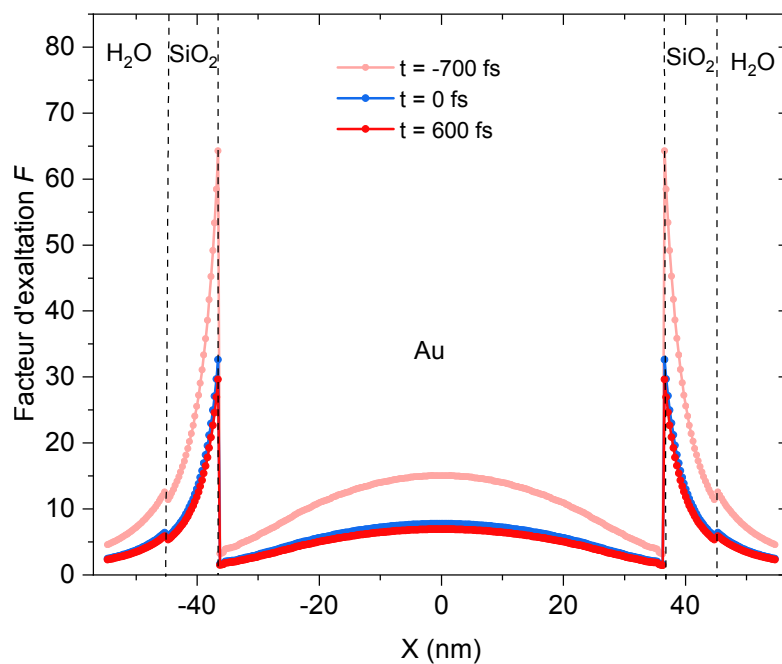


FIG. 3.15. Profil spatial facteur d'exaltation optique F à différents instants correspondant à la figure 3.13, le long de l'axe de révolution du AuNR@SiO₂ avec une épaisseur de silice de 8,6 nm.

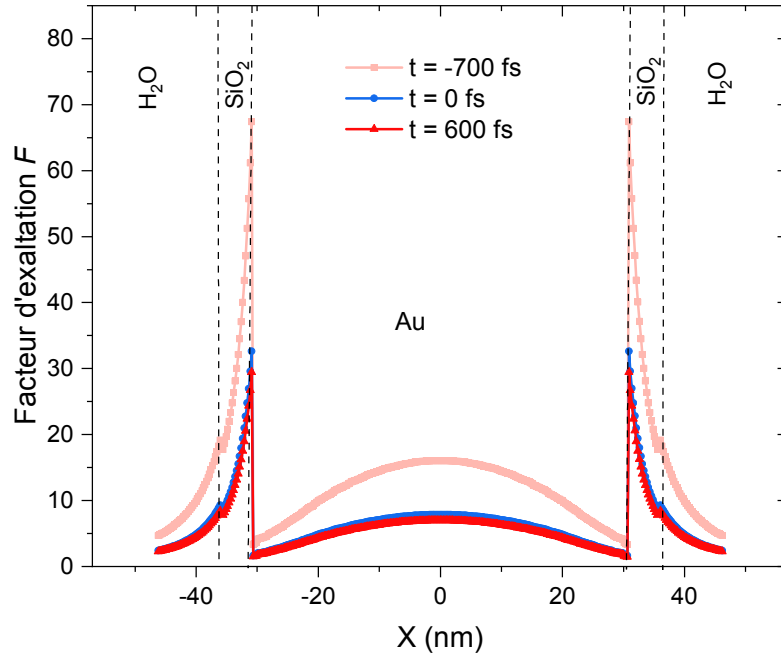


FIG. 3.16. Profil spatial du facteur d'exaltation optique F à différents instants, le long de l'axe de révolution du AuNR@SiO₂ avec une épaisseur de silice de 5,0 nm.

nous permettre de compléter l'analyse de l'influence de la silice et de son épaisseur sur la génération des ROS dont les résultats expérimentaux ont été donnés précédemment.

3.3.4.3 Dynamique du facteur d'exaltation

Nous nous penchons maintenant sur l'aspect temporel de la variation du facteur d'exaltation dans le cas du AuNR et des deux AuNR@SiO₂ d'épaisseurs de SiO₂ différentes. La figure 3.17 présente cette dynamique relevée à l'extrémité des NP. Avant l'arrivée de l'impulsion laser, soit à des temps $t < \sim -600$ fs, le facteur d'exaltation est maximal (= valeur stationnaire), comme observé précédemment, et ce pour les trois NP étudiées. Avec le début de l'impulsion laser, le facteur d'exaltation commence à diminuer progressivement. F atteint alors une valeur minimale pour $t \sim 350$ fs, avant de croître très lentement. Cette dynamique suit bien entendu celle de la distribution électronique. La génération du gaz d'électrons chauds initiale conduit à « l'élargissement de Fermi » (*Fermi Smearing*) ainsi qu'à une augmentation du taux de collision électronique, ce qui se traduit par un amortissement de la résonance, analysé précédemment au laboratoire dans le travail de X. Hou [127]. Ensuite, le couplage électron-phonon permet le refroidissement du gaz d'électrons et le « lent » retour vers l'équilibre du système; d'où l'amorce de la réaugmentation de F observée sur la dynamique (figure 3.17).

Pour illustrer la conséquence de l'évolution de F en termes de dynamique du champ local, nous calculons le champ électrique instantané à la pointe de deux de nos NP et son évolution au cours de l'impulsion. Son enveloppe est présentée sur la figure 3.18, pour les deux NP, et comparée à celle du champ que l'on obtiendrait en ne considérant que les propriétés optiques stationnaires des NP. On observe, d'une part, que le champ est plus faible à la pointe du bâtonnet cœur-coquille

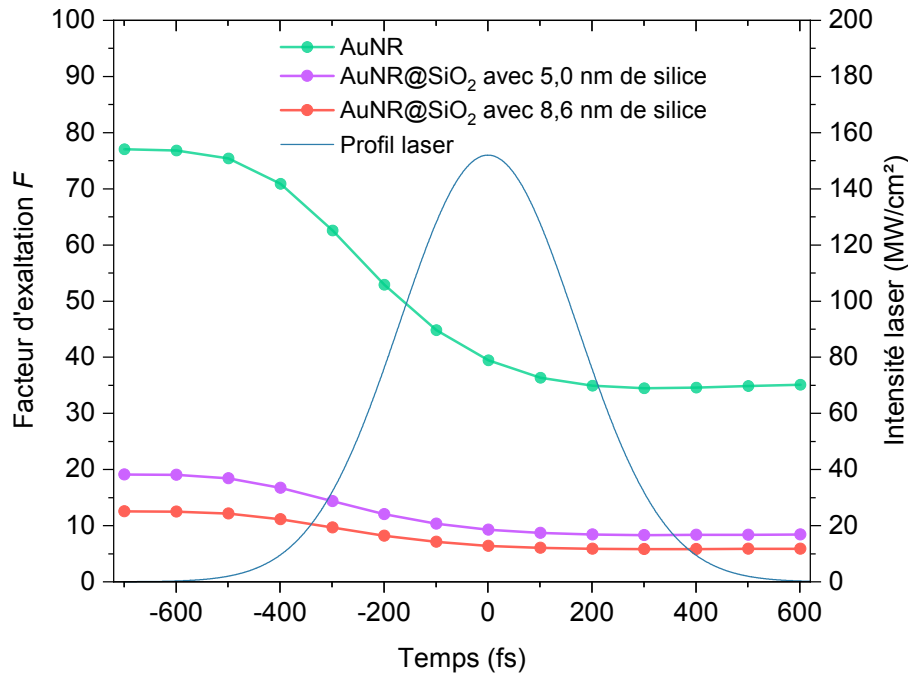


FIG. 3.17. Dynamique d'évolution du facteur d'exaltation F à la pointe de la NP dans le cas du AuNR et des deux AuNR@SiO₂.

(b) qu'à celle du bâtonnet d'or sans silice (a), comme déjà souligné sur la figure 3.13. D'autre part, dans les deux cas, on constate que la dynamique du champ (amplitude et profil temporel) est affectée par l'évolution des propriétés optiques de l'or induite par l'absorption progressive de l'énergie lumineuse. Ce résultat démontre une nouvelle fois que lorsqu'on s'intéresse au champ proche optique autour de NP plasmoniques excitées par des impulsions ultrabrèves, il peut être crucial de tenir compte de la dynamique des propriétés optiques et pas seulement de leurs valeurs stationnaires, ce qui est habituellement négligé dans la littérature [181].

3.3.4.4 Conséquences pour la génération plasmonique de ROS

Afin de caractériser globalement l'exaltation plasmonique du champ pour l'impulsion laser, nous calculons le facteur d'exaltation effectif F_{eff} (voir équation 3.1). L'ajout de la couche de 8,6 nm d'épaisseur de silice fait décroître ce facteur d'exaltation effectif à la pointe de la NP de 6 fois (passant de 42,4 à 6,8). Ainsi, la probabilité d'induire un claquage électromagnétique de l'eau est plus faible. En ajoutant à cela le blocage de la photo-émission d'électrons, discutée dans la § 3.3.1, ceci explique la diminution notable de la production de $\bullet\text{OH}$ observée expérimentalement après enrobage des nanobâtonnets d'or par une couche de silice.

Le rôle de la couche de silice dans la génération des ROS a été démontré, *in cellulo*, dans le travail de Das *et al.* [150]. Les auteurs ont expliqué leurs résultats par l'absence de couronne protéique autour des AuNR@SiO₂, ce qui n'est pas le cas pour les AuNR. Nous démontrons dans ce travail que prendre ou pas en compte la présence de la couronne protéique n'est pas nécessaire pour expliquer l'inhibition de la production des ROS pour les AuNR@SiO₂ sous irradiation laser impulsionnel. Ces résultats sont par ailleurs renforcés par ceux obtenus expérimentalement pour

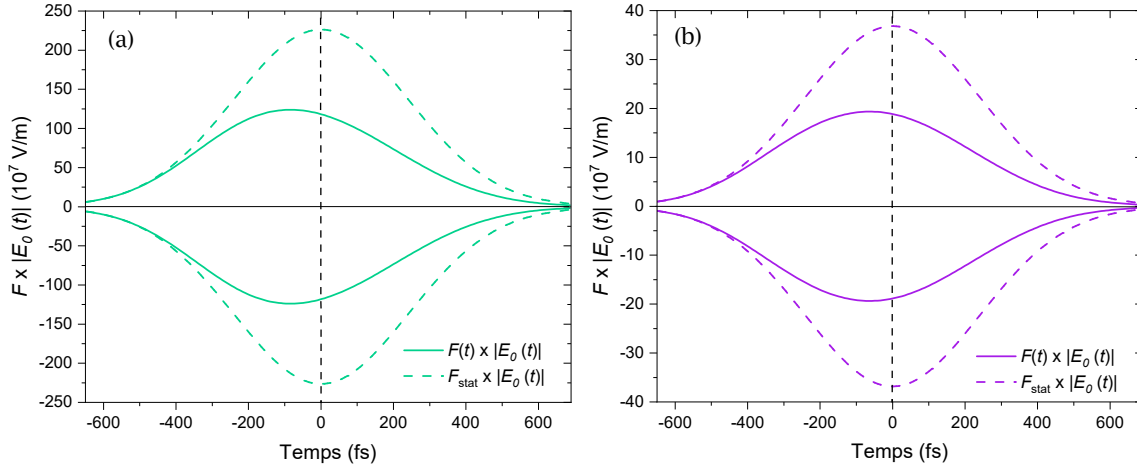


FIG. 3.18. Dynamique de l'enveloppe du champ proche optique à la pointe du nanobâtonnet AuNR sans silice (a) et du nanobâtonnet enrobé de silice AuNR@SiO₂ (b) excités par une impulsion de durée 400 fs et d'intensité 152 MW cm⁻² accordée proche de la LgSPR. Le champ proche est le produit du facteur d'exaltation $F(t)$ et du champ incident $E_0(t)$. Le champ incident est polarisé parallèlement au grand axe des nano-objets. Pour comparaison, l'enveloppe du champ proche que l'on obtiendrait, aux mêmes points, en ne considérant que les valeurs stationnaires des propriétés optiques des NP, est ajoutée (traits tirets). L'amplitude du champ incident au pic de l'impulsion vaut $E_0(t = 0) = 3 \times 10^7 \text{ V m}^{-1}$.

une épaisseur de 5,0 nm de silice : la production de ROS est diminuée d'au moins un ordre de grandeur lors de l'ajout d'une couche de 5,0 nm ou 8,6 nm quelle que soit la puissance laser utilisée (figures 3.8 et 3.9). De plus, plus la couche de silice est fine, moins l'inhibition de la production de ROS est forte. Ceci s'explique, d'une part, par le rétrécissement de la barrière de potentiel, rendant la photo-émission d'électrons plus probable. D'autre part, d'après les calculs reportés sur la figure 3.17, l'exaltation du champ proche au voisinage de la NP est plus importante dans le cas d'une épaisseur de 5,0 nm que dans celui d'une épaisseur de 8,6 nm. Néanmoins, les valeurs de F obtenues dans le cas des AuNR@SiO₂ restent plus faibles que celles obtenues dans le cas du AuNR sans silice. Ceci explique la faible probabilité d'induire un claquage optique de l'eau ou la photo-ionisation des molécules de dioxygène dans le champ proche plasmonique exalté lors de l'ajout d'une coque de silice autour des nanobâtonnets d'or.

3.3.4.5 Dynamique de la dépendance spatiale du champ

Intéressons-nous maintenant à la localisation du champ, à l'évolution temporelle de cette localisation et à l'influence que peut avoir la couche de silice. A chaque instant de la dynamique nous relevons le profil spatial de F le long de l'axe de révolution de la NP à partir de la pointe. En d'autres termes, il s'agit d'un « zoom » des profils de F dans l'eau des figures 3.14 à 3.16. Les résultats de ce calcul sont donnés sur les figures 3.19 et 3.20. Ces profils spatiaux à chaque temps peuvent être ajustés par une exponentielle décroissante, l'atténuation étant caractérisée par une distance δ qui rend donc compte du degré de localisation du champ. La dynamique de l'évolution de δ est représentée sur la figure 3.21. Les valeurs de δ obtenues dans le cas du AuNR sans silice sont plus élevées que celles obtenues dans le cas où la silice est insérée entre le métal et l'eau. Ceci démontre le plus grand confinement du champ, dans le cas du nano-objet entouré de silice. On observe également sur la figure 3.21 que la distance d'atténuation du champ diminue

très légèrement au cours du passage de l'impulsion, pour les deux types de NP. Ceci est relié à la modification des propriétés de la LgSPR par l'interaction des NP avec l'impulsion.

Les expériences sur la génération de ROS ont été réalisées à plusieurs intensités laser (figures 3.6 - 3.9). Or tous les calculs précédents ont été effectués pour une seule intensité crête, $I_0 = 152 \text{ MW cm}^{-2}$. Regardons donc, pour terminer ce chapitre, l'effet de I_0 sur la valeur du facteur d'exaltation F et sa dynamique dans le cas du AuNR et du AuNR@SiO₂. Ceci nous permettra d'aller plus loin dans l'interprétation de nos résultats expérimentaux.

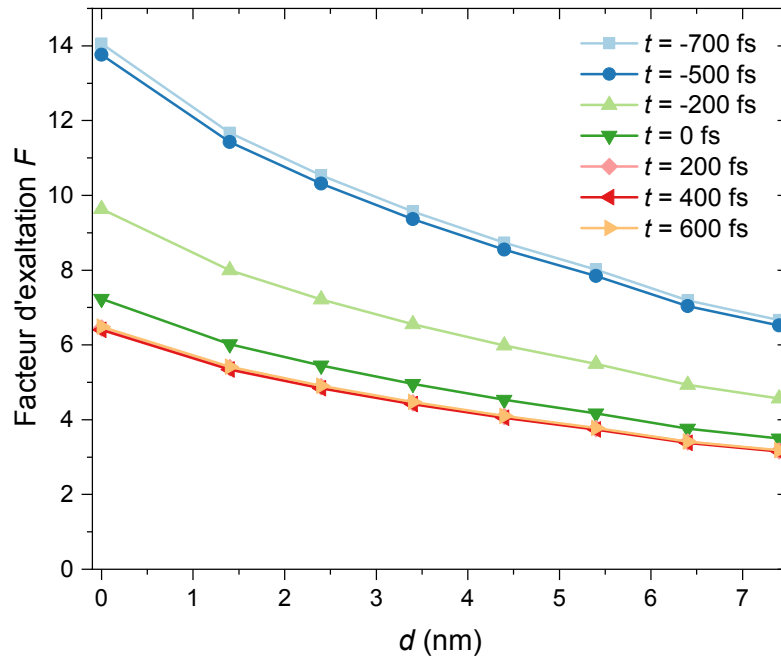


FIG. 3.19. Évolution du facteur d'exaltation F avec la distance à la pointe ($d = 0$) du AuNR, à différents instants du passage de l'impulsion.

3.3.4.6 Variation de l'intensité locale avec l'intensité incidente et lien avec la génération de ROS

Nous déterminons à présent l'influence de l'intensité crête I_0 sur la dynamique du facteur d'exaltation F dans le cas du AuNR et du AuNR@SiO₂. Les valeurs de I_0 sont celles utilisées dans les mesures expérimentales. La durée d'impulsion laser, la longueur d'onde d'excitation et la polarisation longitudinale sont fixes. Les figures 3.22 et 3.23 présentent la dynamique de F pour différentes intensités crêtes pour l'AuNR sans silice et l'AuNR@SiO₂, respectivement.

On retrouve les comportements observés au chapitre 2. En début d'impulsion, le facteur d'exaltation est maximal et est bien entendu le même pour les trois valeurs de l'intensité crête (= valeur stationnaire). Puis la diminution de F au cours du passage de l'impulsion est d'autant plus importante que I_0 est élevée. En conséquence, l'exaltation effective du champ plasmonique s'amointrit, à la résonance, lorsque l'intensité laser augmente : $F_{eff} = 42,4$, $30,3$, et $22,8$ à la pointe de la NP pour $I_0 = 152$, 608 et 1824 MW cm^{-2} , respectivement, dans le cas du AuNR, et $F_{eff} = 6,8$, $5,2$, et $4,3$ pour les mêmes intensités crêtes dans le cas du AuNR@SiO₂. Ainsi, pour

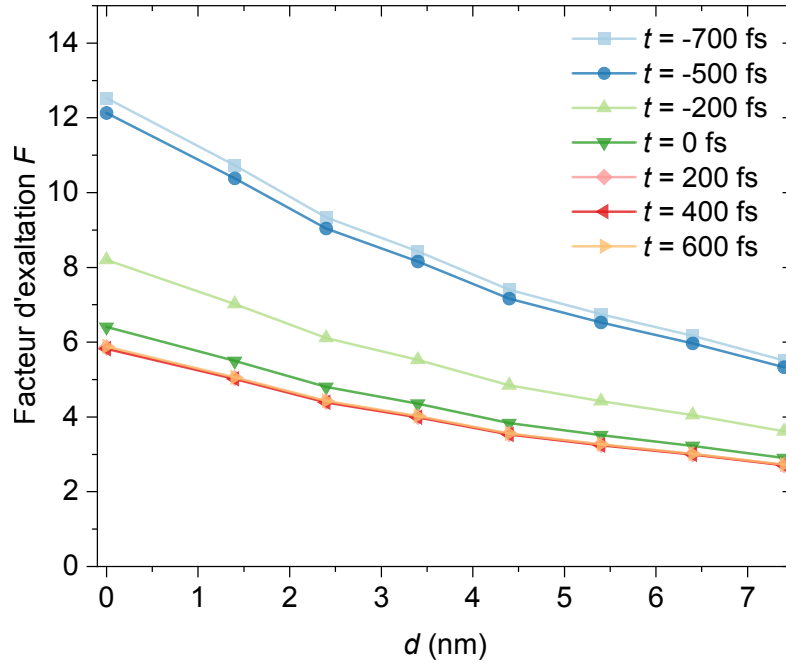


FIG. 3.20. Évolution du facteur d'exaltation F avec la distance à la pointe ($d = 0$) du AuNR@SiO₂ avec 8,6 nm d'épaisseur de silice, à différents instants du passage de l'impulsion.

exploiter l'exaltation du champ par les NP plasmoniques (par exemple pour générer des ROS), on peut augmenter l'intensité du champ incident, mais l'augmentation résultante du champ local effectif sera sub-linéaire.

Cette non-linéarité du champ local vis-à-vis du champ incident est certainement liée à la non-linéarité de la production des ROS observée expérimentalement (figures 3.8 et 3.9). Nous traçons sur les figures 3.25 et 3.26 le taux relatif de production de ROS en fonction de I_0 , obtenu expérimentalement, tiré des figures 3.8 et 3.9. Ces courbes révèlent la saturation de la quantité de ROS produits lorsque I_0 tend vers les plus grandes valeurs. Cette saturation s'atténue lorsque l'épaisseur de silice augmente.

Afin d'interpréter ces comportements, nous déterminons pour différentes valeurs de I_0 la quantité $F_{eff}^2 I_0$, proportionnelle à la densité locale d'énergie électromagnétique dont dépendent les différents mécanismes à l'origine de la production des ROS (photo-ionisation, émission électronique). Les résultats du calcul sont données sur la figure 3.24. Nous constatons que l'augmentation de $F_{eff}^2 I_0$ avec I_0 sature aux grandes valeurs de I_0 , en raison de la sub-linéarité de la variation de F avec I_0 , soulignée plus haut. Cette saturation semble moins marquée pour les AuNR@SiO₂ que pour le AuNR.

Pour mettre en évidence l'effet de la saturation pour chaque type de NP, nous normalisons les courbes de $F^2(I_0)$ par leur valeurs I_0 à $I_0 = 10 \text{ MW cm}^{-2}$. Le résultat est présenté sur la figure 3.27 en échelle log-log. Nous avons ajouté à ce graphe (en bleu) la droite correspondant au comportement attendu si l'on néglige l'effet de la dynamique du champ local, c'est-à-dire en considérant la valeur stationnaire du facteur d'exaltation, F_{stat} , et non sa valeur effective pendant le passage de l'impulsion, F_{eff} . On constate que pour les trois NP l'intensité locale tenant compte de

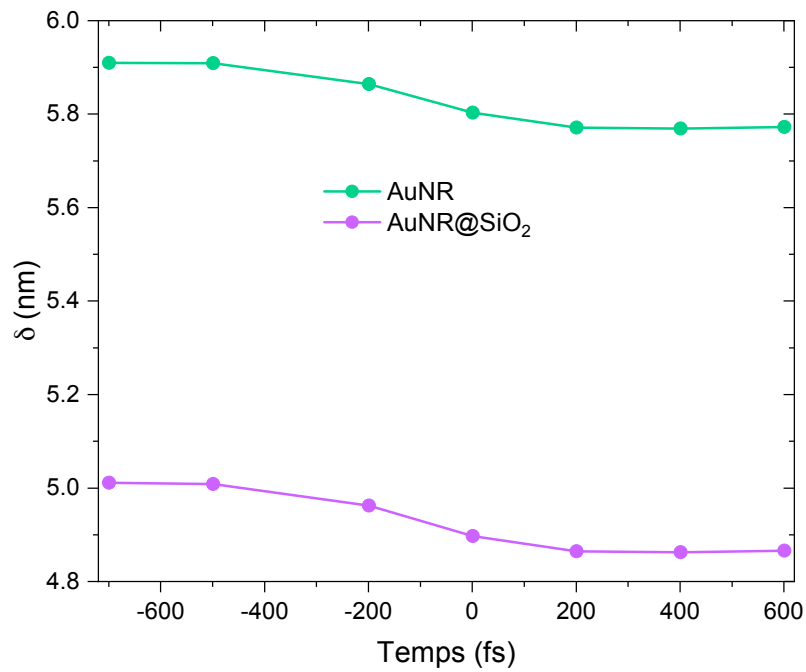


FIG. 3.21. Dynamique de la distance caractéristique d'atténuation du champ pour l'AuNR et le AuNR@SiO₂ avec 8,6 nm d'épaisseur de silice, calculée à partir des données des figures 3.19 et 3.20.

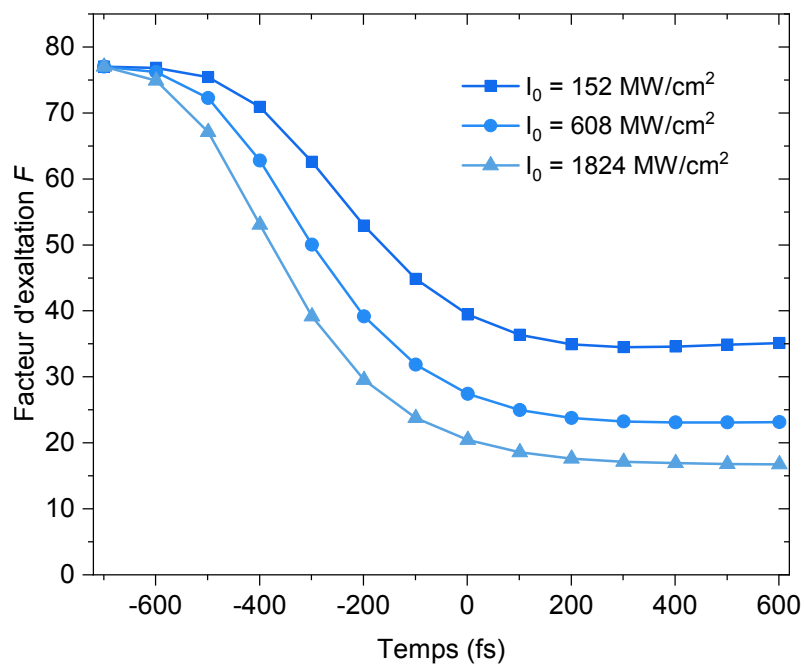


FIG. 3.22. Dynamique du facteur d'exaltation à la pointe du AuNR pour trois intensités crêtes I_0 .

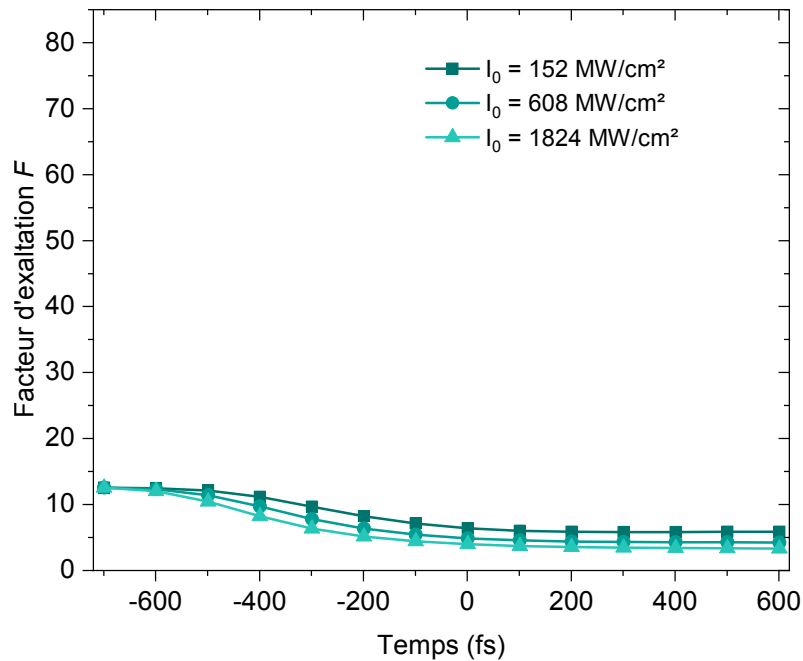


FIG. 3.23. Dynamique du facteur d'exaltation à la pointe du AuNR@SiO₂ d'épaisseur de silice 8,6 nm pour trois intensités crêtes I_0 . Les échelles sont identiques à celles de la figure 3.22 pour comparaison.

la dynamique de la réponse optique est plus faible que celle prédite par l'approche conventionnelle basée sur l'utilisation des propriétés stationnaires. En d'autres termes, ces courbes sont une autre façon de mettre en évidence la saturation de l'augmentation de l'intensité locale avec l'intensité incidente. De plus, la figure 3.27 nous révèle que cette saturation est d'autant moins forte que la couche de silice est épaisse, la sub-linéarité étant maximale pour le AuNR sans silice.

Ces résultats de calcul peuvent être mis en parallèle de ceux obtenus expérimentalement sur la génération photo-induite de ROS (figures 3.25 et 3.26) :

- (1) L'intensité photonique locale (figure 3.24) et la quantité de ROS produits sont d'autant plus faibles que l'épaisseur de silice est grande.
- (2) Pour chaque type de NP elles augmentent avec l'intensité incidente.
- (3) Cependant, cette augmentation sature.
- (4) La saturation est d'autant plus forte que l'épaisseur de silice est faible.

Ces simulations soulignent le rôle prépondérant du champ proche optique dans la production de ROS par les NP plasmoniques sous irradiation laser impulsionnelle ultracourte. Non seulement ce champ régit directement la photo-ionisation de l'eau et de O₂ dissous au voisinage des NP, mais il est aussi corrélé aux processus internes au métal conduisant, d'une part, à l'excitation électronique permettant l'échange de type Dexter avec ³O₂, et d'autre part à l'éjection d'électrons du métal vers le milieu environnant (émission multiphotonique et thermoémission par collisions $e-e$ et $e-ph$, voir chapitre 2). Bien sûr, une analyse quantitative des résultats expérimentaux nécessiterait le calcul de toutes ces contributions, ce qui sort du cadre de mon travail dans le temps imparti.

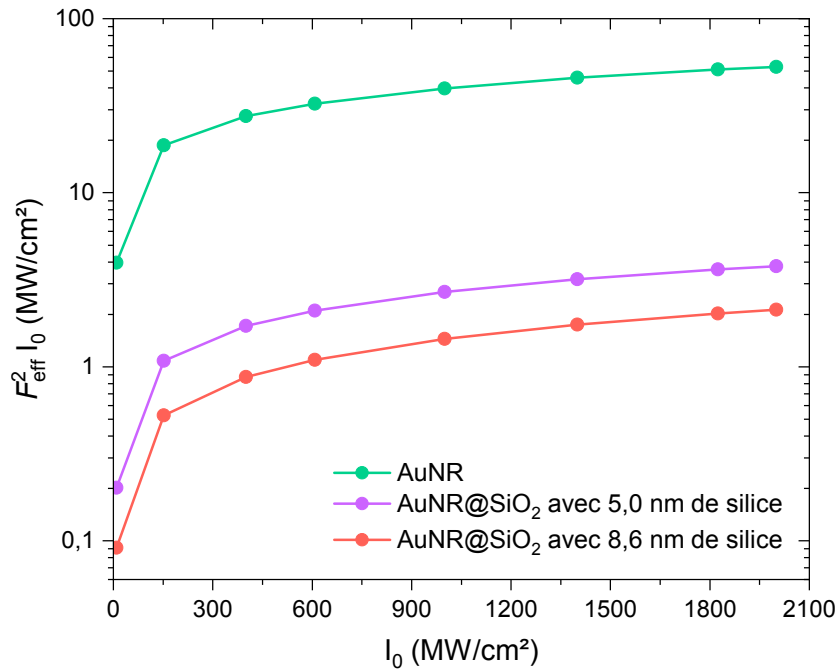


FIG. 3.24. $F_{eff}^2 I_0$ pour l'AuNR (courbe verte), AuNR@SiO₂ avec 5,0 nm d'épaisseur de silice (courbe mauve) et AuNR@SiO₂ avec 8,6 nm d'épaisseur (courbe rouge) en échelle semi-logarithmique.

Néanmoins, une étude très récente publiée par F. Medeghini *et al.* [182] nous apporte sur la question un éclairage supplémentaire. Ils ont déterminé expérimentalement (microscopie SPIM) le taux de photo-émission électronique dans le vide de nanobâtonnets enrobés de silice, similaires aux nôtres, irradiés par des impulsions laser femtosecondes accordées à leur LgSRP. Leurs résultats révèlent que :

- le taux d'émission électronique chute fortement avec l'augmentation de l'épaisseur de silice entre 7 et 20 nm,
- cette chute est moins marquée si la silice est mésoporeuse que si elle est dense,
- pour une épaisseur donnée, le taux d'émission électronique varie comme I_0^4 dans une gamme d'intensité crête variant du simple au double pour chaque échantillon, quelque part dans l'intervalle global de 0,1 à 2 GW cm⁻². Ce comportement ne révèle pas de saturation, mais la gamme d'intensité est trop étroite pour chaque épaisseur de silice pour pouvoir conclure. De plus l'épaisseur de silice minimale (7 nm) est déjà importante.

Il n'en reste pas moins que, ajoutées au comportement du champ local entre I_0 et ϵ_{SiO_2} , ces résultats expliquent les variations du taux de production de ROS avec I_0 et ϵ_{SiO_2} observés dans notre équipe. Nous avons déjà indiqué au § 3.3.1, lors de la discussion sur la production de $\bullet OH$ en présence d'une couche de silice, des travaux antérieurs démontrant l'inhibition de l'émission de porteurs chauds par cette barrière isolante.

Pour clore ce chapitre, nous faisons quelques remarques liées à la photo-émission électronique. Tout d'abord, les simulations réalisées dans cette thèse considèrent une énergie électronique critique

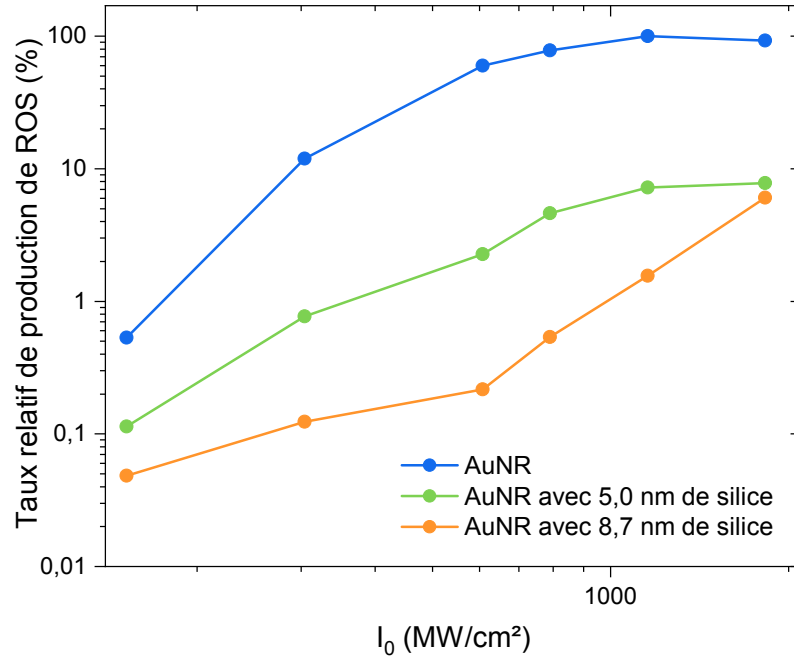


FIG. 3.25. Production expérimentale d'oxygène singulet ($^1\text{O}_2$), sondée par le SOSG, relative à sa valeur maximale, pour les solutions de AuNR (courbe bleue), AuNR@SiO₂ avec 5,0 nm d'épaisseur de silice (courbe verte) et AuNR@SiO₂ avec 8,7 nm d'épaisseur de silice (courbe orange), en fonction de l'intensité du laser IR, en échelle verticale logarithmique. Ces résultats correspondent à ceux de la figure 3.8.

E_c nécessaire pour émettre un électron de la NP vers l'eau (voir chapitre 1, section 5) égale à sa valeur à l'interface or/eau. Ceci est vrai dans le cas du AuNR sans silice. Néanmoins, ça ne l'est plus lorsque nous rajoutons une couche de silice d'une certaine épaisseur. En effet, les électrons pour être émis hors du AuNR doivent franchir une double barrière tunnel : une première relative à l'interface Au/SiO₂ et une seconde relative à l'interface SiO₂/eau. La présence de l'eau abaisse l'énergie critique de la silice par rapport à son travail de sortie en raison de son effet dépolarisant dû à l'absorption de dipôles orientés (H₂O) perpendiculairement à la surface. Cela a été démontré dans les travaux de S. Wendt *et al.* [183] où le travail de sortie d'un film est abaissé de -0,5 eV par la présence d'une faible quantité d'eau en surface. Par ailleurs, l'épaisseur de la couche de silice peut jouer un rôle sur la valeur globale de l'énergie critique. L'étude récente de Medeghini *et al.* [182], discutée plus haut, montre que le travail de sortie dépend de l'épaisseur de la couche de silice dans le cas d'un AuNR@SiO₂ déposé sous vide sur une couche d'ITO. Pour $2 \text{ nm} < e_{\text{SiO}_2} < 10 \text{ nm}$ la silice se comporte comme une couche isolante pour l'AuNR vis-à-vis de l'ITO conducteur et le travail de sortie est égal à celui de l'or. Pour $e_{\text{SiO}_2} > 10 \text{ nm}$, le travail de sortie croît de façon non-linéaire avec e_{SiO_2} . Dans le cas où le milieu hôte est l'eau, on s'attend à ce que l'énergie critique soit abaissée comme discuté ci-dessus. Bien évidemment, la largeur de la barrière que représente la silice (= isolant) joue un rôle prépondérant sur l'inhibition de l'émission électronique, au-delà de la valeur de E_c , comme révélé par les expériences de Medeghini *et al.* [182] décrites plus haut. Notons que, dans la mesure où la valeur de E_c n'a pas d'influence significative sur la dynamique de la fonction diélectrique de l'or mais ne joue que sur le taux d'émission électronique, nous avons gardé

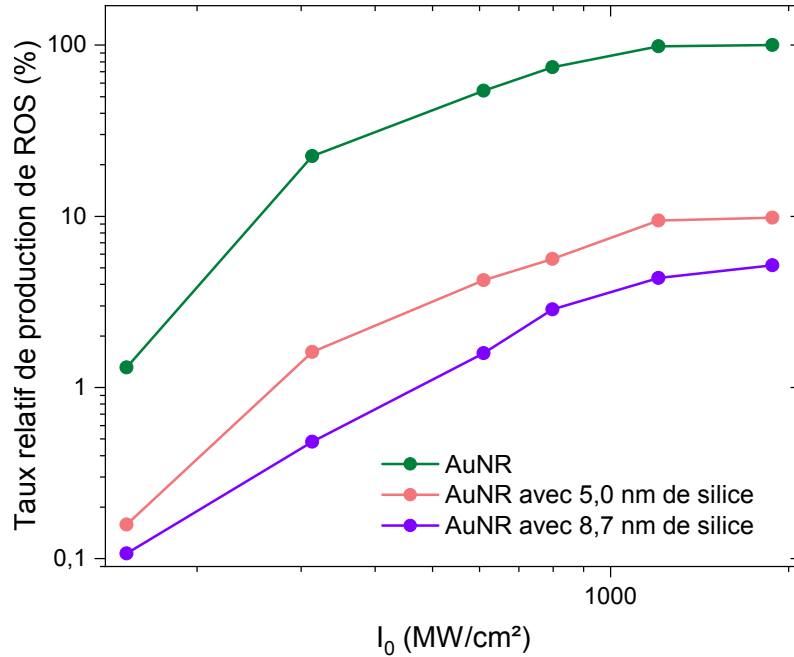


FIG. 3.26. Production expérimentale globale d'oxygène singulet ($^1\text{O}_2$) et de radical hydroxyle ($\bullet\text{OH}$), sondée par la DHR, relative à sa valeur maximale, pour les solutions de AuNR (courbe bleue), AuNR@SiO₂ avec 5,0 nm d'épaisseur de silice (courbe verte) et AuNR@SiO₂ avec 8,7 nm d'épaisseur de silice (courbe orange), en fonction de l'intensité du laser IR, en échelle logarithmique. Ces résultats correspondent à ceux de la figure 3.9.

l'énergie critique égale à celle de l'or dans l'eau pour l'étude du champ proche optique autour des AuNR@SiO₂.

Enfin, il me semble important de souligner que notre approche sur la dynamique du champ local pourra être mise à profit pour étudier plus en détails les mécanismes de photo-émission électronique. Notre modèle permet de calculer le taux de photoémission dans le cas d'une NP d'or au contact du milieu hôte. Nous venons de voir que la barrière isolante que constitue la couche de silice doit être prise en compte à travers sa largeur (ϵ_{SiO_2}) et sa hauteur (E_c ou W , selon l'environnement). Nous avons également vu grâce au calcul du paramètre de Keldysh effectif, au chapitre 2, que l'émission était dans nos configurations PEEM majoritairement d'origine multiphotonique ; cependant, l'émission par effet tunnel (= émission de champ) peut ne pas être négligeable. Une étude théorique récente de l'équipe de P. Zhang [184] démontre qu'une fine couche ($\sim 1 \text{ nm}$) de matériau diélectrique (SiO₂ par exemple) déposée à la surface d'un nano-objet plasmonique permettrait d'abaisser le champ critique, d'augmenter le courant tunnel, et donc d'augmenter l'émission de champ. Ceci devrait susciter des investigations expérimentales, notamment par PEEM.

3.4 Conclusion

Ce chapitre a rendu compte d'un travail effectué dans le cadre d'une collaboration autour du projet HEPPROS (Plan Cancer), dont l'objectif principal était de mesurer et analyser la génération

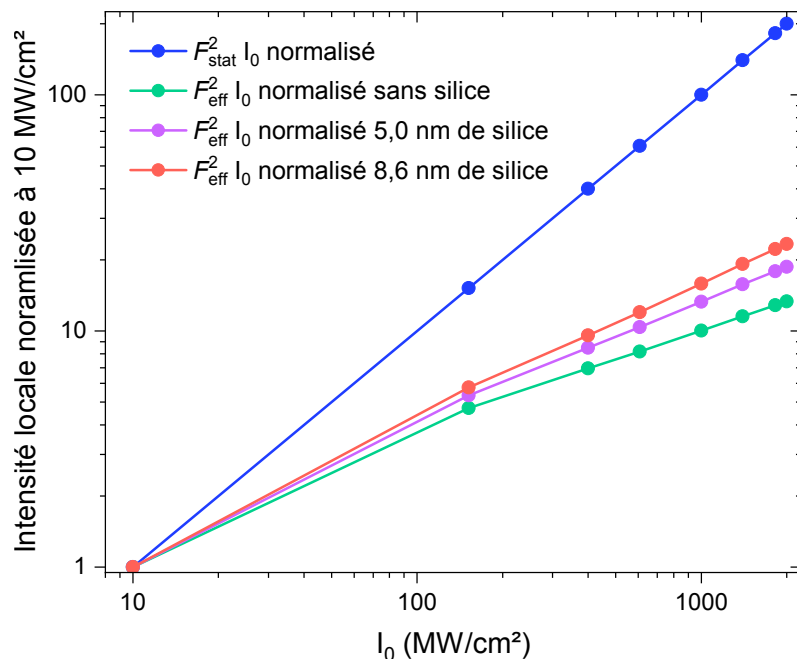


FIG. 3.27. Intensité effective du champ local pendant le passage de l'impulsion, relevée à la pointe des NP, normalisée à sa valeur $I_0 = 10 \text{ MW cm}^{-2}$ pour l'AuNR (courbe verte), l'AuNR@SiO₂ avec 5,0 nm d'épaisseur de silice (courbe mauve) et l'AuNR@SiO₂ avec 8,6 nm d'épaisseur de silice (courbe rouge), en échelle log-log. La courbe bleue correspond aux valeurs obtenues par l'approche conventionnelle consistant à assimiler le facteur d'exaltation du champ à sa valeur en régime stationnaire.

de ROS par des nanobâtonnets d'or dans l'eau, irradiés par des impulsions laser ultracourtes. Nous nous sommes spécifiquement intéressés à l'oxygène singulet ($^1\text{O}_2$) et au radical hydroxyle ($\bullet\text{OH}$). Pour ce faire, nous avons procédé à des études comparatives entre un nanobâtonnet AuNR sans silice et un nanobâtonnet enrobé d'une couche de silice de 8,6 nm d'épaisseur, AuNR@SiO₂. Tous deux ont été soumis à une irradiation lumineuse impulsionnelle accordée à leur LgSPR. Pour sonder la présence d'oxygène singulet et de radical hydroxyle, le SOSG et la DHR ont été utilisés. Nous avons commencé par présenter le protocole expérimental et les différents résultats expérimentaux pour la détection de ces dérivés réactifs de l'oxygène. Les résultats de mesure de fluorescence ont démontré une diminution notable de la génération des ROS lors de l'ajout d'une couche de silice sur les nanobâtonnets d'or. Cette diminution est d'autant plus importante que ϵ_{SiO_2} est grande. Nous avons spécifié que la production de l'oxygène singulet pouvait se faire à travers l'échange d'énergie de type Dexter entre les nanobâtonnets plasmoniques et l'oxygène triplet. Pour que ce transfert ait lieu, il faut que la distance séparant l'or de l'oxygène soit minimale pour assurer un maximum de chevauchement des fonctions d'onde. Or la couche de silice augmente cette distance, entraînant de fait une diminution de la production d'oxygène singulet. L'excitation directe de l'oxygène singulet par le champ plasmonique n'est quant à elle possible car notre raie laser n'est pas dans la bande d'absorption de $^3\text{O}_2 \rightarrow ^1\text{O}_2$. Par ailleurs, la couche de silice inhibe l'émission des électrons des NP plasmoniques vers le milieu environnant, bloquant ainsi la génération du radical hydroxyle.

Nous nous sommes intéressés par la suite à l'influence de l'ajout de la couche de silice sur le facteur d'exaltation du champ, F . Pour cela, nous avons entrepris des calculs numériques basées sur la BEM et notre modèle de dynamique des propriétés optiques en régime athermal. Nous avons profité de ces calculs pour explorer la dynamique de la topographie du champ proche autour des nanobâtonnets « nus » et enrobés. Nous avons montré que la présence d'une couche de silice d'épaisseur 8,6 nm entraînait une diminution de F d'un facteur 6 comparé au AuNR « nus ». Grâce à des expériences et calculs supplémentaires obtenus avec un enrobage plus fin (5,0 nm) nous avons pu préciser notre analyse. Nous avons vu que plus la couche de SiO_2 était fine, plus la production des ROS était importante. Des calculs supplémentaires nous ont permis d'étudier la variation spatiale du facteur d'exaltation autour des AuNR et AuNR@ SiO_2 , mettant en évidence la distance caractéristique d'atténuation du champ local.

Nous avons enfin démontré la dépendance sub-linéaire du champ proche plasmonique avec l'intensité crête incidente. Ceci explique au moins partiellement la saturation de l'augmentation de la production des ROS avec l'augmentation de I_0 , observée expérimentalement.

Les résultats de ce travail sont intéressants pour les applications biologiques et médicales où la présence des ROS n'est pas souhaitée, comme par exemple dans le transport et la délivrance de médicaments. Elles peuvent également induire la destruction non souhaitée des cellules ou de leur ADN. Nous avons ainsi réussi à démontrer à l'aide de mesures de fluorescence appuyées par des calculs numériques qu'un enrobage dense de nanobâtonnets d'or plasmoniques par une couche de silice bloquait la génération des ROS.

Chapitre 4

Expériences préliminaires de photothérapie dynamique par irradiation laser impulsionnelle de nanobâtonnets d'or dans un modèle murin

Sommaire

3.1	Introduction	85
3.2	Approche expérimentale	88
3.2.1	Protocole expérimental	89
3.2.2	Résultats expérimentaux	91
3.3	Analyse	93
3.3.1	Mécanismes d'émission et de transfert d'électrons	95
3.3.2	Calculs des propriétés optiques transitoires	95
3.3.3	Choix des dimensions	95
3.3.4	Champ proche optique	98
3.4	Conclusion	111

4.1 Introduction

Le cancer est une maladie liée à la prolifération incontrôlée des cellules. Il apparaît souvent à la suite de mutations ou d'altérations dans l'expression de l'ADN [185]. Nos gènes peuvent être endommagés, en raison de facteurs externes comme le tabagisme, l'exposition prolongée à des produits chimiques nocifs, à des radiations ionisantes..., ou bien de facteurs propres à notre génétique. Ces gènes altérés vont à leur tour former des cellules endommagées qui ne sont plus capables de s'auto-détruire naturellement par apoptose, induisant la formation d'amas de cellules appelés tumeurs. Ces tumeurs, si elles sont malignes, forment le cancer [185].

Le développement des nanotechnologies apporte un vent d'optimisme dans la lutte contre certains cancers en permettant une localisation du traitement, réduisant les effets secondaires et accroissant l'efficacité thérapeutique [186, 187]. Les nanoparticules d'or sont sans doute les nano-objets les plus utilisés de nos jours pour cibler spécifiquement les tumeurs. Tout d'abord, et comme nous l'avons vu tout au long de cette thèse, elles présentent des propriétés optiques remarquables de par leur LSPR, permettant d'accroître l'absorption de lumière laser et exalter ainsi les différents processus qui en découlent. Une autre propriété, et pas des moindres, est la capacité de synthétiser par voie chimique des nanoparticules d'or de formes et tailles diverses (bâtonnets, bi-pyramides, étoiles, cages, framboises, etc.) [188, 189]. Les différentes formes obtenues permettent de moduler les propriétés optiques et ainsi s'adapter aux applications visées [190]. Nous pouvons citer les nanobâtonnets d'or qui permettent d'accéder à une résonance longitudinale vers le proche infrarouge où la pénétration de la lumière à travers les tissus biologiques est maximale, pour des applications par exemple en photothérapie dynamique (PDT) contre le cancer.

La PDT a été notre principal motivation applicative dans cette thèse. Néanmoins, nous allons l'aborder dans ce dernier chapitre d'une manière différente, sous l'angle des applications *in vivo*. Comme nous l'avons vu au chapitre précédent, optimiser la PDT revient à optimiser les molécules photosensibilisatrices afin d'obtenir une génération de ROS maximale et localisée. Nous avons souhaité démontrer l'action biologique *in vivo* de l'irradiation de nos nanobâtonnets d'or par des impulsions laser subpicosecondes. Cette étude constitue une approche préliminaire visant à optimiser les conditions expérimentales d'éclairement. Pour cela, nous avons collaboré avec Christophe Lebœuf et Guilhem Bousquet, de l'unité INSERM S942 à l'hôpital Avicenne (AP-HP, Bobigny), dans le cadre du projet HEPPROS. Nous utiliserons des nanobâtonnets d'or pour deux principales raisons : d'une part, comme nous l'avons vu au chapitre 3, l'excitation de nanobâtonnets d'or plasmoniques par des impulsions laser subpicosecondes permet la génération de ROS. D'autre part, la possibilité de varier le rapport d'aspect des nanobâtonnets lors de leur synthèse permet d'accorder leur résonance longitudinale à la seconde fenêtre thérapeutique où l'absorption lumineuse par les tissus est la plus faible [130].

Ce chapitre est réparti comme suit : en premier lieu, nous allons exposer les bases nécessaires à la compréhension des expériences préliminaires *in vivo* de photothérapie dynamique que nous aborderons ensuite. En effet, pour pouvoir réaliser une telle étude, il est important de comprendre des points importants comme la génération de ROS par notre organisme, leurs effets biologiques selon leur concentration, le ciblage des tumeurs par les nanoparticules, la production de ROS *in vivo* par les nanobâtonnets sous laser impulsionnel. Puis, nous passerons à l'étude expérimentale. Nous présenterons le montage laser élaboré et les méthodes d'analyse utilisées. Enfin, nous exposerons nos résultats préliminaires et nous essaierons d'émettre des hypothèses pour interpréter ce que nous obtenons.

4.2 Ciblage des tumeurs, irradiation laser et détection des ROS *in vivo*

Nous allons commencer par exposer les quelques éléments indispensables à la compréhension des expériences mises en œuvre pour la détermination de la limite de phototoxicité et l'étude de l'effet des NP sur la génération des ROS et la destruction tumorale.

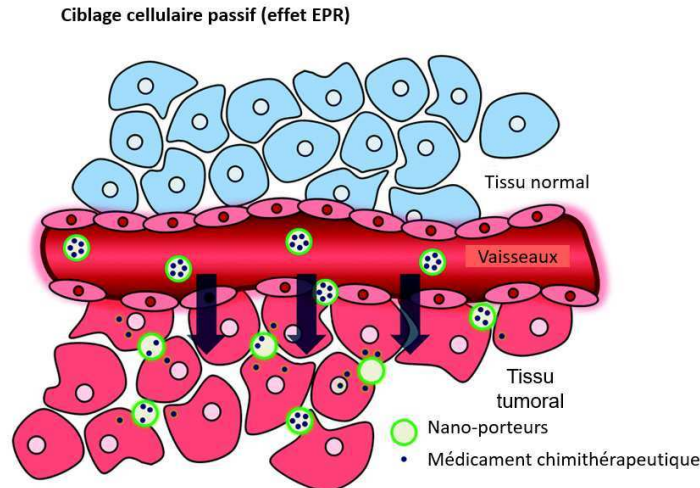


FIG. 4.1. Représentation schématique du ciblage passif par EPR. La figure est issue de [193].

4.2.1 Ciblage des tumeurs par les NP

Un des éléments clés pour accroître l'efficacité du traitement du cancer réside dans le ciblage des tumeurs et des zones à traiter. Le manque de ciblage des traitements conventionnels est l'une des causes majeures responsables de leur manque d'efficacité, en particulier dans la PDT, et des effets secondaires souvent conséquents de ces traitements. C'est ce qui a conduit à l'utilisation des nano-objets comme vecteurs ou sources de traitements localisés. Plusieurs techniques sont employées pour assurer le ciblage des tumeurs par les agents thérapeutiques, tout en minimisant leur accumulation dans des cellules saines. Nous décrivons la voie passive qui sera la principale méthode utilisée pour nos expériences. Nous verrons cependant qu'elle peut être appuyée par une méthode dite active.

Les agents thérapeutiques sont au préalable liés à des nanostructures (nanoparticules d'or notamment). Les nanostructures jouent le rôle d'intermédiaires qui vont permettre le transport de l'agent thérapeutique à proximité ou à l'intérieur des cellules cibles, et parfois le largage proprement dit (par voie optique, chimique,...). Les molécules peuvent s'adsorber à la surface de ces nanostructures ou s'y attacher par liaisons covalentes, voire être encapsulées dans ces nanostructures. La figure 4.1 présente la méthode de ciblage par voie passive. Elle consiste à exploiter l'exaltation de la perméabilité vasculaire dans les tumeurs (EPR pour *enhanced permeability and retention*) : les nanostructures s'accumulent dans les tumeurs grâce à la vascularisation irrégulière de ces dernières et à la laxité accrue de leur endothélium. L'effet EPR a été découvert par Matsumura *et al.* dans les tumeurs solides murines [191–194]. Il dépend de plusieurs facteurs comme la perfusion hétérogène dans les tumeurs, l'élévation de la pression du fluide interstitiel ou l'acidité de l'environnement. Pour assurer l'effet EPR, il faut que le temps de circulation des nanoparticules dans le sang soit suffisant. En effet, plus elles sont capables de rester dans la circulation sanguine, plus la probabilité de les amener aux tumeurs cibles est importante. Pour renforcer l'effet de l'approche passive, il est possible de la combiner avec un ciblage cellulaire actif. La voie active se base sur l'utilisation de ligands, greffés en surface des nanoparticules, capables de reconnaître spécifiquement les tumeurs cibles : anticorps conjugué, lipide, etc. La figure 4.2 présente le ciblage par effet EPR exalté par voie active, c'est-à-dire par l'utilisation de nano-porteurs capables de reconnaître spécifiquement la tumeur.

Ciblage cellulaire passif (effet EPR) combiné à un ciblage actif

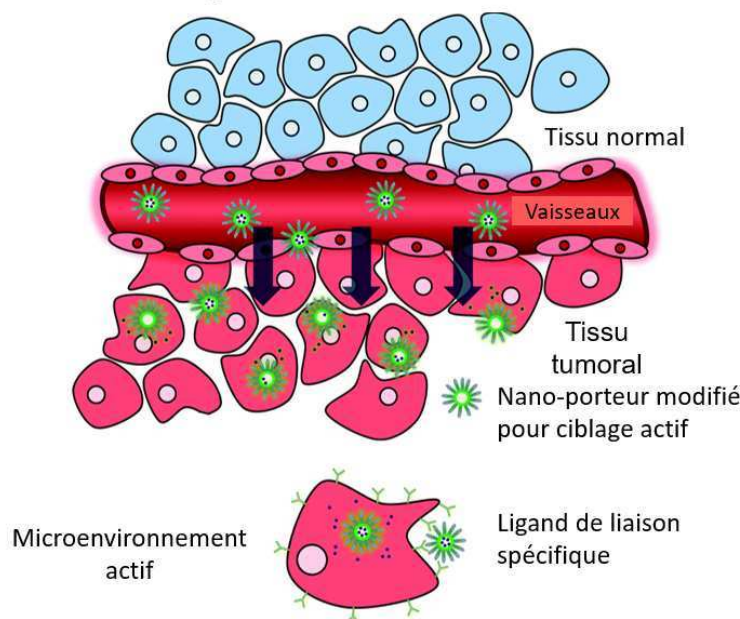


FIG. 4.2. Représentation schématique du ciblage passif par EPR combiné à un ciblage actif. La figure est issue de [193].

4.2.2 Laser impulsionnel pour la génération des ROS

L'utilisation de lasers pour le diagnostic et le traitement des tumeurs a permis le développement de certaines thérapies du cancer. La PDT conventionnelle consiste en l'activation des molécules photosensibilisatrices par une lumière incidente comme expliqué précédemment. La lumière peut être mono- ou polychromatique. Dans le premier cas, le laser présente de nombreux avantages : puissance, directionnalité, cohérence du rayonnement. Accroître l'efficacité du traitement repose donc sur l'utilisation du laser adéquat. En effet, la dose d'énergie lumineuse déposée dans les tissus à traiter reste un défi majeur pour la PDT. La profondeur de pénétration dépend de plusieurs facteurs comme la longueur d'onde et le coefficient d'absorption molaire des tissus traversés. La dose déposée dépend de cette profondeur de pénétration mais également de la densité de puissance laser et de la durée d'irradiation. Aux faibles longueurs d'ondes, la mélanine et l'hémoglobine présentent une absorption maximale [195]. Ainsi, cette forte absorption par la peau peut induire des effets néfastes indésirables et irréversibles comme l'hyperpigmentation de l'épiderme, des nécroses et l'apparition de lésions cutanées à plus long terme. De ce fait, le meilleur agent photosensibilisateur pour la PDT est celui dont l'absorption se situe à des plus grandes longueurs d'ondes, minimisant les effets cutanés néfastes et présentant une profondeur de pénétration de la lumière plus importante. Ceci a amené la communauté scientifique à se pencher sur l'utilisation de lasers dans le proche infrarouge (700 nm - 1350 nm). La figure 4.3 représente les différentes profondeurs de pénétration de la lumière laser en fonction des longueurs d'onde. Pour des lasers dont la longueur d'onde se situe dans le proche infrarouge, nous constatons une profondeur de pénétration optimale. La profondeur maximale (supérieure à 4 mm) est atteinte pour des lasers de longueur d'onde $\lambda = 1064$ nm.

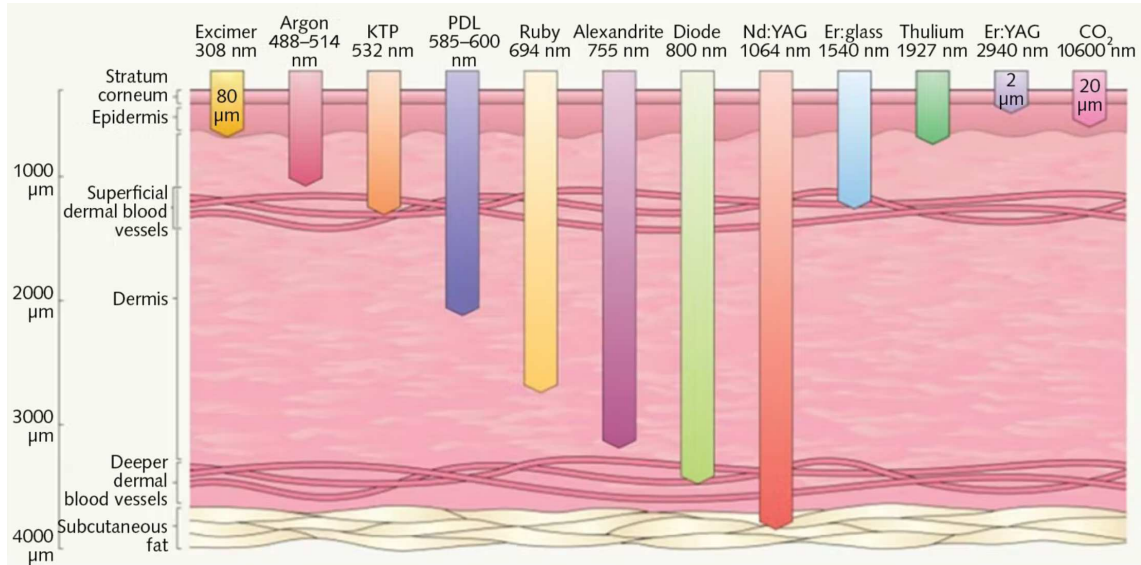


FIG. 4.3. Profondeur de pénétration dans les tissus pour différents types de laser [196].

Ainsi, dans le reste de ce travail, nous utilisons un laser dont la longueur d'onde fondamentale est $\lambda = 1028 \text{ nm}$, induisant une profondeur maximale de pénétration des impulsions dans les tissus. Néanmoins, d'autres paramètres comme la durée d'impulsion Δt , le taux de répétition τ , etc., sont tout aussi importants pour le traitement des tumeurs et son optimisation. Nous verrons plus loin que varier le taux de répétition ou encore la puissance moyenne induit des effets différents en termes de phototoxicité.

Dans la partie suivante, nous allons présenter les principales sources de génération des ROS dans l'organisme. Nous décrirons alors leurs effets biologiques.

4.2.3 Les ROS dans l'organisme

4.2.3.1 Génération des ROS

Les ROS sont générés par notre organisme de manière régulière et constante. La source majeure de production des ROS provient de la respiration cellulaire¹ (notamment par les mitochondries²) et des processus métaboliques. Les ROS peuvent aussi être produits, comme nous l'avons vu dans les chapitres 1 et 3, par des excitations externes, notamment par la lumière. En effet, l'excitation lumineuse de molécules photosensibilisatrices en présence d'oxygène induit un ensemble de processus photochimiques conduisant à la génération de ROS. Il est également possible d'induire cette production par l'excitation résonnante de nanoparticules.

Les ROS ont un « double visage » : ils ont un effet positif et nécessaire au maintien de notre équilibre et à notre bonne santé, mais en même temps peuvent exercer des effets néfastes responsables de maladies parfois incurables. Ce double rôle est intimement lié à leur localisation mais surtout à leur concentration [197]. Voyons cela dans la section suivante.

1. On appelle respiration cellulaire un ensemble de réactions chimiques responsable de la dégradation du glucose. Ces réactions se produisent en présence d'oxygène et il s'ensuit une production d'énergie.

2. Les mitochondries sont le siège de la respiration cellulaire. Elles se trouvent à l'intérieur des cellules et ont un rôle essentiel pour la fourniture d'énergie. Elles sont impliquées dans l'apoptose.

4.2.3.2 Effets biologiques des ROS dans l'organisme

4.2.3.2.1 A faible concentration

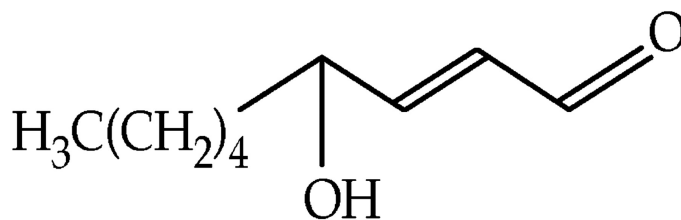
A faible concentration, les ROS sont impliqués dans plusieurs processus vitaux physiologiques. Ils interviennent notamment dans le contrôle de la réponse inflammatoire [198] et dans la régulation de nombreux processus cellulaires comme la prolifération des cellules, leur différenciation, l'apoptose, etc. Les ROS assurent le maintien de la réponse immunitaire et limitent les inflammations. Ils interviennent notamment dans la régulation de la production des hormones thyroïdiennes. Bien que ces effets bénéfiques des ROS pour le bon fonctionnement de notre organisme soient associés à leur faible concentration, il faut cependant s'assurer de ne pas avoir un déficit de ROS, au risque de l'apparition de troubles pathologiques [199].

4.2.3.2.2 A forte concentration

A forte concentration, les ROS peuvent exercer un effet toxique et intervenir dans un grand nombre de pathologies telles que le cancer, les maladies cardiovasculaires ou encore des maladies neurodégénératives. En effet, en s'attaquant aux lipides, aux protéines ou encore aux acides nucléiques (ADN, ARN), ils deviennent responsables de plusieurs pathologies :

- Les ROS s'attaquent aux lipides

Au contact des lipides, les ROS induisent ce qu'on appelle la peroxydation lipidique, qui conduit à la destruction des lipides. Lors de cette réaction destructive, on génère des produits chimiques dont la 4-hydroxynonanal (4-HNE). Cette molécule est largement utilisée pour le marquage des ROS car elle est hautement électrophile (déficit en électrons) et réagit facilement avec des molécules de bas poids moléculaire comme le glutathione et les protéines, et de plus fort poids moléculaire comme l'ADN [197, 200]. La forte réactivité de la 4-HNE est due à sa composition chimique comme nous pouvons le voir sur la figure 4.4, en particulier à la présence de trois groupes fonctionnels : la double liaison C=C, le groupe hydroxyle OH et le groupe aldéhyde $R_1R_2C=O$. Ces groupements chimiques sont capables de générer d'autres réactions chimiques responsables de la modification des protéines. Ainsi, la 4-HNE a été détectée *in vivo* dans plusieurs pathologies comme par exemple des maladies du foie où sa concentration peut atteindre les $10 \mu\text{M}$ [201].



4-HNE

FIG. 4.4. Molécule 4-HNE [202].

- Les ROS s'attaquent à l'ADN

Les ROS s'attaquent aussi aux acides nucléiques constituant l'ADN. En endommageant l'ADN, ils induisent la génération d'acides oxydés comme le 8-Oxo-7,8-dihydro-2'-déoxyguanosine (8-oxodG) et le 8-oxo-7,8-dihydroguanosine (7-oxoG). Ainsi, lors de la prolifération des cellules cancéreuses,

on observe une augmentation de ces acides oxydés. Ces derniers peuvent donc jouer le rôle de biomarqueurs quant à la présence de ROS et de tumeurs. Le 8-oxodG est le plus utilisé pour cela car sa durée de vie est la plus longue comparée aux autres produits d'oxydation et sa détection expérimentale est donc la plus accessible.

- **Les ROS s'attaquent aux protéines**

L'action néfaste des ROS se voit également à travers la destruction des protéines. Ils peuvent notamment induire une inactivation des enzymes, modifier les acides aminés et même détruire la chaîne peptidique. En effet, les ROS peuvent être une source d'oxydation des protéines. Ceci induit la modification de ces dernières de façon directe ou indirecte. Ainsi, l'altération des protéines peut être une preuve de l'action des ROS [203].

- **Les ROS responsables de l'apoptose et la nécrose**

Les ROS sont capables d'induire l'apoptose cellulaire et/ou la nécrose. Cette capacité de détruire les cellules est exploitée pour le traitement du cancer, notamment dans la photothérapie dynamique. Néanmoins, pour éviter les effets néfastes des ROS, en quantité conséquente, sur les cellules saines, on se doit de contrôler leur production, localiser et cibler leurs actions afin qu'ils n'induisent un effet néfaste que sur les cellules tumorales. De là, nous comprenons le rôle des ROS et la motivation de leur utilisation pour la photothérapie dynamique grâce à l'excitation de molécules photosensibilisatrice ou de nanoparticules d'or. La génération des ROS via les nano-objets plasmoniques semble apporter des solutions en termes de localisation et de ciblage comme nous l'avons expliqué aux premier et troisième chapitres.

A travers cette partie, nous avons essayé d'apporter les bases, nécessaires à la bonne compréhension de ce travail, concernant le ciblage des tumeurs, l'emploi de laser impulsionnels et les effets des ROS dans l'organisme. Ces derniers s'attaquent donc aux protéines, aux lipides et à l'ADN et peuvent induire apoptose et nécrose. Cette remarque est pertinente au sens où elle nous permettra de quantifier leur présence éventuelle et leur action sur la régression tumorale, comme nous le verrons dans la partie suivante. Les objectifs de celle-ci sont de déterminer des paramètres d'irradiation adaptés pour les expériences de PDT *in vivo* tout en préservant les tissus sains de la phototoxicité, d'examiner l'influence de la forme des nanoparticules employées et pour finir, d'étudier l'effet des nanoparticules d'or sur les tumeurs. A ce stade, une partie de nos résultats est encore en cours d'analyse. Néanmoins, nous essaierons d'émettre des hypothèses et des explications préliminaires à ces résultats.

4.3 Approche expérimentale

Nous allons à présent décrire l'ensemble du protocole expérimental conçu pour notre étude. Cette dernière est le fruit de notre collaboration avec l'équipe de biologistes et oncologues U_S942. Nos rôles ont été répartis distinctement. Celui de notre équipe consiste à concevoir, monter et réaliser les expériences d'irradiation laser *in vivo*. Quant aux xéno greffes des tumeurs, la manipulation des animaux, l'analyse biologique des ROS et leur caractérisation, elles sont effectuées par Christophe Lebœuf et Guilhem Bousquet qui possèdent les habilitations du Comité d'Ethique de leur université pour cette étude.

4.3.1 Protocole expérimental

La procédure expérimentale générale se fait de la façon suivante. Tout d'abord, une xéno greffe de tumeur humaine de rein est effectuée sur des souris « nude », c'est-à-dire présentant un déficit immunitaire permettant d'éviter le rejet de la greffe. Le protocole suivi est approuvé par le ministère de l'Agriculture et le comité d'éthique pour les études expérimentales sur les animaux. A la suite de cette xéno greffe, on suit régulièrement la taille des tumeurs. Ce contrôle est effectué en mesurant leur volume. Chaque tumeur est par la suite transmise successivement à d'autres souris. Lorsque la taille de la tumeur atteint un volume de 300 mm^3 , on commence le traitement. Le premier jour du traitement est assimilé au jour 0 (J0). Par ailleurs, tout au long du protocole de traitement, on s'assure que la tumeur n'atteint pas les 10 % du poids de la souris comme recommandé par le comité d'éthique (directive 2010/63/EU du Parlement Européen et le conseil du 22 septembre 2010 sur la protection des animaux utilisée pour les buts scientifiques ; Journal Officiel de l'Union Européenne L 276/33). Ainsi, lorsque les tumeurs atteignent la taille requise, nous procédons à une injection de nanoparticules par voie intraveineuse. Le poids des souris « nude » étant relativement homogène dans la cohorte, on injecte à toutes la même quantité de nanoparticules d'or³, soit $75 \mu\text{g}$ par souris. 24h plus tard, nous procédons après anesthésie à une irradiation par laser impulsionnel dans le proche IR. L'irradiation *in vivo* de la zone tumorale est appliquée pendant 10 minutes. Cette procédure (injection de NP + irradiation) est répétée chaque semaine pendant au minimum trois semaines successives sur des souris anesthésiées. Pour finir, après l'euthanasie, on analyse les tumeurs et les différents organes. On découpe quatre morceaux de la tumeur : le premier est immédiatement congelé dans de l'azote liquide. Le second est fixé dans de l'AFA⁴ puis dans la paraffine. La troisième partie est fixée dans de la glutaraldéhyde (stabilisant pour les protéines [204]) et de la résine époxy. Le quatrième va servir pour la spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif que nous aborderons plus en détails dans la section 4.3.4.1. Cette technique permettra de mettre en évidence la présence des NP.

4.3.2 Synthèse des nanoparticules d'or

La synthèse des nanobâtonnets d'or a été réalisée par S. Marguet au laboratoire CEA NIMBE (Saclay). Elle repose sur la méthode de croissance en présence d'un surfactant et en suivant la procédure donnée dans la Réf. [205], déjà décrite dans la section 3.2.1. La suspension finale est caractérisée par la présence de 1 mM de CTAB (seuil permettant la stabilisation des AuNR pendant des mois). Les nanobâtonnets d'or sont caractérisés par microscopie électronique à balayage MEB (figure 4.5a). Les nanobâtonnets font $12 \pm 0,5 \text{ nm}$ de diamètre et $78 \pm 2 \text{ nm}$ de longueur. Le spectre d'extinction correspondant est donné sur la figure 4.5b. Le pic de résonance LgSPR se trouve à $\lambda = 1030 \text{ nm}$ (courbe rouge). Ensuite, on procède à un échange du CTAB (toxique) par du citrate, puis du citrate par du PEG. On obtient alors une solution de nanobâtonnets d'or dans du PEG, AuNR@PEG. Le spectre d'extinction est donné sur la figure 4.5b (courbe verte). Les nanobâtonnets d'or sont injectés par voie intraveineuse dans la circulation sanguine des souris pour les expériences d'irradiation *in vivo*.

La synthèse des nanoframboises est effectuée par l'équipe de Y. Lalatonne au laboratoire Matière et Systèmes Complexes (CNRS, Université Paris Cité) par la méthode décrite dans la Réf. [206]. Les nanoframboises font $36,8 \text{ nm} \pm 3 \text{ nm}$ de diamètre. Tout comme pour les nanobâtonnets,

3. On injecte la même quantité de nanoparticules indépendamment de leur forme, que ce soit pour les nanobâtonnets ou les nanoframboises, voir § 4.4.2

4. Mélange d'alcool, de formol et d'acide acétique

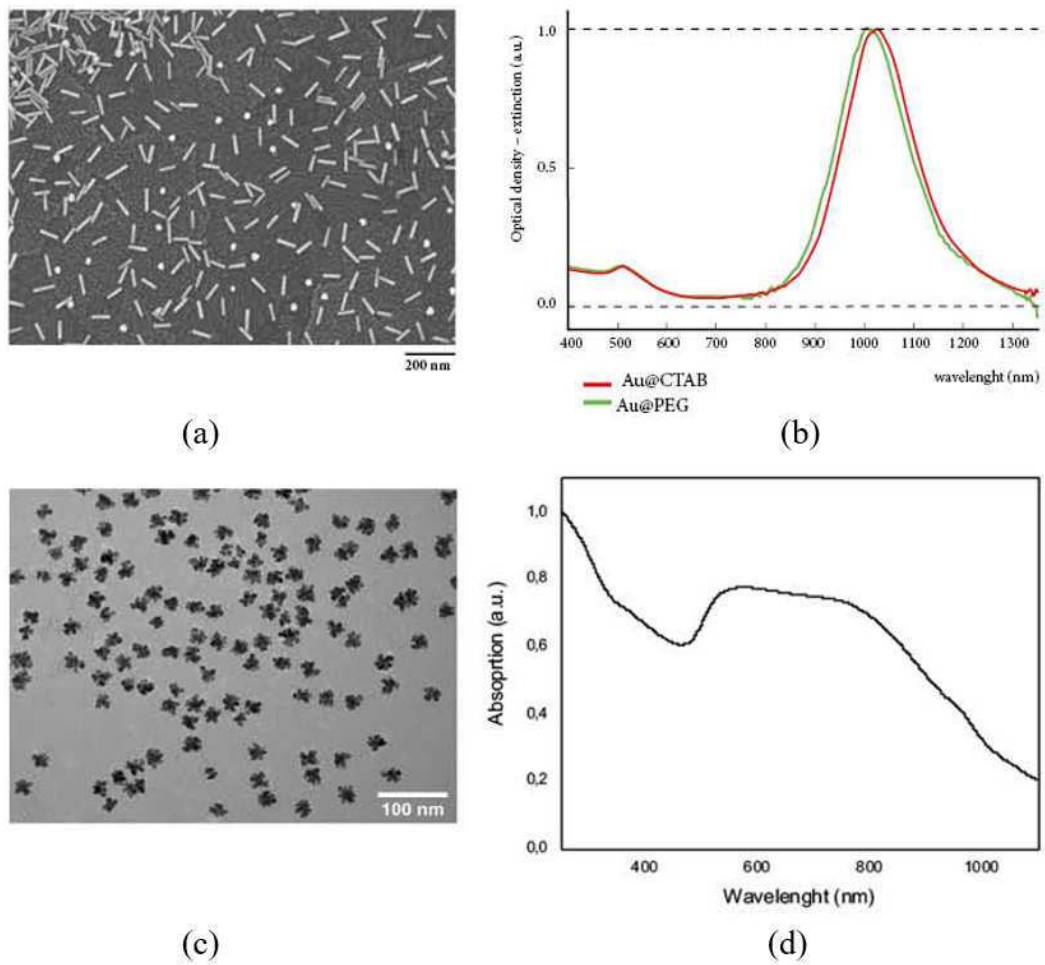


FIG. 4.5. (a) et (c) Image MEB des nanobâtonnets d'or et des nanoframboises, respectivement. (b) et (d) Spectres d'absorption optique des nanobâtonnets d'or et des nanoframboises, respectivement.

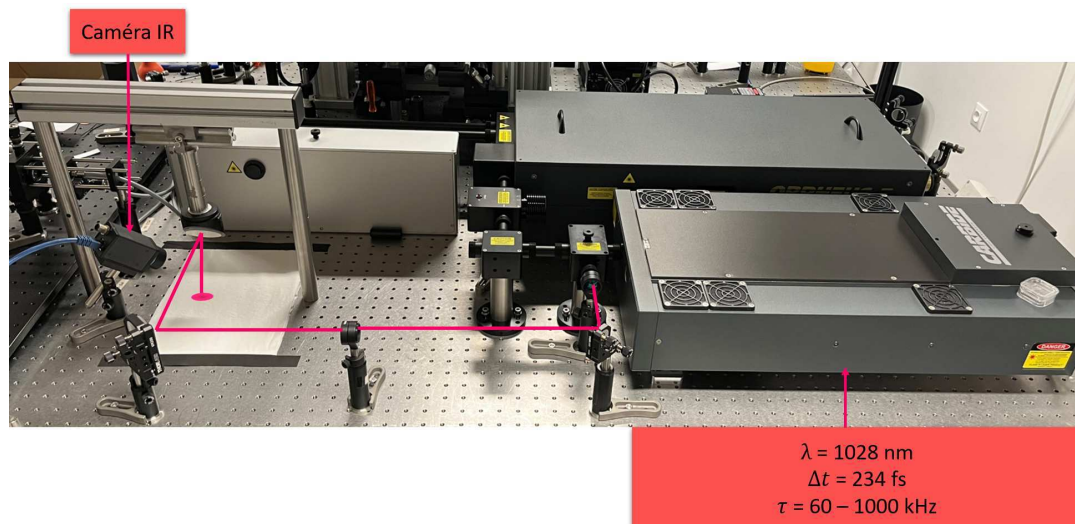


FIG. 4.6. Dispositif d'irradiation tumorale. Il comprend un laser impulsionnel femtoseconde de longueur d'onde $\lambda = 1028 \text{ nm}$, de durée d'impulsion $\Delta t = 234 \text{ fs}$ et de taux de répétition $\tau = 60 - 1000 \text{ kHz}$. Les flèches rouges indiquent le trajet parcouru par l'impulsion jusqu'à la zone d'irradiation où nous plaçons la souris (cercle rouge). Nous apercevons aussi la caméra IR pour le suivi thermique de l'animal.

une image MEB des nanoframboises est reportée sur la figure 4.5c et leur spectre d'absorption sur la figure 4.5d. A la différence des nanobâtonnets d'or, le spectre d'absorption des nanoframboises présente une large bande d'absorption allant de 480 nm jusqu'à plus de 1000 nm.

4.3.3 Conception du montage d'irradiation

Nous passons maintenant à la description du montage d'irradiation *in vivo* des souris. Le montage d'irradiation est représenté sur la figure 4.6. Le laser utilisé est un laser femtoseconde employant la technique de l'amplification d'impulsion à dérive de fréquence (CPA pour *chirped pulse amplification*) dans un cristal Yb:KGW (*ytterbium-doped potassium gadolinium tungstate*) pompé par diode laser (modèle Carbide de Light Conversion), de durée d'impulsion $\Delta t = 234 \text{ fs}$, de taux de répétition variable $\tau = 60 - 1000 \text{ kHz}$ et de longueur d'onde d'irradiation $\lambda = 1028 \text{ nm}$. Le trajet des impulsions laser est représenté par les flèches rouges. Le dispositif d'irradiation est conçu afin de s'adapter aux contraintes expérimentales de l'irradiation *in vivo*. Nous utilisons deux lentilles afin d'augmenter le diamètre du faisceau laser pour éclairer une zone circulaire de 1,5 cm sur la tumeur. Au-dessus de la table optique, nous ajoutons une caméra infrarouge afin de suivre en temps réel l'effet thermique de l'irradiation impulsionnelle sur la peau de la souris. Cette caméra nous permet également de relever la température cutanée de deux zones différentes : une zone irradiée par le laser et une non soumise à l'irradiation. Nous pourrions ainsi procéder par comparaison. L'échauffement cutané observé pourra résulter de l'absorption directe de la lumière par les tissus, mais également de la transduction photothermique opérée par les nanoparticules éclairées à la résonance.

Une fois que le dispositif d'irradiation laser est mis en place, nous passons à la détermination de paramètres adaptés à la génération des dérivés réactifs de l'oxygène en présence de nanobâtonnets d'or. Nous commençons par présenter les procédures propres à la caractérisation des ROS.

4.3.4 Méthodes d'analyse

Nous décrivons maintenant le protocole suivi par l'équipe de G. Bousquet pour l'analyse tissulaire de l'animal xénoté et traité. L'euthanasie de l'animal est réalisée par élévation cervicale, par un personnel ayant validé sa formation en expérimentation animale (cadre réglementaire), 24h à 48h après la dernière irradiation. Les tissus prélevés sont conditionnés spécifiquement en fonction des analyses que nous voulons réaliser. Ainsi, on découpe les tissus en quatre parties distinctes :

- Une première partie est utilisée pour les analyses tissulaires dites « standards », les immunomarquages et la localisation des amas de nanoparticules. Pour cela, on fixe les tissus dans de l'AFA.
- Une seconde partie est utilisée pour les analyses moléculaires. On congèle alors les tissus directement dans de l'azote liquide puis on les conserve à -80°C . Ceci a pour but d'assurer au maximum la conservation de l'intégrité des composants biologiques des tissus.
- La troisième partie servira à l'analyse ultrastructurale (microscopie électronique à transmission). On fixe des fragments de tissus de 2 mm de côté maximum dans de la glutaraldéhyde à 0,1 M. Ensuite, on les conserve dans un tampon de cacodylate de sodium avant de les inclure dans de la résine époxy.
- La dernière partie, quant à elle, pourra servir pour la quantification d'or présent dans le tissu. On procède pour cela à des prélèvements sanguins et tissulaires qui sont d'abord pesés puis conservés à -80° .

4.3.4.1 Spectrométrie de masse pour la biodistribution des nanoparticules

Nous souhaitons détecter les nanoparticules d'or dans les tissus. Pour ce faire, nous utilisons la spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS pour *Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry*). Cette technique présente l'avantage de pouvoir détecter et quantifier des métaux et des non-métaux se trouvant en faible concentration dans l'échantillon étudié après ionisation de celui-ci avec une torche à plasma. Ainsi, après excision, les tissus biologiques des souris (foie, tumeurs, etc.) sont conservés dans le froid à -80°C jusqu'aux mesures d'ICP-MS. On mélange par la suite 3 mL d'acide nitrique (HNO_3 , *Nortman 67%*) à 70°C pendant 2h sur un bloc de chaleur (DigiPREP Jr. SCP Science) puis on les sèche à 80°C pendant 8h. On ajuste ensuite le volume de chaque échantillon étudié en fonction du poids initial de l'échantillon en présence d'eau déionisée (MilliQ Millipore) acidifiée avec 2 % d'acide nitrique. On fait passer l'échantillon obtenu dans un système ICP-MS (Agilent Technologies 8800 triple quadrupole) afin de quantifier l'or contenu dans les tissus.

4.3.4.2 Immunohistochimie

Pour terminer ce tour d'horizon des techniques mises en œuvre pour cette étude préliminaire, nous présentons brièvement l'immunohistochimie (IHC pour *ImmunoHistoChemistry*). L'IHC est une méthode d'imagerie très utilisée pour mettre en évidence l'expression de protéines par des types de cellules sur des coupes tissulaires hétérogènes. Elle repose sur l'exploitation de la reconnaissance entre un antigène (la protéine) et un anticorps. L'anticorps choisi pour révéler la présence de son antigène conjugué dans une coupe tissulaire est conjugué à une enzyme qui peut induire une coloration locale, ou bien marqué par un fluorophore. La détection se fait généralement ensuite sous microscope.

Une fois ces aspects méthodologiques présentés, nous passons à la détermination de conditions expérimentales adaptées aux investigations *in vivo*.

4.4 Choix des conditions expérimentales

4.4.1 Paramètres d'irradiation

Nous souhaitons déterminer la limite de phototoxicité pour les irradiations *in vivo* par laser impulsionnel femtoseconde afin d'éviter l'endommagement des tissus sains. Ceci représente notre critère de choix pour des paramètres d'irradiation : puissance laser, taux de répétition et durée d'exposition. En second lieu, nous nous intéresserons à l'efficacité des effets selon le type de nanoparticules, évaluée à travers l'élévation de la température cutanée.

4.4.1.1 Puissance laser

Nous commençons par déterminer l'intensité moyenne optimale d'irradiation permettant d'éviter les effets phototoxiques sur les tissus en l'absence de nanoparticules. Une xénogreffe de tumeur a été préalablement réalisée sur une série de 5 souris, comme décrit plus haut. Dans cette étude il n'y a pas d'injection de NP. Les tumeurs sont irradiées par une puissance surfacique (= intensité) moyenne $I_{moy} = 1 \text{ W cm}^{-2}$ pendant 10 minutes. Les résultats d'analyse histologique obtenus suite à cette irradiation (figure 4.7, à gauche) présentent une large zone nécrosée sur une profondeur de 5 mm. Nous décidons par conséquent de réduire cette puissance d'irradiation laser en testant l'effet de différentes valeurs inférieures.

Chacune des souris restantes reçoit l'une des intensités moyennes suivantes, pendant 10 minutes : 400, 300, 200 et 100 mW cm^{-2} , correspondant à des intensités crêtes $I_0 = 29, 21, 14$ et 7 MW cm^{-2} , avec un taux de répétition fixe de 60 kHz. Les analyses histologiques sont présentées sur la figure 4.7.

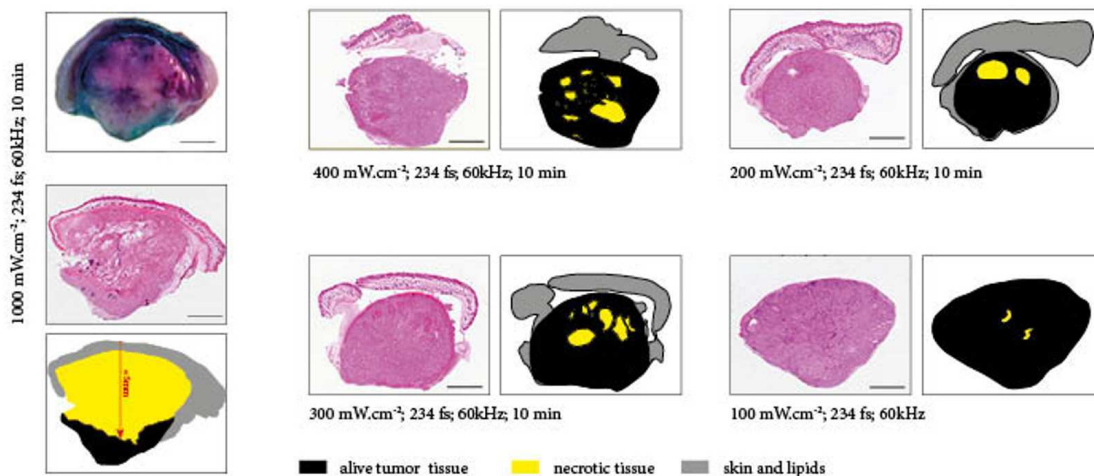
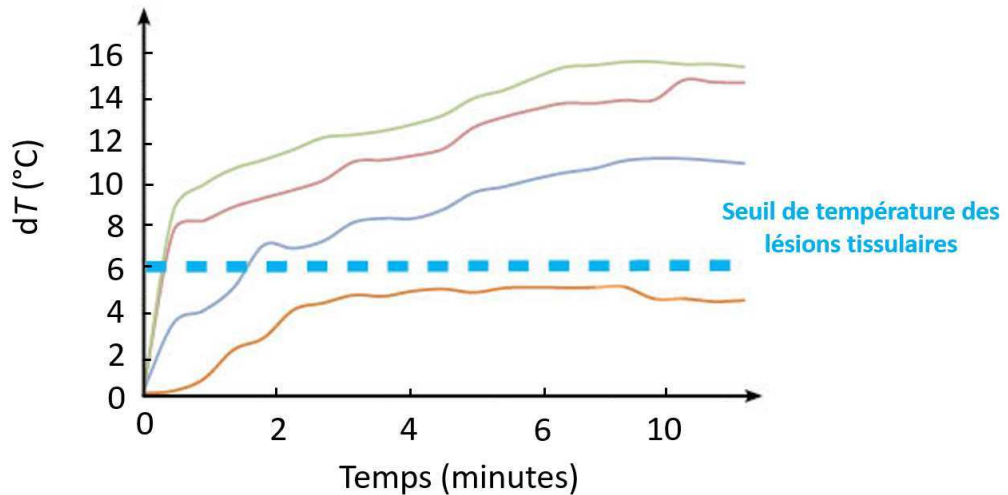


FIG. 4.7. Effets de l'irradiation laser sur les tissus tumoraux en l'absence de NP, pour différentes intensités moyennes. Nous testons les intensités suivantes : $I_{moy} = 1000, 400, 300, 200$ et 100 mW cm^{-2} avec un taux de répétition fixe de 60 kHz. A gauche dans chaque panneau : coupe histologique. A droite : identification des différentes zones après traitement d'image numérique. Les zones noires correspondent au tissu tumoral vivant, les zones jaune aux tissus nécrosés et les zones grises à la peau et aux lipides. La barre d'échelle mesure 2 mm.

En parallèle, nous mesurons pendant l'irradiation, par la caméra IR, l'élévation de la température cutanée des zones irradiées en prenant comme référence la température cutanée du même animal sur une zone non irradiée. Les résultats sont reportés sur la figure 4.8. Nous constatons que



- $I_{moy} = 400 \text{ mW cm}^{-2}$
- $I_{moy} = 300 \text{ mW cm}^{-2}$
- $I_{moy} = 200 \text{ mW cm}^{-2}$
- $I_{moy} = 100 \text{ mW cm}^{-2}$

FIG. 4.8. Élévation de la température cutanée de la zone tumorale irradiée en fonction de l'intensité moyenne incidente : 400, 300, 200 et 100 mW cm^{-2} . Ces courbes de température sont obtenues pour un temps d'irradiation de 10 min, un taux de répétition de 60 kHz et une longueur d'onde d'irradiation de 1028 nm.

pour des intensités moyennes supérieures à 100 mW cm^{-2} , la température augmente rapidement, soit au bout de 1 à 2 minutes, et atteint une élévation de +10 °C à +15 °C (voir figure 4.8). Les intensités moyennes supérieures à 100 mW cm^{-2} induisent une température dépassant le seuil des lésions tissulaires (trait bleu en pointillés). Pour une intensité de 100 mW cm^{-2} , l'augmentation de la température en surface est de +5,4 °C, permettant d'avoir une température cutanée inférieure à 42 °C ce qui est raisonnable en terme d'effet toxique.

Ce choix est validé par l'observation des coupes histologiques (figure 4.7). Nous constatons qu'à $I_{moy} = 100 \text{ mW cm}^{-2}$ il n'y a quasiment aucune nécrose photo-induite. En revanche, l'augmentation de l'irradiance moyenne induit des zones de nécrose tissulaire de plus en plus importantes.

En conséquence, pour éviter d'endommager les tissus sains, nous sélectionnons l'intensité moyenne de 100 mW cm^{-2} pour le reste de nos études expérimentales.

4.4.1.2 Taux de répétition

Nous passons à présent à la détermination de l'effet du taux de répétition τ du laser sur l'augmentation de la température cutanée. Pour ce faire, nous maintenons l'intensité moyenne d'irradiation constante ($I_{moy} = 100 \text{ mW cm}^{-2}$) et le temps d'irradiation à 10 min et faisons varier le taux de répétition du laser. Nous constatons une augmentation de la température cutanée pour une fréquence de répétition plus importante : $T_{max} = 41,4 \text{ °C}$ contre 40,6 °C pour des valeurs de τ de 60 et 5 kHz, respectivement. En augmentant τ de 5 à 60 kHz, nous diminuons le temps

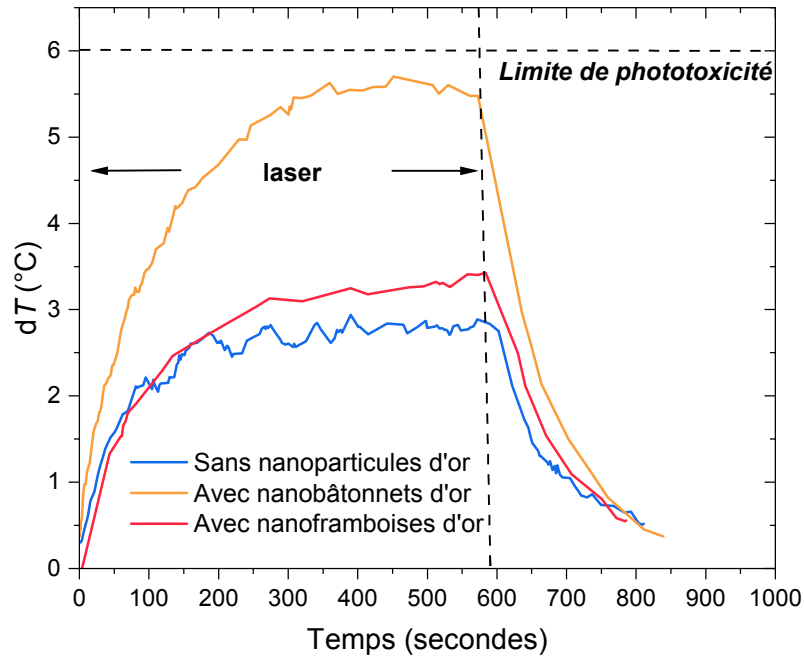


FIG. 4.9. Élévation de température dT pendant et après l'irradiation par laser impulsionnel : en présence de nanobâtonnets d'or (jaune), en présence de nanoframboises d'or (rouge) et en absence de nanoparticules (bleu). L'irradiation dure ~ 10 minutes, avec des impulsions laser de 234 fs, un taux de répétition de 60 kHz et une intensité moyenne de 100 mW cm^{-2} . Dans les trois configurations, dT n'atteint pas la limite de phototoxicité (trait noir en pointillés).

entre impulsions successives, engendrant un effet thermique cumulatif dans les tissus absorbant le rayonnement [207]. Ceci explique la température plus élevée dans le cas de $\tau = 60 \text{ kHz}$.

4.4.1.3 Durée d'exposition

Nous mettons en évidence l'influence de la durée d'irradiation laser. Pour ce faire, nous gardons les autres paramètres laser fixes : une durée d'impulsion $\Delta t = 234 \text{ fs}$, une puissance moyenne par unité de surface $I_{\text{moy}} = 100 \text{ mW cm}^{-2}$ et un taux de répétition $\tau = 60 \text{ kHz}$. Nous faisons par la suite varier le temps d'irradiation : 10, 20 et 30 min. Pour ces trois temps d'irradiation, nous ne constatons pas de différence quant à l'élévation de la température et aux valeurs maximales atteintes. Ceci est dû au fait qu'avant 10 minutes le système total a déjà atteint le régime stationnaire où la puissance injectée via la lumière est égale à la puissance thermique restituée à l'extérieur de la zone irradiée (à travers l'interface air / épiderme et vers les tissus non exposés).

4.4.2 Forme des nanoparticules

Nous explorons maintenant l'influence de la forme des nanoparticules d'or sur l'élévation de température. Pour cela, nous comparons les échauffements induits par des nanobâtonnets d'or, d'une part, et des nanoframboises d'or, d'autre part. Nous effectuons également une mesure en l'absence de nanoparticules (témoin). Nous fixons les paramètres d'irradiation laser, à savoir : durée d'irradiation = 10 min, $\lambda = 1028 \text{ nm}$, $\tau = 60 \text{ kHz}$ et $I_{\text{moy}} = 100 \text{ mW cm}^{-2}$. La figure

4.9 présente le résultat de la différence de température dT pour les trois configurations citées précédemment. La différence de température dT correspond à la différence entre la température mesurée sur une zone soumise à l'irradiation laser et celle issue d'une zone non irradiée. Nous ajoutons également (trait noir pointillé) la limite de dT induisant une destruction des tissus sains. Celle-ci est située bien au-dessus des valeurs maximales de dT atteintes dans nos expériences, et ce pour les trois configurations. Nous constatons une élévation de température dans les trois cas étudiés. Néanmoins, la présence de nanobâtonnets d'or induit une plus grande élévation de température : $+5,5^{\circ}\text{C}$ contre 3°C et 2°C pour les nanoframboises et la souris témoin (sans NP), respectivement. Dans le cas témoin, le faible échauffement est dû à l'absorption naturelle de la lumière par les tissus.

Les nanobâtonnets d'or employés ont une absorbance élevée à la longueur d'onde du laser (quasiment à leur pic plasmon), comme nous pouvons le voir sur la figure 4.5b. En revanche, pour les nanoframboises la raie laser est nettement en-dehors de leur très large bande d'absorption (figure 4.5d). Notons enfin que ce qui est mesuré ici est la température cutanée macroscopique, inférieure à la température à proximité des NP exposées au rayonnement laser à l'intérieur des cellules tumorales.

Grâce à cette étude, nous avons déterminé des paramètres d'irradiation nous permettant de travailler sous la limite de phototoxicité des tissus sains. Nous venons également de confirmer le rôle joué par les nanoparticules d'or dans l'élévation de la température sous irradiation. Néanmoins, plusieurs questions se posent à ce stade. Quels sont les effets induits par l'irradiation sur les tissus tumoraux ? Les effets éventuellement induits – nécrose, apoptose – sont-ils dus à la production de ROS et/ou aux effets d'hyperthermie ? Pour pouvoir répondre à ces interrogations, nos collègues Christophe Lebœuf et Guilhem Bousquet ont déterminé tout d'abord la biodistribution des nano-objets dans les principaux organes et tissus des souris. Puis, ils ont analysé par différentes méthodes les courbes histologiques des tissus tumoraux.

4.5 Effets *in vivo* de l'irradiation : investigations préliminaires

4.5.1 Résultats

4.5.1.1 Biodistribution des nanobâtonnets

Les résultats obtenus par ICP-MS sont donnés sur la figure 4.10. Nous effectuons une première injection à J0, une seconde à J7 et une dernière à J14. Au cours de ce protocole, l'or est dosé dans le sang. L'animal est euthanisé à J15. Nous mesurons par ICP-MS la masse d'or par gramme de tissu dans différents organes et dans le sang. Nous remarquons d'après la figure 4.10a qu'au fil des injections successives les nanobâtonnets d'or sont de moins en moins présents dans le sang (leur concentration diminue). Ceci peut être dû aux raisons suivantes : soit les nanobâtonnets sont excrétés plus vite par le système immunitaire (mécanisme d'immunité entraîné, voir [208]), soit ils sont stockés plus efficacement dans des organes, soit les deux. A la suite de l'euthanasie, nous constatons que les nanobâtonnets sont présents essentiellement dans le foie. Ils sont en quantité plus faible dans les tumeurs, avec une abondance plus importante dans les tumeurs irradiées que dans celles qui n'ont pas été irradiées. Une hypothèse que l'on peut avancer est que la laxité de l'endothélium dans le réseau vasculaire tumoral a été accrue par l'échauffement généré par les NP, améliorant leur transfert aux cellules [209]. Pour finir, on en retrouve en quantité encore plus

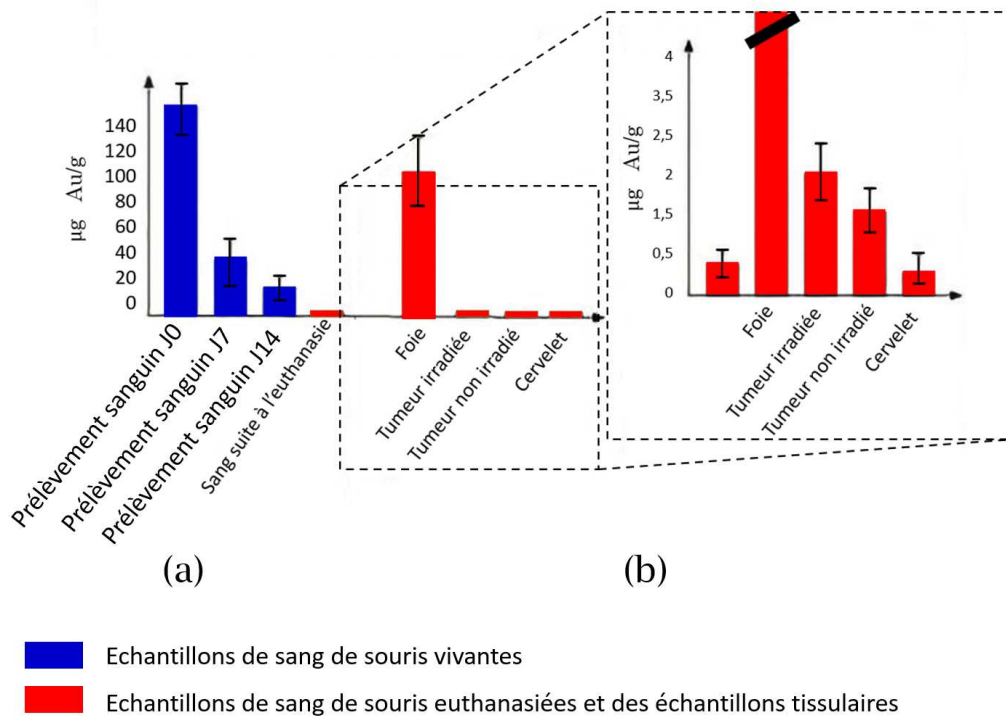


FIG. 4.10. Quantité d'or, en μg par g de matière prélevée, dans (a) le sang, après chaque injection de NP et après l'euthanasie, et (b), dans différents organes : foie, tumeur irradiée et tumeur non irradiée, cervelet, après l'euthanasie.

faible dans le cervelet. Les nanobâtonnets sont majoritairement stockés dans le foie grâce aux macrophages qui les transportent et les y stockent, avant leur excrétion lente. La faible quantité de NP dans les tumeurs démontre qu'il est important de procéder à un ciblage actif afin d'optimiser le ciblage, comme l'équipe de l'U_S942 l'a déjà réalisé dans le travail de thèse de T. Nunes [210].

4.5.1.2 Nécrose photo-induite

Les figures 4.11a et b présentent des coupes histologiques de tumeur de $2 \mu\text{m}$ d'épaisseur, réalisées à la suite de l'irradiation laser, en l'absence et en présence de nanobâtonnets d'or, respectivement. Ces résultats sont obtenus par IHC, technique que nous avons présentée précédemment (§ 3.4.4). Nous constatons que dans la tumeur contenant des nanobâtonnets des zones rouges intenses, révélant la nécrose tissulaire, apparaissent. Si on trace le pourcentage de nécrose par surface tissulaire totale (figure 4.11c), on constate, après irradiations, l'effet nettement accru en présence des NP. Ceci met en évidence l'action des nanobâtonnets d'or irradiés dans la destruction des cellules par nécrose.

4.5.1.3 Apoptose photo-induite

Pour aller plus loin, nous avons effectué une quantification de l'apoptose en l'absence et en présence de nanobâtonnets d'or. Cette quantification est réalisée sur des zones non nécrotiques par IHC (voir § 4.3.4.2) avec de la Caspase 3 clivée, protéine spécifique du processus menant les cellules à leur mort par apoptose. La Caspase est une protéase (enzyme) à cystéine. Son rôle est d'assurer l'hydrolyse des liaisons des protéines et des peptides. La Caspase a un rôle essentiel dans l'apoptose cellulaire, la réponse immunitaire ou encore les phénomènes inflammatoires. Ceci explique l'exploitation de cette enzyme pour la quantification de l'apoptose. Les résultats sont

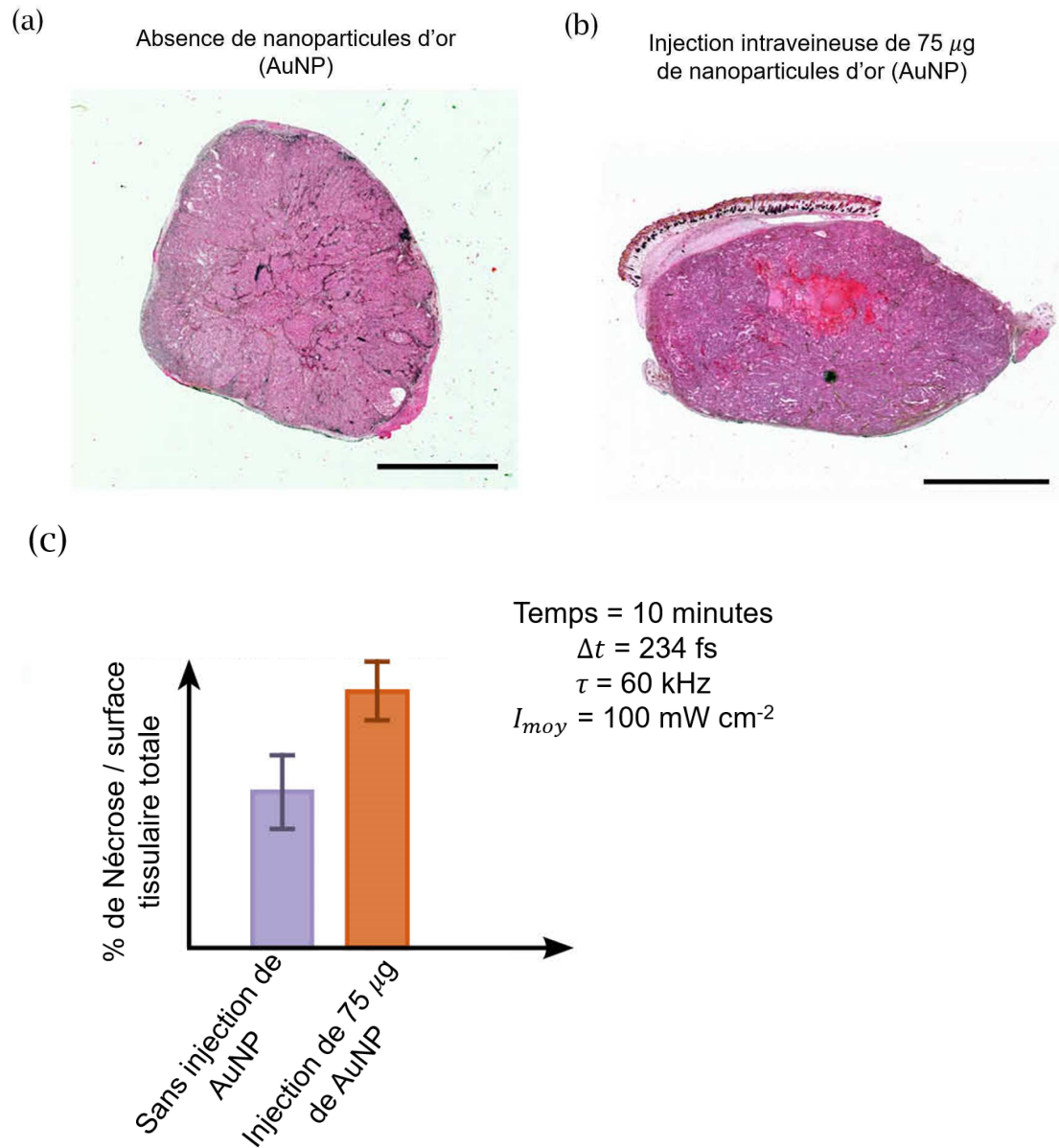


FIG. 4.11. Évaluation de la nécrose induite par irradiation dans une coupe histologique tumorale. En (a) sans nanobâtonnets d'or et en (b) après la série d'injections intraveineuses de 75 μg de nanobâtonnets d'or. En (c) le pourcentage de nécrose par surface tissulaire totale en l'absence (mauve) et en présence d'AuNR (orange). Ces résultats sont obtenus pour un temps d'irradiation de 10 minutes et avec les paramètres laser suivants : une durée d'impulsion $\Delta t = 234 \text{ fs}$, un taux de répétition $\tau = 60 \text{ kHz}$ et une intensité moyenne de 100 mW cm^{-2} .

présentés sur la figure 4.12. Les figures 4.12a et b correspondent à des exemples d'imagerie de l'apoptose dans des coupes tissulaires tumorales en l'absence et en présence de nanobâtonnets d'or, respectivement. On observe un nombre plus élevé de zones apoptotiques lorsque les NP étaient présentes lors des irradiations. Ceci est confirmé par des comptages, réalisés sur 5 champs de tissu non nécrotiques et avec un grossissement de 400. La figure 4.12c résume le résultat de ces comptages. Nous constatons que l'apoptose en présence de nano-objets est nettement plus importante qu'en leur absence. Ceci confirme encore une fois le rôle des nano-objets plasmoniques dans la destruction cellulaire par irradiation laser. En revanche, ces résultats ne nous permettent pas d'identifier les contributions respectives des ROS et de l'hyperthermie.

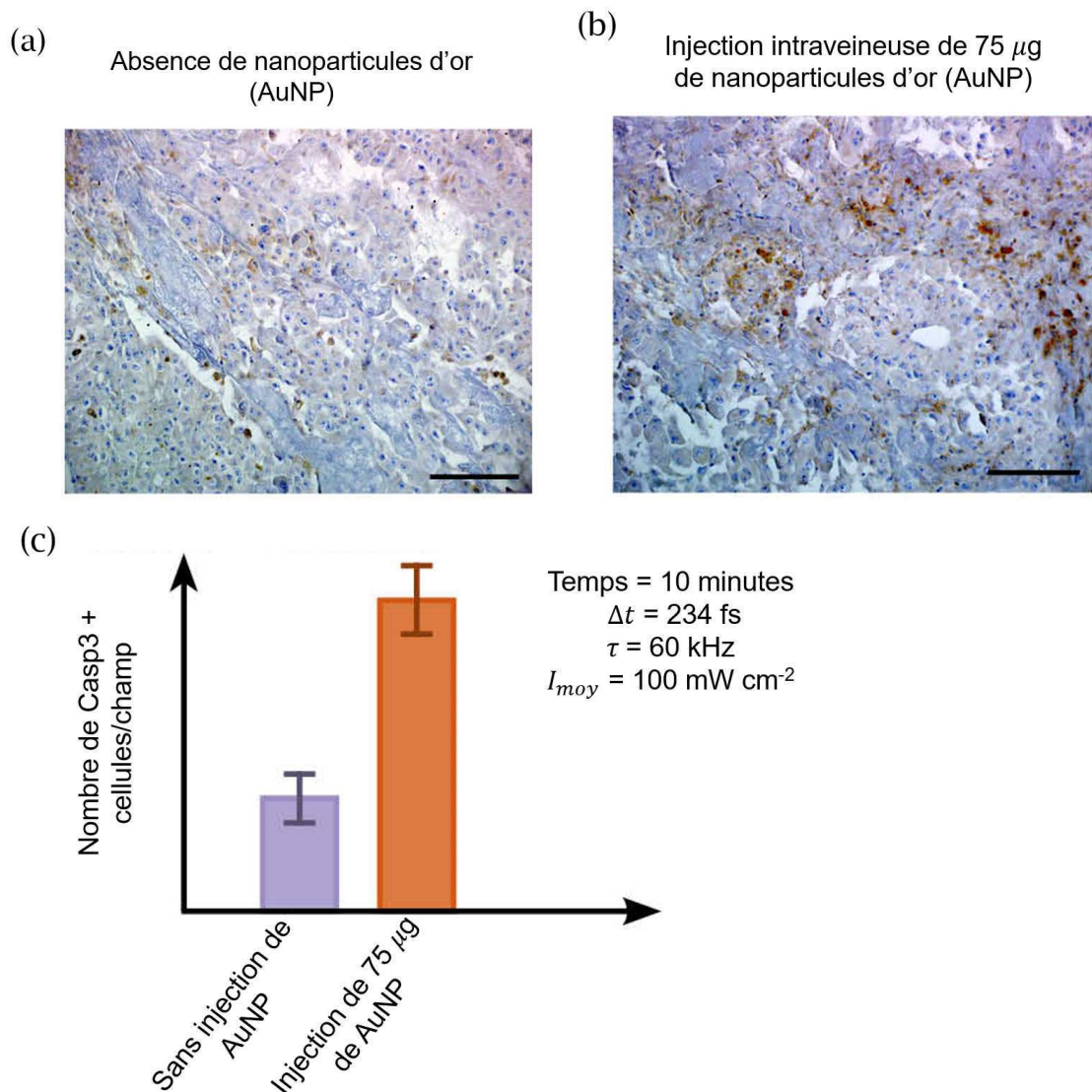


FIG. 4.12. Évaluation de l'apoptose par IHC de la Caspase 3 dans une coupe tissulaire de tumeur à la suite d'une irradiation laser impulsionnelle. En (a) sans nanobâtonnets et en (b) après la série d'injections intraveineuses de 75 μg de nanobâtonnets d'or. En (c) nombre de Casp3 en l'absence (mauve) et en présence de nanobâtonnets (orange). Ces résultats sont obtenus dans les mêmes conditions d'irradiation que celles de la figure 4.11. La barre d'erreur mesure 100 μm .

4.5.1.4 Vascularisation et prolifération cellulaire

La figure 4.13 présente le résultat de la quantification des vaisseaux dans une coupe tissulaire de tumeur de $5\ \mu\text{m}$ d'épaisseur, en l'absence (a) et en présence (b) de $75\ \mu\text{g}$ de nanobâtonnets d'or dans la circulation générale, après irradiation. Cette quantification est obtenue en réalisant un comptage de 5 champs différents sur des zones non nécrotiques à un grossissement de 200 fois sur un immunomarquage identifiant les cellules endothéliales (vaisseaux) en marron, sur un fond bleu permettant de visualiser les autres composants tissulaires. D'après les figures 4.13a et b, on voit qu'il n'y a pas de différence notable quant à la microvascularisation des tumeurs en l'absence et en présence de nanobâtonnets d'or. Ce résultat est appuyé par les données de la figure 4.13c où on constate que le nombre de vaisseaux par champ est pratiquement équivalent sans et avec les nanobâtonnets. La présence des nanobâtonnets n'a donc pas eu d'effet sur l'angiogénèse.

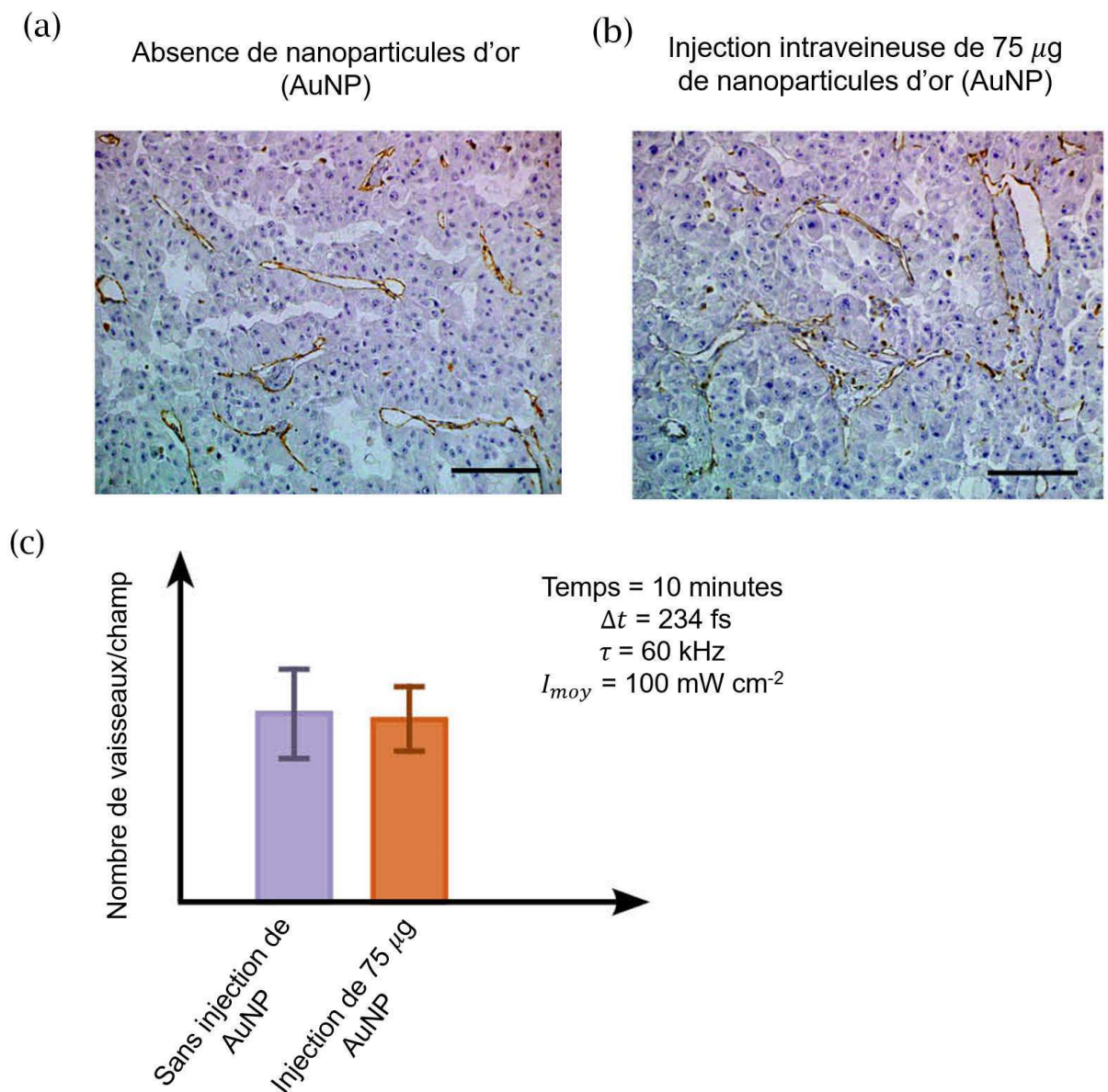


FIG. 4.13. Densité microvasculaire. En (a) sans nanobâtonnets d'or et en (b) après la série d'injections intraveineuses de $75\ \mu\text{g}$ de nanobâtonnets d'or. En (c) nombre de vaisseaux en l'absence (mauve) et en présence des nanobâtonnets (orange). Ces résultats sont obtenus dans les mêmes conditions d'irradiation que celles de la figure 4.11. La barre d'erreur mesure $100\ \mu\text{m}$.

La figure 4.14 présente l'évaluation de la prolifération cellulaire, toujours en l'absence et en présence de nanobâtonnets d'or. Cette quantification, en zones non nécrotiques, est obtenue en mesurant le taux de l'antigène sur des Ki67, étroitement lié à la prolifération des cellules tumorales [211, 212]. Il ne peut être détecté dans les cellules saines. Nous constatons que le taux de Ki67 est à peu près similaire avec ou sans NP. Pour la dose de nanobâtonnets d'or injecté, ces derniers ne modifient pas de manière significative la prolifération cellulaire.

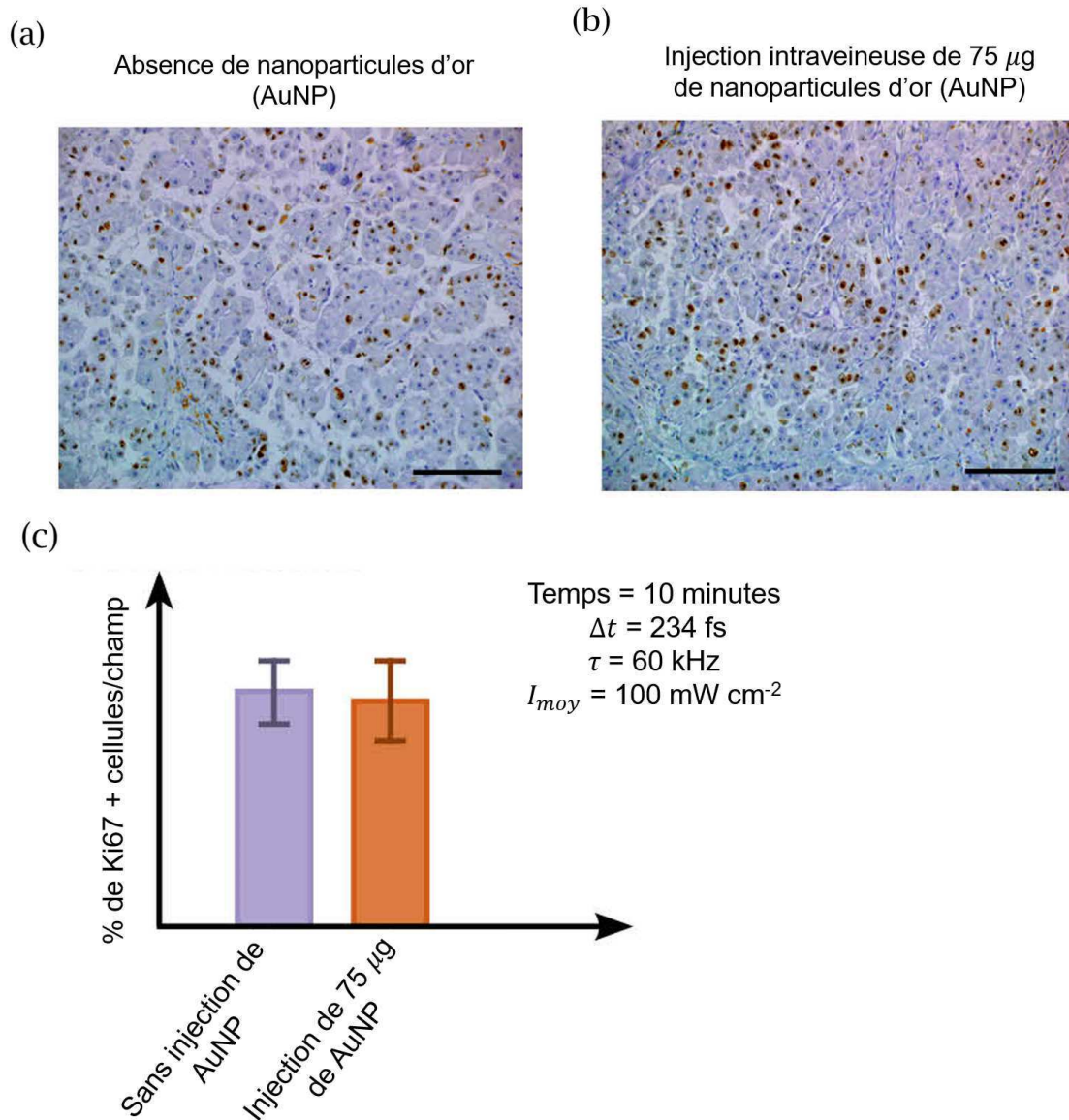


FIG. 4.14. Mesure de la prolifération cellulaire tumorale. En (a) sans nanobâtonnets d'or et en (b) après la série d'injections intraveineuses de 75 μg de nanobâtonnets d'or. En (c) pourcentage de cellules contenant du Ki67 et de cellules en l'absence (mauve) et en présence de nanobâtonnets (orange). Ces résultats sont obtenus dans les mêmes conditions d'irradiation que celles de la figure 4.11. La barre d'erreur mesure 100 μm .

4.5.2 Analyse

Les nanobâtonnets d'or ont un effet sur la nécrose et l'apoptose des tissus irradiés, comme nous l'avons vu dans la section précédente. Mais quelles sont les contributions respectives de l'action des ROS et de l'hyperthermie locale à ces effets biologiques ?

Commençons par les ROS. Les nanobâtonnets utilisés sont résonnants à la longueur d'onde d'irradiation laser. Celle-ci se trouve dans le proche IR où la profondeur de pénétration est maximale, comme nous l'avons vu au début de ce chapitre. Ceci engendre une absorption d'énergie électromagnétique intense et une exaltation du champ proche optique importante. Les mécanismes de génération du radical hydroxyle et de l'oxygène singulet, sans parler des autres ROS, que nous avons évoqués au chapitre 3 sont tout autant possibles dans ces conditions. Or, dans le chapitre 3, la valeur la plus faible d'intensité crête était de 152 MW cm^{-2} et induisait une quantité de ROS très faible pour 10 s d'irradiation. Notre intensité crête incidente ici ($I_0 = 7 \text{ MW cm}^{-2}$) est très inférieure à cette valeur ; avec une irradiation de 10 minutes, on s'attend à ce que la quantité de ROS produits soit assez faible. Cependant, la même souris est soumise au même protocole d'injection/irradiation au minimum trois fois. De plus, il est difficile de faire le lien entre la quantité de ROS détectés dans les expériences du chapitre 3 et les doses requises pour un effet *in vivo*. En conséquence, rien ne s'oppose à ce stade à ce que la nécrose et l'apoptose observées soient dues à la présence des ROS générés par les nanobâtonnets irradiés. Il faudra néanmoins effectuer des analyses de biomarqueur des ROS pour le confirmer.

Pour ce qui est de l'effet photothermique, on ne peut négliger la possibilité que la nécrose et l'apoptose soient induites par hyperthermie. La fenêtre thérapeutique de l'hyperthermie⁵ se situe typiquement entre 40 et 44 °C [213]. Comme évoqué dans la Réf. [213], un des mécanismes responsables de la mort cellulaire sous hyperthermie est la dénaturation des protéines. A des températures allant de 41 à 47 °C, il se produit une apoptose tissulaire activée notamment par la Caspase 3. D'après Milleron *et al.*, l'apoptose est généralement déclenchée lorsqu'une Caspase est activée par un stimulus externe [214]. Nous savons que la température cutanée reste inférieure à 42 °C, mais nous n'avons pas accès à la température atteinte à proximité des NP dans les cellules (ceci fait l'objet d'une modélisation en cours dans l'équipe). Néanmoins, il est plus que probable que celle-ci est localement largement supérieure à 45 °C. L'hyperthermie photothermique dans nos expériences est donc susceptible d'induire l'apoptose des cellules. De plus, d'après Cherukuri *et al.*, lorsque la température dépasse les 50 °C, on peut avoir de la nécrose [215]. La nécrose, quant à elle, ne requiert pas une activation préalable par des protéines (mort cellulaire plus rapide et désorganisée).

Au final, nécrose et apoptose peuvent a priori avoir été induites toutes deux par génération de ROS et par hyperthermie. Seules les investigations supplémentaires, encore en cours d'analyse, comme le biomarqueur des ROS, permettront d'en savoir plus sur ces contributions.

4.6 Conclusion

L'exploitation des nanoparticules d'or pour le traitement ciblé de certains cancers connaît un fort développement grâce à leurs propriétés optiques remarquables. Nous avons contribué à ce type

5. On appelle fenêtre thérapeutique de l'hyperthermie l'intervalle de température où les cellules tumorales deviennent plus sensibles à l'échauffement que les cellules saines.

d'application par des expériences préliminaires destinées à révéler *in vivo* les effets de l'irradiation laser de nos nanobâtonnets d'or dans les tumeurs. Ce travail a été réalisé dans le cadre de notre collaboration avec Christophe Lebœuf et Guilhem Bousquet dans laquelle nous avons mis en commun nos connaissances en physique, biologie et médecine. Nous avons présenté le montage que j'ai réalisé pour nos expériences d'irradiation laser impulsionnelle *in vivo*. Puis nous nous sommes penchés sur le choix des paramètres d'irradiation. De nombreuses études antérieures ont été menées pour optimiser les caractéristiques des nanoparticules d'or, telles que leur forme et leurs dimensions, pour ce type d'application. Plus rares sont celles qui traitent de l'optimisation des paramètres laser. Nous nous sommes intéressés à la détermination de paramètres d'irradiation adaptés aux expériences de photothérapie dynamique en modèle murin tout en restant sous la limite de phototoxicité des tissus sains. Pour ce faire, nous avons varié l'intensité moyenne d'irradiation, le taux de répétition du laser et la durée d'irradiation. Suite à ces investigations, nous avons choisi $I_{moy} = 100 \text{ mW cm}^{-2}$, $\tau = 60 \text{ kHz}$ et une durée d'exposition de 10 min. Nous avons ensuite démontré le rôle de la présence des nanoparticules d'or dans l'augmentation de la température de la tumeur sous irradiation. Nous avons vu que la présence de nos nanobâtonnets d'or induisait une augmentation importante de la température, tandis que des nanoframboises au spectre d'absorption large ne fournissent qu'un gain mineur en termes thermiques en comparaison avec la situation sans nanoparticules. Ce chapitre nous a permis de confirmer la pertinence d'utiliser des nanobâtonnets d'or dont la résonance longitudinale est dans le proche IR pour des applications de thérapie ciblée contre certains cancers. Nous avons en effet démontré qu'après un traitement séquencé de trois séries d'injection/irradiation, les tissus tumoraux contenant des NP présentaient une quantité nettement accrue de nécrose et d'apoptose. Ce chapitre est une première étape vers une étude plus complète. En effet, maintenant que nous avons choisi des paramètres adaptés à l'irradiation *in vivo*, plusieurs questions restent à élucider comme le choix d'une méthode de vectorisation active des nanoparticules et le rôle joué par les ROS dans la mort cellulaire en regard de l'effet d'hyperthermie.

Conclusion

Ce travail de thèse représente une partie importante des projets HEPPROS (Plan Cancer) et EMPPROS (Labex Nano-Saclay) réunissant des équipes franciliennes issues de plusieurs disciplines. Sa principale motivation était d'apporter une meilleure compréhension des processus de génération de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) pour la photothérapie dynamique du cancer.

Les nanoparticules d'or, et plus précisément les nanobâtonnets d'or, permettent sous irradiation laser pulsée de générer des ROS. Le champ proche optique exalté par la résonance de plasmon de surface localisée joue un rôle clé dans cette génération. Son étude en régime d'excitation lumineuse impulsionnelle ultracourte a constitué le cœur de mon travail de recherche. Comme nous l'avons vu tout au long de ce manuscrit, et plus spécifiquement au troisième chapitre, la génération des ROS repose sur des mécanismes impliquant les électrons photo-émis par les nanoparticules d'or vers le milieu aqueux environnant, ainsi que l'exaltation du champ proche optique. Il nous a donc paru pertinent de nous pencher plus en détails sur la dynamique de ce dernier.

Pour répondre à ces enjeux, il nous a fallu repartir des bases théoriques nécessaires à la compréhension de la réponse optique des nanoparticules. Cette partie préliminaire nous a permis de dégager les principales caractéristiques de la résonance de plasmon de surface localisée, propriété optique faisant des nanoparticules d'or des objets remarquables. Elle leur confère en effet la capacité d'absorber efficacement le rayonnement électromagnétique et d'amplifier localement le champ. La notion de facteur d'exaltation permet de caractériser cette amplification.

Le premier chapitre a été divisé en deux grandes parties. Dans la première nous avons rappelé les propriétés associées à la réponse optique stationnaire des nanoparticules d'or. Nous avons ainsi défini les principales notions qui lui sont associées, à savoir la section efficace d'absorption et le facteur d'exaltation. Puis nous avons décrit les propriétés liées à l'excitation impulsionnelle des nanoparticules. Nous avons ainsi présenté notre modèle de la réponse optique ultrarapide. Il s'appuie, entre autres, sur l'utilisation de données de la littérature issues de calculs *ab initio* de la capacité calorifique électronique et la constante de couplage électron-phonon. Nous sommes ensuite passés à l'établissement des paramètres employés en BEM pour nos simulations des propriétés optiques.

Ce premier chapitre a constitué une base qui nous a permis d'enchaîner dans le deuxième par le calcul du champ proche optique et sa dynamique. Nous avons présenté tout d'abord la réponse optique ultrarapide de nano-objets plasmoniques dans différentes configurations en explorant les principales contributions. Nous avons étudié le cas de nanobâtonnets d'or seuls et de dimères formés par ces mêmes nano-objets. Nous avons ainsi calculé la dynamique de la réponse optique d'un système formé de nanobâtonnets d'or plus ou moins couplés, selon la largeur de l'interstice.

Nous avons ensuite mis en relief l'influence de la présence d'un substrat sur la réponse optique ultrarapide.

En seconde partie de ce chapitre, nous nous sommes spécifiquement intéressés à l'exaltation du champ proche optique, sa topographie et sa dynamique au cours du passage de l'impulsion laser. Ainsi, nous avons pu mettre en évidence la dépendance temporelle du facteur d'exaltation F , ce qui nous a amenés à définir sa valeur effective F_{eff} , paramètre pertinent pour maintes applications. Nous avons démontré que la prise en compte de cette dépendance temporelle était importante dans l'étude ou l'exploitation du champ plasmonique en régime d'excitation ultracourte. La seule considération des propriétés stationnaires des paramètres ne suffit pas pour l'évaluation rigoureuse des effets photo-induits. Au-delà des configurations analysées ici (monomères et dimères de nanobâtonnets, présence d'un substrat), notre étude peut être étendue à d'autres formes et arrangements de nanoparticules plasmoniques. Par ailleurs, nous avons montré que la dynamique du facteur d'exaltation pendant le passage de l'impulsion laser avait des conséquences sur le paramètre de Keldysh qui caractérise les processus d'ionisation (multiphotonique, par effet tunnel, ou les deux à la fois). Nous avons introduit le paramètre de Keldysh effectif afin de prendre en compte les effets de la dynamique des propriétés optiques. Dans la gamme d'intensités crêtes considérée dans ce travail l'ionisation reste de nature multiphotonique.

Ces nouvelles connaissances nous ont permis de passer au troisième chapitre de ce manuscrit. Celui-ci a été le fruit d'un travail en collaboration avec Sarra Mitiche, post-doctorante dans notre groupe, et des équipes impliquées dans les projets HEPROS et EMPROS. Ses objectifs étaient de déterminer expérimentalement la production de ROS par des nanobâtonnets d'or sous irradiation laser impulsionnelle d'intensité crête variable, d'étudier ce que devient cette génération de ROS après enrobage des nanobâtonnets par une couche dense de silice, et d'analyser les résultats obtenus à la lumière de la simulation de la réponse optique transitoire des nano-objets. Nous avons ainsi démontré à l'aide de résultats de mesure de fluorescence que la production de ROS (oxygène singulet et radical hydroxyle) était fortement diminuée par l'ajout de la couche de silice sur les nanobâtonnets. Ce blocage de la production de ROS est d'autant plus important que l'enrobage est épais. Pour expliquer cela, nous avons invoqué l'implication de plusieurs mécanismes. Tout d'abord, la génération de l'oxygène singulet peut avoir lieu par échange d'énergie de type Dexter avec le métal. Pour que cet échange ait lieu, la distance maximale séparant le nano-objet et l'oxygène triplet doit être de l'ordre du nanomètre ; or, l'ajout de la couche de silice augmente de fait cette distance, entraînant une diminution conséquente du taux de production de $^1\text{O}_2$. L'excitation optique directe l'oxygène singulet est par ailleurs exclue en raison du choix de la longueur d'onde d'excitation. L'effet de la couche de silice inhibe également l'émission des électrons hors des nanoparticules plasmoniques vers leur milieu environnant, diminuant drastiquement la génération d'électrons solvatés puis de radicaux libres. Nous nous sommes penchés ensuite sur la dynamique du facteur d'exaltation du champ proche : après l'ajout de la couche de silice F est diminué d'un facteur 6 à la surface des nanoparticules, et donc l'intensité d'un facteur 36, diminuant fortement la probabilité de former des ROS par claquage de l'eau dans le champ plasmonique exalté. Nous avons enfin démontré que lorsque l'intensité crête augmente la production de ROS sature, et ce d'autant plus vite que l'enrobage de silice est fin. Nous avons fait le lien entre ce résultat expérimental et la sublinéarité de l'évolution de l'exaltation de la densité photonique locale avec l'intensité incidente, due à la dynamique de la réponse optique des nanoparticules pendant le passage des impulsions.

Le quatrième et dernier chapitre a été un travail purement expérimental effectué en collaboration avec nos partenaires Christophe Leboeuf et Guilhem Bousquet de l'unité INSERM S942

à l'hôpital Avicenne. Le but de ce dernier chapitre a été de déterminer *in vivo* les paramètres optimaux de l'irradiation laser impulsionnelle de nanobâtonnets d'or, dans un modèle murin. Il s'agit d'un travail préliminaire qui nous a permis de sélectionner une combinaison pertinente de paramètres pour générer des effets toxiques dans les tumeurs en présence de nanoparticules d'or, tout en maintenant une température non phototoxique pour les tissus sains. Pour cela, nous avons choisi des nanobâtonnets d'or dont la LgSPR se trouve dans la seconde fenêtre thérapeutique de pénétration tissulaire où l'absorption du rayonnement incident est minimale. Ainsi, nous avons montré que pour une durée d'impulsion de 234 fs et une longueur d'onde de 1028 nm, accordée à la LgSPR, la combinaison d'un taux de répétition de 60 kHz, d'une durée d'exposition de 10 minutes et d'une fluence incidente de $1,66 \mu\text{J cm}^{-2}$ engendre une nécrose importante par rapport au cas sans nanoparticules. Nous avons également observé de l'apoptose en présence des nano-objets. A ce stade préliminaire de l'investigation, il nous est encore impossible de conclure quant au rôle précis joué par les ROS dans ces résultats, et en particulier sur le poids de leur contribution à la mort cellulaire en regard de la contribution de l'hyperthermie localisée due à l'effet photothermique dans les nanoparticules. Des travaux complémentaires seront nécessaires pour discriminer les effets biologiques de l'hyperthermie de ceux induits par les ROS.

Nous souhaitons clore cette thèse en évoquant quelques perspectives ouvertes par ces travaux. Nous avons montré que le champ proche optique, et donc le facteur d'exaltation, évoluaient au cours du passage d'une impulsion laser. La prise en compte de cette dynamique est pertinente pour plusieurs applications exploitant l'exaltation plasmonique du champ proche. Nous avons ainsi évoqué la dynamique des électrons une fois émis par le métal, soumis au champ plasmonique dans l'environnement direct des nanoparticules. Il sera intéressant de prendre en compte l'évolution du champ dans le calcul de cette dynamique, plutôt que de considérer qu'il n'est pas modifié comme cela a été le cas jusqu'à présent dans la littérature. Comme nous l'avons vu à travers le paramètre de Keldysh, les intensités que nous avons employées rendent peu probable l'ionisation par effet tunnel. Cependant, il serait pertinent d'inclure cette possibilité dans notre modèle générique de dynamique de la fonction de distribution électronique. Un autre défi serait de modéliser la photoémission électronique dans le cas des nanoparticules d'or enrobées par une couche de silice, afin de compléter notre étude sur la génération de ROS. Il serait par ailleurs judicieux d'effectuer des mesures expérimentales, notamment par PEEM, pour déterminer l'évolution de l'énergie critique (ou du travail de sortie, selon l'environnement du nano-objet) avec l'épaisseur de cet enrobage, et inclure ces valeurs dans notre modèle. D'autre part, la détermination expérimentale de la dynamique de création et relaxation des électrons solvatés autour des nanoparticules irradiées en solution aqueuse constituait également un des objectifs du projet HEPROS initial, que nous n'avons pas encore pu concrétiser. Il s'agit d'une étape intermédiaire importante dans la chaîne de génération des radicaux libres. Pour finir, nous avons déterminé des paramètres d'irradiation adaptés pour induire, dans de futures investigations, une régression tumorale. Il serait opportun à présent d'étendre ces expériences afin d'aller plus loin dans la quantification des ROS produits dans les cellules. Il serait également pertinent d'améliorer le ciblage des tumeurs en utilisant par exemple des anticorps capables de reconnaître spécifiquement les cellules tumorales.

Annexe A

Images MEB et MET supplémentaires des AuNR@SiO₂

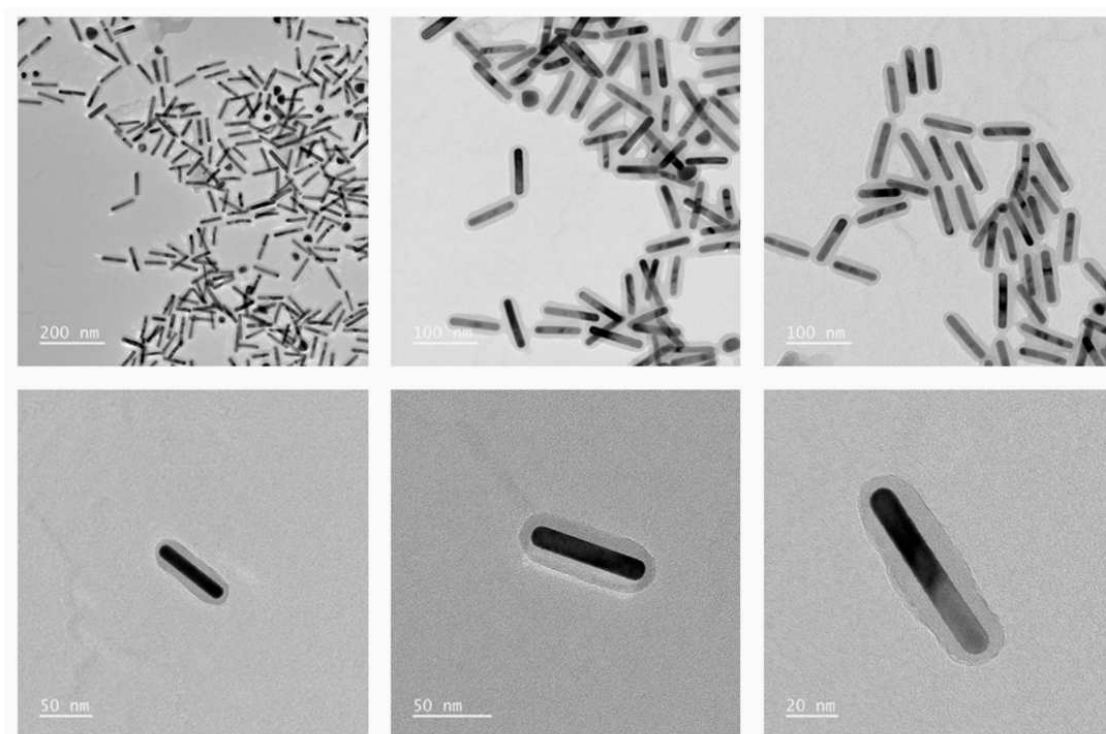


FIG. A.1. Images MET des AuNR@SiO₂. Les dimensions moyennes sont de $12,2 \pm 1,3$ nm de diamètre et $73,0 \pm 8,3$ nm de longueur. La valeur moyenne de l'épaisseur de la couche de silice est de $8,7 \pm 1,3$ nm. Ces figures sont issues de [158].

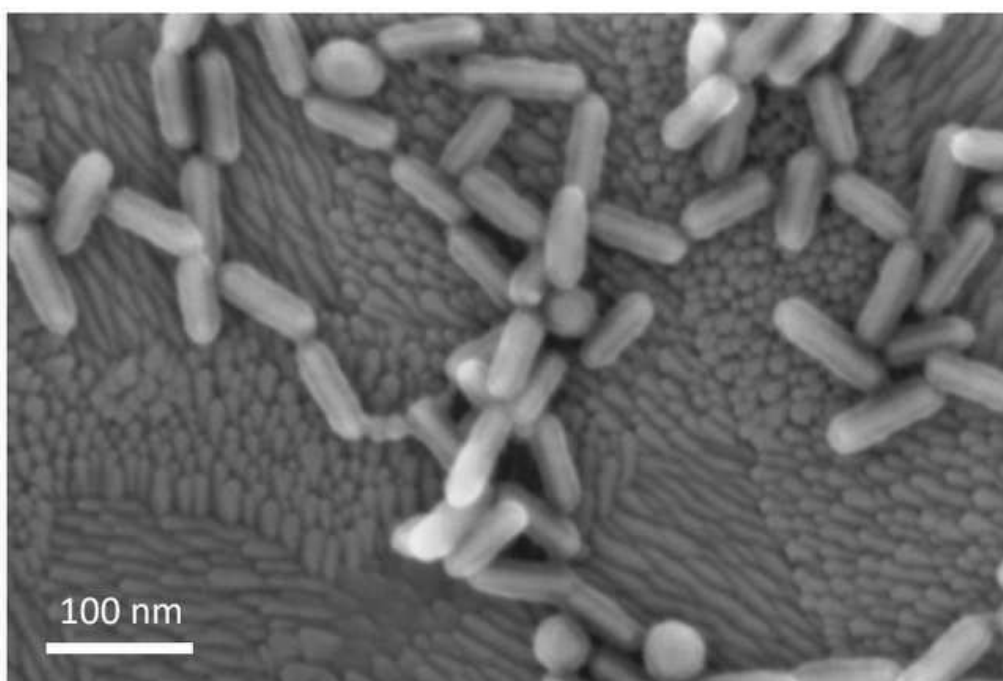


FIG. A.2. Images MEB des AuNR@SiO₂. Les dimensions moyennes sont de $12,2 \pm 1,3$ nm de diamètre et $73,0 \pm 8,3$ nm de longueur. La valeur moyenne de l'épaisseur de la couche de silice est de $8,7 \pm 1,3$ nm. Cette figure est issue de [158].

Annexe B

Préparation des échantillons

La préparation des échantillons a été réalisée par Sarra Mitiche. Elle suit le protocole suivant, schématisé sur la figure B.1 :

1. 1 mL de solution (AuNR et AuNR@SiO₂, respectivement) est mélangé à une sonde fluorescente spécifique au ROS : SOSG ou DHR. Le schéma du dispositif de préparation est donné sur la figure B.1 (a).
2. Ce mélange est ensuite introduit dans un flacon en verre recouvert d'un bouchon percé de deux trous.
3. Dans l'un des trous, un capillaire en verre à section carré (100 x 1 x 1 mm³) est introduit. La paroi du capillaire a une épaisseur de 0,2 mm. Quelques gouttes de la solution sont prélevées à l'aide du capillaire.
4. Ensuite, le capillaire est retiré du flacon afin que de l'air y rentre, permettant d'avoir une première goutte à l'intérieur du capillaire.
5. L'expérience est répétée deux fois afin de récolter trois gouttes de solution dans le capillaire. Néanmoins, c'est la goutte du milieu qui est utilisée. Les deux autres servent à limiter l'échange de gaz entre le milieu environnant extérieur et la goutte étudiée.
6. Pour finir, le capillaire est retiré du flacon et est bloqué aux deux extrémités par une pâte collante.

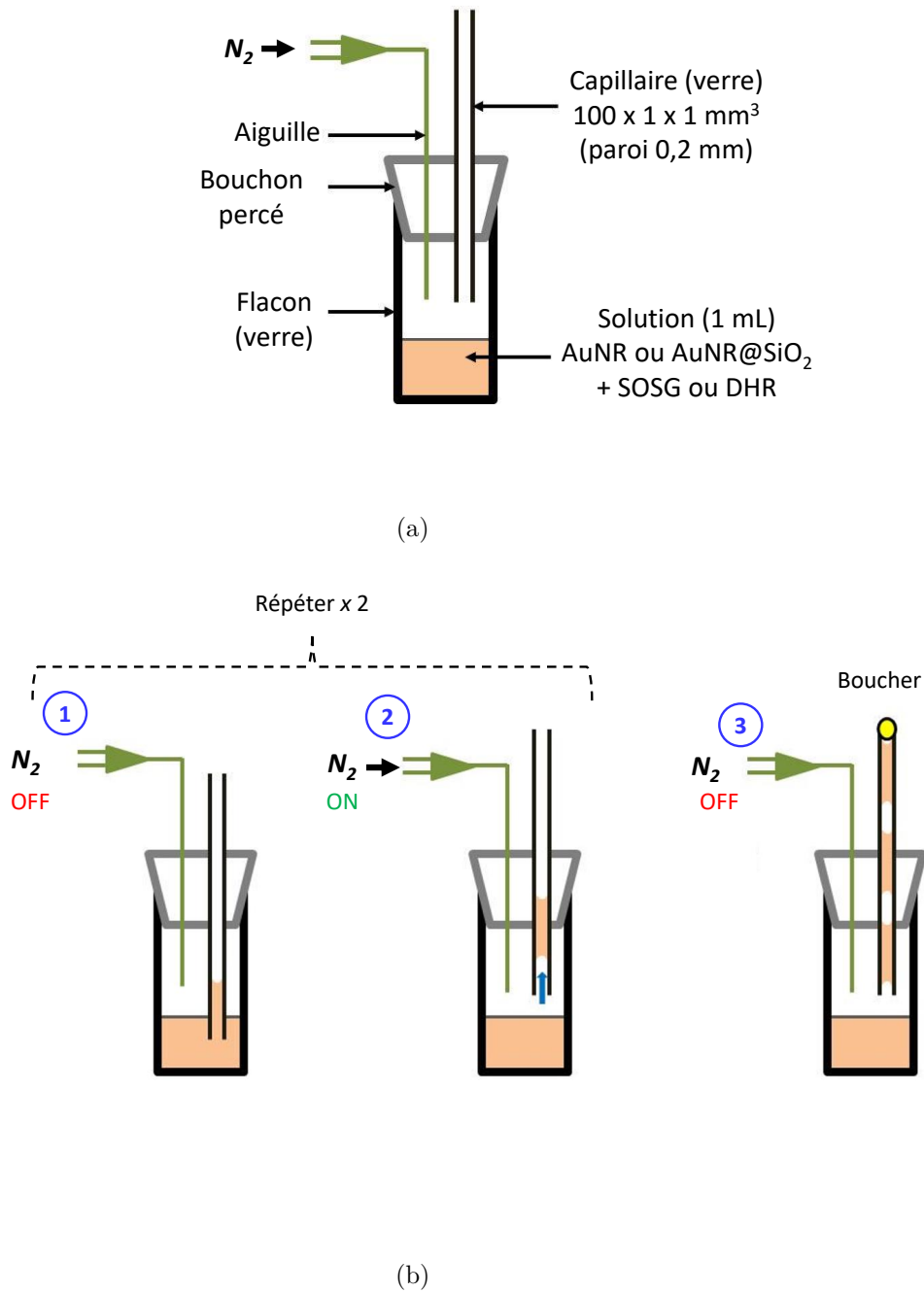


FIG. B.1. Représentation schématique de la procédure de préparation des échantillons d'AuNR et d'AuNR@SiO₂. En (a), le schéma du dispositif de préparation, en (b) le résumé du protocole de préparation du capillaire.

Annexe C

Mesures de fluorescence du SOSG et de la DHR dans une solution de AuNR@SiO₂ pour une épaisseur de silice de 5,0 nm, comparées au cas de AuNR sans silice

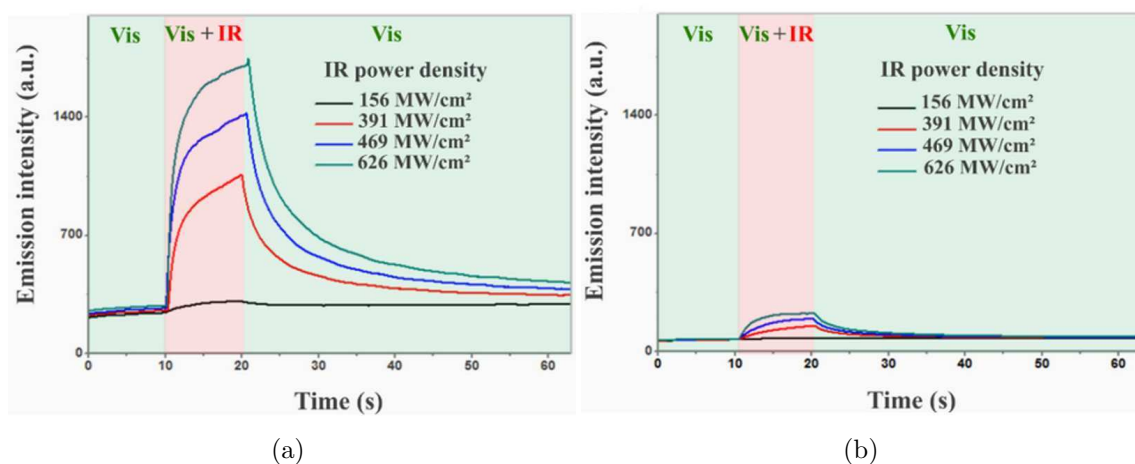


FIG. C.1. Intensité d'émission du SOSG avant, pendant et après l'excitation de la résonance longitudinale des AuNR (a) et des AuNR@SiO₂ (b) dans l'eau, par des impulsions laser à 1030 nm pour différentes intensités crêtes. Ces figures sont issues de [158].

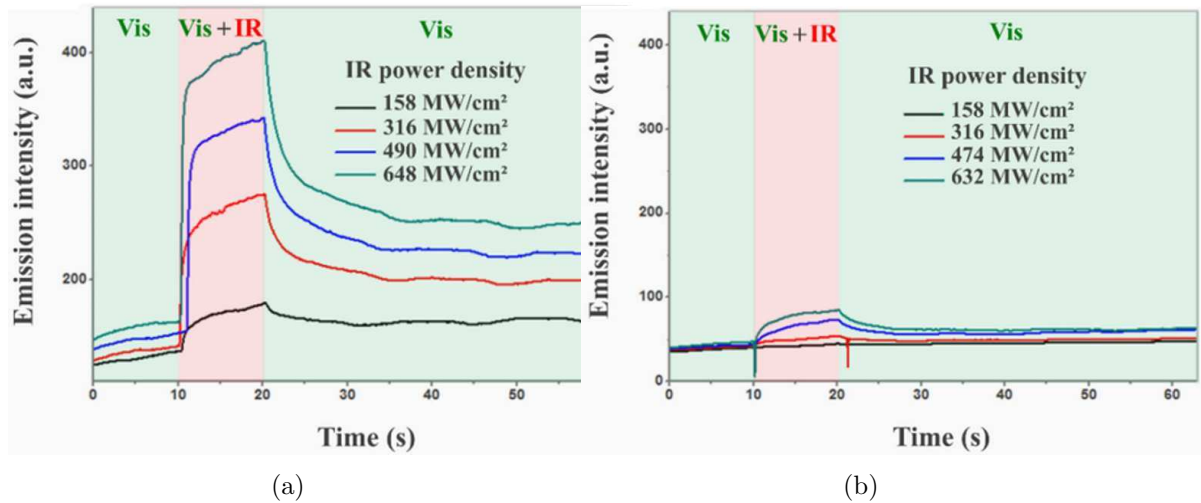


FIG. C.2. Intensité d'émission de la DHR avant, pendant et après l'excitation de la résonance longitudinale des AuNR (a) et des AuNR@SiO₂ (b) dans l'eau, par des impulsions laser à 1030 nm pour différentes intensités crêtes. Ces figures sont issues de [158].

Bibliographie

- [1] M. Verità and P. Santopadre, “Analysis of gold-colored ruby glass tesserae in roman church mosaics of the fourth to 12th centuries,” *Journal of Glass Studies*, pp. 11–24, 2010.
- [2] P. Colombari, “Secrets retrouvés du lustre abbasside,” *La Revue de la Céramique et du Verre*, no. 139, pp. 13–19, 2004.
- [3] B. Bonnemain, “L’usage thérapeutique de l’or: de l’or-cinabre aux nanoparticules,” *Revue d’Histoire de la Pharmacie*, vol. 100, no. 380, pp. 339–352, 2013.
- [4] W. L. Barnes, A. Dereux, and T. W. Ebbesen, “Surface plasmon subwavelength optics,” *Nature*, vol. 424, no. 6950, pp. 824–830, 2003.
- [5] T. J. Davis, D. E. Gómez, and A. Roberts, “Plasmonic circuits for manipulating optical information,” *Nanophotonics*, vol. 6, no. 3, pp. 543–559, 2017.
- [6] N. G. Khlebtsov and L. A. Dykman, “Optical properties and biomedical applications of plasmonic nanoparticles,” *Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer*, vol. 111, no. 1, pp. 1–35, 2010.
- [7] H. Liao, C. L. Nehl, and J. H. Hafner, “Biomedical applications of plasmon resonant metal nanoparticles,” 2006.
- [8] M. Kim, J.-H. Lee, and J.-M. Nam, “Plasmonic photothermal nanoparticles for biomedical applications,” *Advanced Science*, vol. 6, no. 17, p. 1900471, 2019.
- [9] S. Thota and D. C. Crans, *Metal nanoparticles: synthesis and applications in pharmaceutical sciences*. John Wiley & Sons, 2018.
- [10] V. M. Shalaev and S. Kawata, *Nanophotonics with surface plasmons*. Elsevier, 2006.
- [11] B. Palpant, “Photothermal properties of gold nanoparticles,” in *Gold nanoparticles for physics, chemistry and biology*, pp. 87–130, World Scientific, 2017.
- [12] A. M. Brown, R. Sundararaman, P. Narang, W. A. Goddard, and H. A. Atwater, “Ab initio phonon coupling and optical response of hot electrons in plasmonic metals,” *Phys. Rev. B*, vol. 94, p. 075120, Aug 2016.
- [13] T. Labouret, *Irradiation laser ultrabrève de nanobâtonnets d’or individuels en milieu aqueux : photo-génération de phénomènes d’intérêt biomédical*. Thèse de doctorat, Université Paris Saclay, Nov. 2016.
- [14] Y. Guillet, *Dynamique de la réponse optique non-linéaire ultra-rapide d’une assemblée de nanoparticules d’or*. Thèse de doctorat, Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2007.

- [15] T. Otomalo, *Ultrafast optical response of complex plasmonic nanoparticles*. Thèse de doctorat, Université Paris Saclay, 2019.
- [16] T. Stoll, *Ultrafast electronic, acoustic and thermal properties of metal nanoparticles and clusters*. Thèse de doctorat, Université Claude Bernard - Lyon I, Dec. 2014.
- [17] N. Ashcroft and N. Mermin, *Solid State Physics*. Philadelphia: Saunders College, 1976.
- [18] M. Suffczyński, “Optical properties of the noble metals,” *Physica Status Solidi (b)*, vol. 4, no. 1, pp. 3–29, 1964.
- [19] C.-Y. Tsai, C.-Y. Tsai, C.-H. Chen, T.-L. Sung, T.-Y. Wu, and F.-P. Shih, “Theoretical model for intravalley and intervalley free-carrier absorption in semiconductor lasers: beyond the classical Drude model,” *IEEE Journal of Quantum Electronics*, vol. 34, no. 3, pp. 552–559, 1998.
- [20] R. Gurzhi, “Mutual electron correlations in metal optics,” *Soviet Physcs. JETP*, vol. 8, no. 4, pp. 673–675, 1959.
- [21] M. Guerrisi, R. Rosei, and P. Winsemius, “Splitting of the interband absorption edge in Au,” *Physical Review B*, vol. 12, no. 2, p. 557, 1975.
- [22] T. Rangel, D. Kecik, P. Trevisanutto, G.-M. Rignanese, H. Van Swygenhoven, and V. Olivano, “Band structure of gold from many-body perturbation theory,” *Physical Review B*, vol. 86, no. 12, p. 125125, 2012.
- [23] M.-L. Thèye, “Investigation of the optical properties of Au by means of thin semitransparent films,” *Physical Review B*, vol. 2, no. 8, p. 3060, 1970.
- [24] E. D. Palik, *Handbook of optical constants of solids*, vol. 3. Academic Press, 1998.
- [25] P. B. Johnson and R.-W. Christy, “Optical constants of the noble metals,” *Physical review B*, vol. 6, no. 12, p. 4370, 1972.
- [26] L. Van Hove, “The occurrence of singularities in the elastic frequency distribution of a crystal,” *Physical Review.*, vol. 89, pp. 1189–1193, Mar 1953.
- [27] D. Rioux, S. Vallières, S. Besner, P. Muñoz, E. Mazur, and M. Meunier, “An analytic model for the dielectric function of Au, Ag, and their alloys,” *Advanced Optical Materials*, vol. 2, no. 2, pp. 176–182, 2014.
- [28] U. Hohenester and A. Trügler, “MNPBEM – A Matlab toolbox for the simulation of plasmonic nanoparticles,” *Computer Physics Communications*, vol. 183, no. 2, pp. 370–381, 2012.
- [29] I. Ros, T. Placido, V. Amendola, C. Marinzi, N. Manfredi, R. Comparelli, M. Striccoli, A. Agostiano, A. Abbotto, D. Pedron, *et al.*, “SERS properties of gold nanorods at resonance with molecular, transverse, and longitudinal plasmon excitations,” *Plasmonics*, vol. 9, no. 3, pp. 581–593, 2014.
- [30] M. Fang, X. Tan, Z. Liu, B. Hu, and X. Wang, “Recent progress on metal-enhanced photocatalysis: A review on the mechanism,” *Research*, vol. 2021, p. 9794329, 2021.
- [31] S. Mukherjee, F. Libisch, N. Large, O. Neumann, L. V. Brown, J. Cheng, J. B. Lassiter, E. A. Carter, P. Nordlander, and N. J. Halas, “Hot electrons do the impossible: plasmon-induced dissociation of h₂ on au,” *Nano letters*, vol. 13, no. 1, pp. 240–247, 2013.

- [32] I. Thomann, B. A. Pinaud, Z. Chen, B. M. Clemens, T. F. Jaramillo, and M. L. Brongersma, "Plasmon enhanced solar-to-fuel energy conversion," *Nano Letters*, vol. 11, no. 8, pp. 3440–3446, 2011.
- [33] H. Tang, C.-J. Chen, Z. Huang, J. Bright, G. Meng, R.-S. Liu, and N. Wu, "Plasmonic hot electrons for sensing, photodetection, and solar energy applications: A perspective," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 152, no. 22, p. 220901, 2020.
- [34] P. Grua, J. Morreeuw, H. Bercegol, G. Jonusauskas, and F. Vallée, "Electron kinetics and emission for metal nanoparticles exposed to intense laser pulses," *Physical Review B*, vol. 68, no. 3, p. 035424, 2003.
- [35] Z. Lin, L. V. Zhigilei, and V. Celli, "Electron-phonon coupling and electron heat capacity of metals under conditions of strong electron-phonon nonequilibrium," *Physical Review B*, vol. 77, no. 7, p. 075133, 2008.
- [36] G. Mie, "Beiträge zur Optik trüber Medien, speziell kolloidaler Metallösungen," *Annalen der Physik*, vol. 330, no. 3, pp. 377–445, 1908.
- [37] R. Gans, "Über die Form ultramikroskopischer Goldteilchen," *Annalen der Physik*, vol. 342, no. 5, pp. 881–900, 1912.
- [38] R. Gans, "Über die Form ultramikroskopischer Silberteilchen," *Annalen der Physik*, vol. 352, no. 10, pp. 270–284, 1915.
- [39] J. C. Maxwell-Garnett, "Colours in metal glasses and in metallic films," *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, A*, vol. 203, pp. 385–420, 1904.
- [40] T. Yamaguchi, S. Yoshida, and A. Kinbara, "Optical effect of the substrate on the anomalous absorption of aggregated silver films," *Thin Solid Films*, vol. 21, no. 1, pp. 173–187, 1974.
- [41] E. M. Purcell and C. R. Pennypacker, "Scattering and absorption of light by nonspherical dielectric grains," *The Astrophysical Journal*, vol. 186, pp. 705–714, 1973.
- [42] B. T. Draine and P. J. Flatau, "Discrete-dipole approximation for scattering calculations," *Josa A*, vol. 11, no. 4, pp. 1491–1499, 1994.
- [43] J.-W. Liaw, "Simulation of surface plasmon resonance of metallic nanoparticles by the boundary-element method," *JOSA A*, vol. 23, no. 1, pp. 108–116, 2006.
- [44] K. Yee, "Numerical solution of initial boundary value problems involving Maxwell's equations in isotropic media," *IEEE Transactions on Antennas and Propagation*, vol. 14, no. 3, pp. 302–307, 1966.
- [45] F. G. De Abajo and A. Howie, "Retarded field calculation of electron energy loss in inhomogeneous dielectrics," *Physical Review B*, vol. 65, no. 11, p. 115418, 2002.
- [46] A. Banstola, F. Emami, J.-H. Jeong, and S. Yook, "Current applications of gold nanoparticles for medical imaging and as treatment agents for managing pancreatic cancer," *Macromolecular Research*, vol. 26, no. 11, pp. 955–964, 2018.
- [47] J. B. Vines, J.-H. Yoon, N.-E. Ryu, D.-J. Lim, and H. Park, "Gold nanoparticles for photothermal cancer therapy," *Frontiers in Chemistry*, vol. 7, p. 167, 2019.

- [48] I. Fratoddi, I. Venditti, C. Cametti, and M. V. Russo, "How toxic are gold nanoparticles? The state-of-the-art," *Nano Research*, vol. 8, no. 6, pp. 1771–1799, 2015.
- [49] X.-D. Zhang, X. S. Di Wu, P.-X. Liu, N. Yang, B. Zhao, H. Zhang, Y.-M. Sun, L.-A. Zhang, and F.-Y. Fan, "Size-dependent in vivo toxicity of PEG-coated gold nanoparticles," *International Journal of Nanomedicine*, vol. 6, p. 2071, 2011.
- [50] M. Eghtedari, A. V. Liopo, J. A. Copland, A. A. Oraevsky, and M. Motamedi, "Engineering of hetero-functional gold nanorods for the in vivo molecular targeting of breast cancer cells," *Nano Letters*, vol. 9, no. 1, pp. 287–291, 2009.
- [51] B. Albertini, V. Mathieu, N. Iraci, M. Van Woensel, A. Schoubben, A. Donnadio, S. M. Greco, M. Ricci, A. Temperini, and P. Blasi, "Tumor targeting by peptide-decorated gold nanoparticles," *Molecular Pharmaceutics*, vol. 16, no. 6, pp. 2430–2444, 2019.
- [52] S. Raj, S. Khurana, R. Choudhari, K. K. Kesari, M. A. Kamal, N. Garg, J. Ruokolainen, B. C. Das, and D. Kumar, "Specific targeting cancer cells with nanoparticles and drug delivery in cancer therapy," *Seminars in Cancer Biology*, vol. 69, pp. 166–177, 2021.
- [53] S. D. Perrault, C. Walkey, T. Jennings, H. C. Fischer, and W. C. Chan, "Mediating tumor targeting efficiency of nanoparticles through design," *Nano Letters*, vol. 9, no. 5, pp. 1909–1915, 2009.
- [54] S. Wilhelm, A. J. Tavares, Q. Dai, S. Ohta, J. Audet, H. F. Dvorak, and W. C. Chan, "Analysis of nanoparticle delivery to tumours," *Nature Reviews Materials*, vol. 1, no. 5, pp. 1–12, 2016.
- [55] X. Wang, Y. Guillet, P. R. Selvakannan, H. Remita, and B. Palpant, "Broadband spectral signature of the ultrafast transient optical response of gold nanorods," *The Journal of Physical Chemistry C*, vol. 119, no. 13, pp. 7416–7427, 2015.
- [56] M. Khafaji, M. Zamani, M. Golizadeh, and O. Bavi, "Inorganic nanomaterials for chemo/photothermal therapy: a promising horizon on effective cancer treatment," *Biophysical Reviews*, vol. 11, pp. 335–352, 2019.
- [57] "Surface plasmon resonance (SPR)-and localized SPR (LSPR)-based virus sensing systems: Optical vibration of nano-and micro-metallic materials for the development of next-generation virus detection technology,"
- [58] M. G. Mokwena, C. A. Kruger, M.-T. Ivan, and A. Heidi, "A review of nanoparticle photosensitizer drug delivery uptake systems for photodynamic treatment of lung cancer," *Photo-diagnosis and photodynamic therapy*, vol. 22, pp. 147–154, 2018.
- [59] E. J. Hong, D. G. Choi, and M. S. Shim, "Targeted and effective photodynamic therapy for cancer using functionalized nanomaterials," *Acta Pharmaceutica Sinica B*, vol. 6, no. 4, pp. 297–307, 2016.
- [60] P. G. Calavia, G. Bruce, L. Pérez-García, and D. A. Russell, "Photosensitiser-gold nanoparticle conjugates for photodynamic therapy of cancer," *Photochemical & Photobiological Sciences*, vol. 17, no. 11, pp. 1534–1552, 2018.

- [61] D. C. Hone, P. I. Walker, R. Evans-Gowing, S. FitzGerald, A. Beeby, I. Chambrier, M. J. Cook, and D. A. Russell, "Generation of cytotoxic singlet oxygen via phthalocyanine-stabilized gold nanoparticles: A potential delivery vehicle for photodynamic therapy," *Langmuir*, vol. 18, no. 8, pp. 2985–2987, 2002.
- [62] É. Boulais, R. Lachaine, and M. Meunier, "Plasma mediated off-resonance plasmonic enhanced ultrafast laser-induced nanocavitation," *Nano Letters*, vol. 12, no. 9, pp. 4763–4769, 2012.
- [63] R. Lachaine, E. Boulais, and M. Meunier, "From thermo-to plasma-mediated ultrafast laser-induced plasmonic nanobubbles," *ACS Photonics*, vol. 1, no. 4, pp. 331–336, 2014.
- [64] A. Das and M. A. Talukder, "Theoretical analysis of bimetallic nanorod dimer biosensors for label-free molecule detection," *AIP Advances*, vol. 8, no. 2, p. 025302, 2018.
- [65] G. Sauer, G. Brehm, S. Schneider, H. Graener, G. Seifert, K. Nielsch, J. Choi, P. Göring, U. Gösele, and P. Miclea, "In situ surface-enhanced Raman spectroscopy of monodisperse silver nanowire arrays," *Journal of Applied Physics*, vol. 97, no. 2, p. 024308, 2005.
- [66] S. S. Acimovic, M. P. Kreuzer, M. U. González, and R. Quidant, "Plasmon near-field coupling in metal dimers as a step toward single-molecule sensing," *ACS Nano*, vol. 3, no. 5, pp. 1231–1237, 2009.
- [67] H.-Y. Lin, C.-H. Huang, C.-H. Chang, Y.-C. Lan, and H.-C. Chui, "Direct near-field optical imaging of plasmonic resonances in metal nanoparticle pairs," *Optics Express*, vol. 18, no. 1, pp. 165–172, 2010.
- [68] X. Hou, N. Djellali, and B. Palpant, "Absorption of ultrashort laser pulses by plasmonic nanoparticles: not necessarily what you might think," *ACS Photonics*, vol. 5, no. 9, pp. 3856–3863, 2018.
- [69] L. Keldysh, "Zh. É ksp. Teor. Fiz. 47, 1945 1964 Sov. Phys.," *JETP*, vol. 20, p. 1307, 1965.
- [70] A. Zheltikov, "Keldysh parameter, photoionization adiabaticity, and the tunneling time," *Physical Review A*, vol. 94, no. 4, p. 043412, 2016.
- [71] A. Merlen and F. Lagugne-Labarthe, "Imaging the optical near field in plasmonic nanostructures," *Applied Spectroscopy*, vol. 68, no. 12, pp. 1307–1326, 2014.
- [72] A. Ward and J. Pendry, "The theory of SNOM: A novel approach," *Journal of Modern Optics*, vol. 44, no. 9, pp. 1703–1714, 1997.
- [73] P. Bazylewski, S. Ezugwu, and G. Fanchini, "A review of three-dimensional scanning near-field optical microscopy (3D-SNOM) and its applications in nanoscale light management," *Applied Sciences*, vol. 7, no. 10, p. 973, 2017.
- [74] G. Wiederrecht, "Near-field optical imaging of noble metal nanoparticles," *The European Physical Journal-Applied Physics*, vol. 28, no. 1, pp. 3–18, 2004.
- [75] T. Coenen, B. J. Brenny, E. J. Vesseur, and A. Polman, "Cathodoluminescence microscopy: Optical imaging and spectroscopy with deep-subwavelength resolution," *MRS Bulletin*, vol. 40, no. 4, pp. 359–365, 2015.

- [76] A. C. Atre, B. J. Brenny, T. Coenen, A. García-Etxarri, A. Polman, and J. A. Dionne, “Nanoscale optical tomography with cathodoluminescence spectroscopy,” *Nature Nanotechnology*, vol. 10, no. 5, pp. 429–436, 2015.
- [77] P. Chaturvedi, K. H. Hsu, A. Kumar, K. H. Fung, J. C. Mabon, and N. X. Fang, “Imaging of plasmonic modes of silver nanoparticles using high-resolution cathodoluminescence spectroscopy,” *ACS Nano*, vol. 3, no. 10, pp. 2965–2974, 2009.
- [78] M. Dabrowski, Y. Dai, and H. Petek, “Ultrafast photoemission electron microscopy: imaging plasmons in space and time,” *Chemical Reviews*, vol. 120, no. 13, pp. 6247–6287, 2020.
- [79] K. Fukumoto, Y. Yamada, K. Onda, and S.-Y. Koshihara, “Direct imaging of electron recombination and transport on a semiconductor surface by femtosecond time-resolved photoemission electron microscopy,” *Applied Physics Letters*, vol. 104, no. 5, p. 053117, 2014.
- [80] A. Kubo, “Time-resolved photoemission electron microscopy,” in *Compendium of Surface and Interface Analysis*, pp. 741–748, Springer, 2018.
- [81] Q. Sun, S. Zu, and H. Misawa, “Ultrafast photoemission electron microscopy: Capability and potential in probing plasmonic nanostructures from multiple domains,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 153, no. 12, p. 120902, 2020.
- [82] M. Duval Malinsky, K. L. Kelly, G. C. Schatz, and R. P. Van Duyne, “Nanosphere lithography: effect of substrate on the localized surface plasmon resonance spectrum of silver nanoparticles,” *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 105, no. 12, pp. 2343–2350, 2001.
- [83] M. Rycenga, C. M. Cobley, J. Zeng, W. Li, C. H. Moran, Q. Zhang, D. Qin, and Y. Xia, “Controlling the synthesis and assembly of silver nanostructures for plasmonic applications,” *Chemical Reviews*, vol. 111, no. 6, pp. 3669–3712, 2011.
- [84] K. C. Vernon, A. M. Funston, C. Novo, D. E. Gómez, P. Mulvaney, and T. J. Davis, “Influence of particle- substrate interaction on localized plasmon resonances,” *Nano Letters*, vol. 10, no. 6, pp. 2080–2086, 2010.
- [85] S. Mitiche, *Plasmonique, un outil pour l’ingénierie du champ électromagnétique aux petites échelles: Manipulation du champ proche optique*. Thèse de doctorat, Université Paris Saclay, 2018.
- [86] Y. Ni, C. Kan, J. Xu, Y. Liu, H. Xu, and C. Wang, “Dependence of plasmon coupling on curved interfaces,” *Applied Optics.*, vol. 56, pp. 8240–8245, Oct 2017.
- [87] C. Tabor, R. Murali, M. Mahmoud, and M. A. El-Sayed, “On the use of plasmonic nanoparticle pairs as a plasmon ruler: the dependence of the near-field dipole plasmon coupling on nanoparticle size and shape,” *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 113, no. 10, pp. 1946–1953, 2009.
- [88] S. Sheikholeslami, Y.-w. Jun, P. K. Jain, and A. P. Alivisatos, “Coupling of optical resonances in a compositionally asymmetric plasmonic nanoparticle dimer,” *Nano Letters*, vol. 10, no. 7, pp. 2655–2660, 2010.
- [89] P. Nordlander, C. Oubre, E. Prodan, K. Li, and M. Stockman, “Plasmon hybridization in nanoparticle dimers,” *Nano Letters*, vol. 4, no. 5, pp. 899–903, 2004.

- [90] E. Prodan, C. Radloff, N. J. Halas, and P. Nordlander, “A hybridization model for the plasmon response of complex nanostructures,” *Science*, vol. 302, no. 5644, pp. 419–422, 2003.
- [91] P. K. Jain, S. Eustis, and M. A. El-Sayed, “Plasmon coupling in nanorod assemblies: optical absorption, discrete dipole approximation simulation, and exciton-coupling model,” *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 110, no. 37, pp. 18243–18253, 2006.
- [92] T. Labouret, *Irradiation laser ultrabrève de nanobâtonnets d’or individuels en milieu aqueux : photo-génération de phénomènes d’intérêt biomédical*. Thèse de doctorat, Université Paris Saclay, Nov. 2016.
- [93] A. Hatef and M. Meunier, “Plasma-mediated photothermal effects in ultrafast laser irradiation of gold nanoparticle dimers in water,” *Optics Express*, vol. 23, no. 3, pp. 1967–1980, 2015.
- [94] S. Kadkhodazadeh, T. Christensen, M. Beleggia, N. A. Mortensen, and J. B. Wagner, “The substrate effect in electron energy-loss spectroscopy of localized surface plasmons in gold and silver nanoparticles,” *ACS Photonics*, vol. 4, no. 2, pp. 251–261, 2017.
- [95] Y. Gu, L. Wang, P. Ren, J. Zhang, T. Zhang, O. J. Martin, and Q. Gong, “Surface-plasmon-induced modification on the spontaneous emission spectrum via subwavelength-confined anisotropic Purcell factor,” *Nano Letters*, vol. 12, no. 5, pp. 2488–2493, 2012.
- [96] M.-K. Kwon, J.-Y. Kim, B.-H. Kim, I.-K. Park, C.-Y. Cho, C. C. Byeon, and S.-J. Park, “Surface-plasmon-enhanced light-emitting diodes,” *Advanced Materials*, vol. 20, no. 7, pp. 1253–1257, 2008.
- [97] W. Zhang, M. Caldarola, X. Lu, B. Pradhan, and M. Orrit, “Single-molecule fluorescence enhancement of a near-infrared dye by gold nanorods using DNA transient binding,” *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 20, no. 31, pp. 20468–20475, 2018.
- [98] A. Santinom, M. A. da Silva, J. E. Villa, R. J. Poppi, I. O. Mazali, and D. P. dos Santos, “Surface-enhanced Raman scattering (SERS) as probe of plasmonic near-field resonances,” *Vibrational Spectroscopy*, vol. 99, pp. 34–43, 2018.
- [99] L. Douillard and F. Charra, “Photoemission electron microscopy, a tool for plasmonics,” *Journal of Electron Spectroscopy and Related Phenomena*, vol. 189, pp. 24–29, 2013.
- [100] H. Yu, Q. Sun, K. Ueno, T. Oshikiri, A. Kubo, Y. Matsuo, and H. Misawa, “Exploring coupled plasmonic nanostructures in the near field by photoemission electron microscopy,” *ACS Nano*, vol. 10, no. 11, pp. 10373–10381, 2016.
- [101] E. Brüche, “Electron microscope image with photo-electrons,” *Zeitschrift für Physik*, vol. 86, pp. 448–450, 1933.
- [102] X. Cheng and D. Keavney, “Studies of nanomagnetism using synchrotron-based x-ray photoemission electron microscopy (X-PEEM),” *Reports on Progress in Physics*, vol. 75, no. 2, p. 026501, 2012.
- [103] E. Bauer, *Surface microscopy with low energy electrons*, vol. 23. Springer, 2014.

- [104] R. Kumar, L. Binetti, T. H. Nguyen, L. S. Alwis, A. Agrawal, T. Sun, and K. T. Grattan, “Determination of the aspect-ratio distribution of gold nanorods in a colloidal solution using UV-visible absorption spectroscopy,” *Scientific Reports*, vol. 9, no. 1, pp. 1–10, 2019.
- [105] P. E. Ciddor, “Refractive index,” 2022.
- [106] P. Dombi, A. Hörl, P. Rácz, I. Márton, A. Trügler, J. R. Krenn, and U. Hohenester, “Ultrafast strong-field photoemission from plasmonic nanoparticles,” *Nano Letters*, vol. 13, no. 2, pp. 674–678, 2013.
- [107] S. Lal, N. K. Grady, G. P. Goodrich, and N. J. Halas, “Profiling the near field of a plasmonic nanoparticle with raman-based molecular rulers,” *Nano Letters*, vol. 6, no. 10, pp. 2338–2343, 2006.
- [108] S. Popruzhenko, “Keldysh theory of strong field ionization: history, applications, difficulties and perspectives,” *Journal of Physics B: Atomic, Molecular and Optical Physics*, vol. 47, no. 20, p. 204001, 2014.
- [109] T. Brabec and F. Krausz, “Intense few-cycle laser fields: Frontiers of nonlinear optics,” *Review of Modern Physics*, vol. 72, pp. 545–591, Apr 2000.
- [110] J. Shah, *Ultrafast spectroscopy of semiconductors and semiconductor nanostructures*, vol. 115. Springer Science & Business Media, 2013.
- [111] M. Lenzner, J. Krüger, S. Sartania, Z. Cheng, C. Spielmann, G. Mourou, W. Kautek, and F. Krausz, “Femtosecond optical breakdown in dielectrics,” *Physical Reviews Letters*, vol. 80, pp. 4076–4079, May 1998.
- [112] T. Apostolova and B. Obreshkov, “Femtosecond optical breakdown in silicon,” *Applied Surface Science*, vol. 572, p. 151354, 2022.
- [113] H. Qayyum, R. Ali, Z. Rehman, S. Ullah, B. Shafique, A. Dogar, A. Shah, and A. Qayyum, “Synthesis of silver and gold nanoparticles by pulsed laser ablation for nanoparticle enhanced laser-induced breakdown spectroscopy,” *Journal of Laser Applications*, vol. 31, no. 2, p. 022014, 2019.
- [114] R. Wang, Q. Zhang, D. Li, S. Xu, P. Cao, Y. Zhou, W. Cao, and P. Lu, “Identification of tunneling and multiphoton ionization in intermediate Keldysh parameter regime,” *Optics Express*, vol. 27, no. 5, pp. 6471–6482, 2019.
- [115] L. Minai, A. Zeidan, D. Yeheskely-Hayon, S. Yudovich, I. Kviatkovsky, and D. Yelin, “Experimental proof for the role of nonlinear photoionization in plasmonic phototherapy,” *Nano Letters*, vol. 16, no. 7, pp. 4601–4607, 2016.
- [116] M. Dell’Aglia, R. Alrifai, and A. De Giacomo, “Nanoparticle Enhanced Laser Induced Breakdown Spectroscopy (NELIBS), a first review,” *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*, vol. 148, pp. 105–112, 2018.
- [117] M. Reutzler, A. Li, and H. Petek, “Above-threshold multiphoton photoemission from noble metal surfaces,” *Physical Review B*, vol. 101, no. 7, p. 075409, 2020.
- [118] M. Protopapas, C. H. Keitel, and P. L. Knight, “Atomic physics with super-high intensity lasers,” *Reports on Progress in Physics*, vol. 60, no. 4, p. 389, 1997.

- [119] C. J. Joachain, N. J. Kylstra, and R. M. Potvliege, *Atoms in intense laser fields*. Cambridge University Press, 2012.
- [120] R. H. Fowler and L. Nordheim, “Electron emission in intense electric fields,” *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*, vol. 119, no. 781, pp. 173–181, 1928.
- [121] A. T. Quintanilha, *Reactive oxygen species in chemistry, biology, and medicine*. Springer, 1988.
- [122] G. Buonocore, S. Perrone, and M. L. Tataranno, “Oxygen toxicity: chemistry and biology of reactive oxygen species,” in *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, vol. 15, pp. 186–190, Elsevier, 2010.
- [123] A. El-Hussein, S. L. Manoto, S. Ombinda-Lemboumba, Z. A. Alrowaili, and P. Mthunzi-Kufa, “A review of chemotherapy and photodynamic therapy for lung cancer treatment,” *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, vol. 21, no. 2, pp. 149–161, 2021.
- [124] M. Champeau, S. Vignoud, L. Mortier, and S. Mordon, “Photodynamic therapy for skin cancer: How to enhance drug penetration?,” *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, vol. 197, p. 111544, 2019.
- [125] G. Terentyuk, E. Panfilova, V. Khanadeev, D. Chumakov, E. Genina, A. Bashkatov, V. Tuchin, A. Bucharskaya, G. Maslyakova, and N. Khlebtsov, “Gold nanorods with a hematoporphyrin-loaded silica shell for dual-modality photodynamic and photothermal treatment of tumors in vivo,” *Nano Research*, vol. 7, no. 3, pp. 325–337, 2014.
- [126] M. Lan, S. Zhao, W. Liu, C.-S. Lee, W. Zhang, and P. Wang, “Photosensitizers for photodynamic therapy,” *Advanced Healthcare Materials*, vol. 8, no. 13, p. 1900132, 2019.
- [127] J.-J. Hu, Q. Lei, and X.-Z. Zhang, “Recent advances in photonanomedicines for enhanced cancer photodynamic therapy,” *Progress in Materials Science*, vol. 114, p. 100685, 2020.
- [128] L. Ming, K. Cheng, Y. Chen, R. Yang, and D. Chen, “Enhancement of tumor lethality of ROS in photodynamic therapy,” *Cancer Medicine*, vol. 10, no. 1, pp. 257–268, 2021.
- [129] Á. Juarranz, P. Jaén, F. Sanz-Rodríguez, J. Cuevas, and S. González, “Photodynamic therapy of cancer. Basic principles and applications,” *Clinical and Translational Oncology*, vol. 10, no. 3, pp. 148–154, 2008.
- [130] A. M. Smith, M. C. Mancini, and S. Nie, “Second window for in vivo imaging,” *Nature Nanotechnology*, vol. 4, no. 11, pp. 710–711, 2009.
- [131] R. Vankayala, Y.-K. Huang, P. Kalluru, C.-S. Chiang, and K. C. Hwang, “First demonstration of gold nanorods-mediated photodynamic therapeutic destruction of tumors via near infra-red light activation,” *Small*, vol. 10, no. 8, pp. 1612–1622, 2014.
- [132] T. Labouret, J.-F. Audibert, R. B. Pansu, and B. Palpant, “Plasmon-assisted production of reactive oxygen species by single gold nanorods,” *Small*, vol. 11, no. 35, pp. 4475–4479, 2015.
- [133] E. Carrasco, J. C. Stockert, Á. Juarranz, and A. Blázquez-Castro, “Plasmonic Hot-Electron Reactive Oxygen Species Generation: Fundamentals for Redox Biology,” *Frontiers in Chemistry*, vol. 8, 2020.

- [134] J. Kuncewicz, J. M. Dąbrowski, A. Kyzioł, M. Brindell, P. Łabuz, O. Mazuryk, W. Macyk, and G. Stochel, "Perspectives of molecular and nanostructured systems with d- and f-block metals in photogeneration of reactive oxygen species for medical strategies," *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 398, p. 113012, 2019.
- [135] M. R. Younis, G. He, J. Qu, J. Lin, P. Huang, and X.-H. Xia, "Inorganic nanomaterials with intrinsic singlet oxygen generation for photodynamic therapy," *Advanced Science*, vol. 8, no. 21, p. 2102587, 2021.
- [136] L. Minai, D. Yeheskely-Hayon, and D. Yelin, "High levels of reactive oxygen species in gold nanoparticle-targeted cancer cells following femtosecond pulse irradiation," *Scientific Reports*, vol. 3, no. 1, pp. 1–7, 2013.
- [137] L. Gao, R. Liu, F. Gao, Y. Wang, X. Jiang, and X. Gao, "Plasmon-mediated generation of reactive oxygen species from near-infrared light excited gold nanocages for photodynamic therapy in vitro," *ACS Nano*, vol. 8, no. 7, pp. 7260–7271, 2014.
- [138] D. L. Dexter, "A theory of sensitized luminescence in solids," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 21, no. 5, pp. 836–850, 1953.
- [139] F. Anquez, I. E. Y. Belkoura, P. Suret, S. Randoux, and E. Courtade, "Cell death induced by direct laser activation of singlet oxygen at 1270 nm," *Laser Physics*, vol. 23, no. 2, p. 025601, 2012.
- [140] J. Guo, C. M. O'Driscoll, J. D. Holmes, and K. Rahme, "Bioconjugated gold nanoparticles enhance cellular uptake: A proof of concept study for siRNA delivery in prostate cancer cells," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 509, no. 1-2, pp. 16–27, 2016.
- [141] Y.-S. Chen, W. Frey, S. Kim, K. Homan, P. Kruizinga, K. Sokolov, and S. Emelianov, "Enhanced thermal stability of silica-coated gold nanorods for photoacoustic imaging and image-guided therapy," *Optics Express*, vol. 18, pp. 8867–8878, Apr 2010.
- [142] J. V. Jokerst, M. Thangaraj, P. J. Kempen, R. Sinclair, and S. S. Gambhir, "Photoacoustic imaging of mesenchymal stem cells in living mice via silica-coated gold nanorods," *ACS Nano*, vol. 6, no. 7, pp. 5920–5930, 2012.
- [143] G. P. Luke, A. Bashyam, K. A. Homan, S. Makhija, Y.-S. Chen, and S. Y. Emelianov, "Silica-coated gold nanoplates as stable photoacoustic contrast agents for sentinel lymph node imaging," *Nanotechnology*, vol. 24, no. 45, p. 455101, 2013.
- [144] P. P. Joshi, S. J. Yoon, Y.-S. Chen, S. Emelianov, and K. V. Sokolov, "Development and optimization of near-IR contrast agents for immune cell tracking," *Biomedical Optics Express*, vol. 4, no. 11, pp. 2609–2618, 2013.
- [145] S. Kim, Y.-s. Chen, G. P. Luke, and S. Y. Emelianov, "In-vivo ultrasound and photoacoustic image-guided photothermal cancer therapy using silica-coated gold nanorods," *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, vol. 61, no. 5, pp. 891–897, 2014.
- [146] V. T. Duong, A. D. Phan, N. T. Lien, D. T. Hue, D. Q. Hoa, D. T. Nga, T. H. Nhung, and N. A. Viet, "Near-infrared photothermal response of plasmonic gold-coated nanoparticles in tissues," *Physica Status Solidi (a)*, vol. 215, no. 5, p. 1700564, 2018.

- [147] A. S. Monem, N. Elbially, and N. Mohamed, "Mesoporous silica coated gold nanorods loaded doxorubicin for combined chemo-photothermal therapy," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 470, no. 1-2, pp. 1–7, 2014.
- [148] V. Pellas, D. Hu, Y. Mazouzi, Y. Mimoun, J. Blanchard, C. Guibert, M. Salmain, and S. Boujday, "Gold nanorods for LSPR biosensing: synthesis, coating by silica, and bioanalytical Applications," *Biosensors*, vol. 10, no. 10, p. 146, 2020.
- [149] Y. Zhao, F. Ye, T. B. Brismar, X. Li, R. He, R. Heuchel, R. El-Sayed, N. Feliu, W. Zheng, and S. Oerther, "Multimodal imaging of pancreatic ductal adenocarcinoma using multifunctional nanoparticles as contrast agents," *ACS Applied Materials & Interfaces*, vol. 12, no. 48, pp. 53665–53681, 2020.
- [150] M. Das, D. K. Yi, and S. S. A. An, "Analyses of protein corona on bare and silica-coated gold nanorods against four mammalian cells," *International Journal of Nanomedicine*, vol. 10, p. 1521, 2015.
- [151] J. Mosquera, I. García, M. Henriksen-Lacey, G. González-Rubio, and L. M. Liz-Marzán, "Reducing protein corona formation and enhancing colloidal stability of gold nanoparticles by capping with silica monolayers," *Chemistry of Materials*, vol. 31, no. 1, pp. 57–61, 2018.
- [152] X. Sun, Y. Jin, H. Wang, N. Feng, Z. Li, D. Liu, K. Ge, H. Liu, J. Zhang, and X. Yang, "A NIR-light activated nanoplatform for sensitizing triple negative breast cancer against therapeutic resistance to enhance the treatment effect," *Journal of Materials Chemistry B*, vol. 6, no. 43, pp. 6950–6956, 2018.
- [153] Z. Zhang, L. Wang, J. Wang, X. Jiang, X. Li, Z. Hu, Y. Ji, X. Wu, and C. Chen, "Mesoporous silica-coated gold nanorods as a light-mediated multifunctional theranostic platform for cancer treatment," *Advanced Materials*, vol. 24, no. 11, pp. 1418–1423, 2012.
- [154] J. Wang, W. Zhang, S. Li, D. Miao, G. Qian, and G. Su, "Engineering of porous silica coated gold nanorods by surface-protected etching and their applications in drug loading and combined cancer therapy," *Langmuir*, vol. 35, no. 44, pp. 14238–14247, 2019.
- [155] J. Liu, C. Detrembleur, M.-C. De Pauw-Gillet, S. Mornet, C. Jérôme, and E. Duguet, "Gold nanorods coated with mesoporous silica shell as drug delivery system for remote near infrared light-activated release and potential phototherapy," *Small*, vol. 11, no. 19, pp. 2323–2332, 2015.
- [156] Y. Wang, L. Wang, L. Guo, M. Yan, L. Feng, S. Dong, and J. Hao, "Photo-responsive magnetic mesoporous silica nanocomposites for magnetic targeted cancer therapy," *New Journal of Chemistry*, vol. 43, no. 12, pp. 4908–4918, 2019.
- [157] C. Li, K. Feng, N. Xie, W. Zhao, L. Ye, B. Chen, C.-H. Tung, and L.-Z. Wu, "Mesoporous silica-coated gold nanorods with designable anchor peptides for chemo-photothermal cancer therapy," *ACS Applied Nano Materials*, vol. 3, no. 6, pp. 5070–5078, 2020.
- [158] S. Mitiche, S. Gueffrache, S. Marguet, J.-F. Audibert, R. B. Pansu, and B. Palpant, "Coating gold nanorods with silica prevents the generation of reactive oxygen species under laser light irradiation for safe biomedical applications," *Journal of Materials Chemistry B*, vol. 10, no. 4, pp. 589–597, 2022.

- [159] X. Ye, C. Zheng, J. Chen, Y. Gao, and C. B. Murray, "Using binary surfactant mixtures to simultaneously improve the dimensional tunability and monodispersity in the seeded growth of gold nanorods," *Nano Letters*, vol. 13, no. 2, pp. 765–771, 2013. PMID: 23286198.
- [160] J. G. Mehtala, D. Y. Zemlyanov, J. P. Max, N. Kadasala, S. Zhao, and A. Wei, "Citrate-stabilized gold nanorods," *Langmuir*, vol. 30, no. 46, pp. 13727–13730, 2014. PMID: 25254292.
- [161] N. D. Burrows, W. Lin, J. G. Hinman, J. M. Dennison, A. M. Vartanian, N. S. Abadeer, E. M. Grzincic, L. M. Jacob, J. Li, and C. J. Murphy, "Surface chemistry of gold nanorods," *Langmuir*, vol. 32, no. 39, pp. 9905–9921, 2016.
- [162] C. Hanske, M. N. Sanz-Ortiz, and L. M. Liz-Marzán, "Silica-coated plasmonic metal nanoparticles in action," *Advanced Materials*, vol. 30, no. 27, p. 1707003, 2018.
- [163] A. F. Moreira, C. F. Rodrigues, C. A. Reis, E. C. Costa, and I. J. Correia, "Gold-core silica shell nanoparticles application in imaging and therapy: A review," *Microporous and Mesoporous Materials*, vol. 270, pp. 168–179, 2018.
- [164] N. Liu, B. S. Prall, and V. I. Klimov, "Hybrid gold/silica/nanocrystal-quantum-dot superstructures: synthesis and analysis of semiconductor-metal interactions," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 128, no. 48, pp. 15362–15363, 2006.
- [165] K. W. Shah, T. Sreethawong, S.-H. Liu, S.-Y. Zhang, L. S. Tan, and M.-Y. Han, "Aqueous route to facile, efficient and functional silica coating of metal nanoparticles at room temperature," *Nanoscale*, vol. 6, no. 19, pp. 11273–11281, 2014.
- [166] C. Flors, M. J. Fryer, J. Waring, B. Reeder, U. Bechtold, P. M. Mullineaux, S. Nonell, M. T. Wilson, and N. R. Baker, "Imaging the production of singlet oxygen in vivo using a new fluorescent sensor, singlet oxygen sensor green[®]," *Journal of Experimental Botany*, vol. 57, no. 8, pp. 1725–1734, 2006.
- [167] D. Costa, E. Fernandes, J. L. Santos, D. C. Pinto, A. Silva, and J. L. Lima, "New noncellular fluorescence microplate screening assay for scavenging activity against singlet oxygen," *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, vol. 387, no. 6, pp. 2071–2081, 2007.
- [168] M. Wrona, K. Patel, and P. Wardman, "Reactivity of 2, 7-dichlorodihydrofluorescein and dihydrorhodamine 123 and their oxidized forms toward carbonate, nitrogen dioxide, and hydroxyl radicals," *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 38, no. 2, pp. 262–270, 2005.
- [169] J. P. Crow, "Dichlorodihydrofluorescein and dihydrorhodamine 123 are sensitive indicators of peroxynitrite in vitro: implications for intracellular measurement of reactive nitrogen and oxygen species," *Nitric Oxide*, vol. 1, no. 2, pp. 145–157, 1997.
- [170] J. A. Royall and H. Ischiropoulos, "Evaluation of 2, 7-dichlorofluorescein and dihydrorhodamine 123 as fluorescent probes for intracellular H₂O₂ in cultured endothelial cells," *Archives of Biochemistry and Biophysics*, vol. 302, no. 2, pp. 348–355, 1993.
- [171] T. Labouret, *Irradiation laser ultrabrève de nanobâtonnets d'or individuels en milieu aqueux : photo-génération de phénomènes d'intérêt biomédical*. Thèse de doctorat, Université Paris Saclay, Nov. 2016.

- [172] S. Mitiche, J.-F. Audibert, S. Marguet, B. Palpant, and R. B. Pansu, "The effect of gold nanoparticle capping agents on $^1\text{O}_2$ detection by singlet oxygen sensor green," *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, vol. 410, p. 113170, 2021.
- [173] J. Li, S. K. Cushing, F. Meng, T. R. Senty, A. D. Bristow, and N. Wu, "Plasmon-induced resonance energy transfer for solar energy conversion," *Nature Photonics*, vol. 9, no. 9, pp. 601–607, 2015.
- [174] N. Takeyasu, K. Yamaguchi, R. Kagawa, T. Kaneta, F. Benz, M. Fujii, and J. J. Baumberg, "Blocking hot electron emission by SiO_2 coating plasmonic nanostructures," *The Journal of Physical Chemistry C*, vol. 121, no. 34, pp. 18795–18799, 2017.
- [175] C. Zhan, Z.-Y. Wang, X.-G. Zhang, X.-J. Chen, Y.-F. Huang, S. Hu, J.-F. Li, D.-Y. Wu, M. Moskovits, and Z.-Q. Tian, "Interfacial construction of plasmonic nanostructures for the utilization of the plasmon-excited electrons and holes," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 141, no. 20, pp. 8053–8057, 2019.
- [176] R. A. Davidson and T. Guo, "Average physical enhancement by nanomaterials under x-ray irradiation," *The Journal of Physical Chemistry C*, vol. 118, no. 51, pp. 30221–30228, 2014.
- [177] T. Labouret and B. Palpant, "Nonthermal model for ultrafast laser-induced plasma generation around a plasmonic nanorod," *Physical Review B*, vol. 94, no. 24, p. 245426, 2016.
- [178] U. Hohenester and A. Trügler, "MNPBEM—A Matlab toolbox for the simulation of plasmonic nanoparticles," *Computer Physics Communications*, vol. 183, no. 2, pp. 370–381, 2012.
- [179] J. Waxenegger, A. Trügler, and U. Hohenester, "Plasmonics simulations with the MNPBEM toolbox: Consideration of substrates and layer structures," *Comput. Phys. Commun.*, vol. 193, pp. 138–150, 2015.
- [180] D. Paria, C. Zhang, and I. Barman, "Towards rational design and optimization of near-field enhancement and spectral tunability of hybrid core-shell plasmonic nanopropes," *Scientific Reports*, vol. 9, no. 1, pp. 1–9, 2019.
- [181] A. B. Taylor and P. Zijlstra, "Single-molecule plasmon sensing: current status and future prospects," *ACS Sensors*, vol. 2, no. 8, pp. 1103–1122, 2017.
- [182] F. Medeghini, J. Pettine, S. M. Meyer, C. J. Murphy, and D. J. Nesbitt, "Regulating and directionally controlling electron emission from gold nanorods with silica coatings," *Nano Letters*, 2022.
- [183] S. Wendt, M. Frerichs, T. Wei, M. Chen, V. Kempter, and D. Goodman, "The interaction of water with silica thin films grown on $\text{mo}(1\ 1\ 2)$," *Surface Science*, vol. 565, no. 2-3, pp. 107–120, 2004.
- [184] X. Xiong, Y. Zhou, Y. Luo, X. Li, M. Bosman, L. K. Ang, P. Zhang, and L. Wu, "Plasmon-enhanced resonant photoemission using atomically thick dielectric coatings," *ACS nano*, vol. 14, no. 7, pp. 8806–8815, 2020.
- [185] R. A. Weinberg, "How cancer arises," *Scientific American*, vol. 275, no. 3, pp. 62–70, 1996.
- [186] J. Conde, G. Doria, and P. Baptista, "Noble metal nanoparticles applications in cancer," *Journal of Drug Delivery*, vol. 2012, 2012.

- [187] A. Sharma, A. K. Goyal, and G. Rath, "Recent advances in metal nanoparticles in cancer therapy," *Journal of Drug Targeting*, vol. 26, no. 8, pp. 617–632, 2018.
- [188] T. K. Sau and A. L. Rogach, *Complex-shaped metal nanoparticles: bottom-up syntheses and applications*. John Wiley & Sons, 2012.
- [189] D. L. Fedlheim and C. A. Foss, *Metal nanoparticles: synthesis, characterization, and applications*. CRC press, 2001.
- [190] R. M. Crooks, M. Zhao, L. Sun, V. Chechik, and L. K. Yeung, "Dendrimer-encapsulated metal nanoparticles: synthesis, characterization, and applications to catalysis," *Accounts of Chemical Research*, vol. 34, no. 3, pp. 181–190, 2001.
- [191] Y. Matsumura and H. Maeda, "A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumoritropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs," *Cancer Research*, vol. 46, no. 12 Part 1, pp. 6387–6392, 1986.
- [192] Y. Matsumura, M. Kimura, T. Yamamoto, and H. Maeda, "Involvement of the kinin-generating cascade in enhanced vascular permeability in tumor tissue," *Japanese Journal of Cancer Research*, vol. 79, no. 12, pp. 1327–1334, 1988.
- [193] Z. Xie, T. Fan, J. An, W. Choi, Y. Duo, Y. Ge, B. Zhang, G. Nie, N. Xie, T. Zheng, *et al.*, "Emerging combination strategies with phototherapy in cancer nanomedicine," *Chemical Society Reviews*, vol. 49, no. 22, pp. 8065–8087, 2020.
- [194] M. S. Oliveira, L. P. Mendes, and V. P. Torchilin, "Chapter 18 - Targeted delivery of anticancer drugs: new trends in lipid nanocarriers," in *Nanostructures for Cancer Therapy* (A. Ficai and A. M. Grumezescu, eds.), Micro and Nano Technologies, pp. 455–484, Elsevier, 2017.
- [195] R. R. Anderson and J. A. Parrish, "The optics of human skin," *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 77, no. 1, pp. 13–19, 1981.
- [196] J. Bolognia, J. Jorizzo, R. Rapini, J. Callen, T. Horn, A. Mancini, S. Salasche, J. Schaffer, T. Schwarz, G. Stingl, and M. Stone, *Dermatology 2nd edition*. Mosby Elsevier, 2008.
- [197] S. Pizzimenti, C. Toaldo, P. Pettazzoni, M. U. Dianzani, and G. Barrera, "The "two-faced" effects of reactive oxygen species and the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal in the hallmarks of cancer," *Cancers*, vol. 2, no. 2, pp. 338–363, 2010.
- [198] T. Finkel and N. J. Holbrook, "Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing," *Nature*, vol. 408, no. 6809, pp. 239–247, 2000.
- [199] K. Brieger, S. Schiavone, F. J. Miller, and K.-H. Krause, "Reactive oxygen species: from health to disease," *Swiss Medical Weekly*, vol. 142, p. w13659, 2012.
- [200] G. Barrera, S. Pizzimenti, and M. U. Dianzani, "Lipid peroxidation: control of cell proliferation, cell differentiation and cell death," *Molecular Aspects of Medicine*, vol. 29, no. 1-2, pp. 1–8, 2008.
- [201] M. Parola, G. Bellomo, G. Robino, G. Barrera, and M. U. Dianzani, "4-Hydroxynonenal as a biological signal: molecular basis and pathophysiological implications," *Antioxidants & redox signaling*, vol. 1, no. 3, pp. 255–284, 1999.

- [202] Z. Feng, W. Hu, and M.-S. Tang, "Trans-4-hydroxy-2-nonenal inhibits nucleotide excision repair in human cells: a possible mechanism for lipid peroxidation-induced carcinogenesis," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 101, no. 23, pp. 8598–8602, 2004.
- [203] K. Das and A. Roychoudhury, "Reactive oxygen species (ROS) and response of antioxidants as ROS-scavengers during environmental stress in plants," *Frontiers in Environmental Science*, vol. 2, p. 53, 2014.
- [204] A. Korn, S. Fearheller, and E. Filachoine, "Glutaraldehyde: Nature of the reagent," *Journal of Molecular Biology*, vol. 65, no. 3, pp. 525–529, 1972.
- [205] X. Ye, C. Zheng, J. Chen, Y. Gao, and C. B. Murray, "Using binary surfactant mixtures to simultaneously improve the dimensional tunability and monodispersity in the seeded growth of gold nanorods," *Nano Letters*, vol. 13, no. 2, pp. 765–771, 2013.
- [206] A. P. Sangnier, R. Aufaure, S. Cheong, L. Motte, B. Palpant, R. D. Tilley, E. Guenin, C. Wilhelm, and Y. Lalatonne, "Raspberry-like small multicore gold nanostructures for efficient photothermal conversion in the first and second near-infrared windows," *Chemical Communications*, vol. 55, no. 28, pp. 4055–4058, 2019.
- [207] G. Baffou and H. Rigneault, "Femtosecond-pulsed optical heating of gold nanoparticles," *Physical Review B*, vol. 84, no. 3, p. 035415, 2011.
- [208] M. G. Netea, L. A. Joosten, E. Latz, K. H. Mills, G. Natoli, H. G. Stunnenberg, L. A. O'Neill, and R. J. Xavier, "Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease," *Science*, vol. 352, no. 6284, p. aaf1098, 2016.
- [209] Z. Zhang, J. Wang, X. Nie, T. Wen, Y. Ji, X. Wu, Y. Zhao, and C. Chen, "Near infrared laser-induced targeted cancer therapy using thermoresponsive polymer encapsulated gold nanorods," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 136, no. 20, pp. 7317–7326, 2014.
- [210] T. Nunes, T. Pons, X. Hou, K. Van Do, B. Caron, M. Rigal, M. Di Benedetto, B. Palpant, C. Leboeuf, and A. Janin, "Pulsed-laser irradiation of multifunctional gold nanoshells to overcome trastuzumab resistance in HER2-overexpressing breast cancer," *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, vol. 38, no. 1, pp. 1–13, 2019.
- [211] L. T. Li, G. Jiang, Q. Chen, and J. N. Zheng, "Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer," *Molecular Medicine Reports*, vol. 11, no. 3, pp. 1566–1572, 2015.
- [212] C. Yang, J. Zhang, M. Ding, K. Xu, L. Li, L. Mao, and J. Zheng, "Ki67 targeted strategies for cancer therapy," *Clinical and Translational Oncology*, vol. 20, no. 5, pp. 570–575, 2018.
- [213] J. K. Kang, J. C. Kim, Y. Shin, S. M. Han, W. R. Won, J. Her, J. Y. Park, and K. T. Oh, "Principles and applications of nanomaterial-based hyperthermia in cancer therapy," *Archives of Pharmacal Research*, vol. 43, no. 1, pp. 46–57, 2020.
- [214] R. Milleron and S. Bratton, "'Heated' debates in apoptosis," *Cellular and Molecular Life Sciences*, vol. 64, no. 18, pp. 2329–2333, 2007.
- [215] P. Cherukuri, E. S. Glazer, and S. A. Curley, "Targeted hyperthermia using metal nanoparticles," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 62, no. 3, pp. 339–345, 2010.