



HAL
open science

Amélioration de la séparation magnéto-microfluidique des nanoparticules par adsorption moléculaire : de l'agrégation contrôlée vers les applications

Jordy Queiros Campos

► **To cite this version:**

Jordy Queiros Campos. Amélioration de la séparation magnéto-microfluidique des nanoparticules par adsorption moléculaire : de l'agrégation contrôlée vers les applications. Physique [physics]. Université Côte d'Azur, 2023. Français. NNT : 2023COAZ4026 . tel-04095033

HAL Id: tel-04095033

<https://theses.hal.science/tel-04095033>

Submitted on 11 May 2023

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.



$$\rho \left(\frac{\partial v}{\partial t} + v \cdot \nabla v \right) = -\nabla p + \nabla \cdot T + f$$

$$e^{i\pi} + 1 = 0$$

THÈSE DE DOCTORAT

AMÉLIORATION DE LA SÉPARATION MAGNÉTO-MICROFLUIDIQUE DES NANOPARTICULES PAR ADSORPTION MOLÉCULAIRE : DE L'AGRÉGATION CONTRÔLÉE VERS LES APPLICATIONS

Jordy QUEIROS CAMPOS

Institut de Physique de Nice

Présentée en vue de l'obtention du grade
de docteur en Physique d'Université Côte
d'Azur

Dirigée par : Pavel Kuzhir

Co-dirigée par : Guilhem Godeau

Soutenue le : 22 Mars 2023

Devant le jury, composé de :

Nora Dempsey,
Directrice de recherche, CNRS

Jose Manuel Garcia Fernandez,
Professeur, Université de Seville

Guilhem Godeau,
Maître de conférences, Université Côte d'Azur

Pavel Kuzhir,
Maître de conférences, Université Côte d'Azur

Philippe Barthélémy,
Professeur, Université de Bordeaux

Olivier Sandre,
Directeur de recherche, CNRS

AMÉLIORATION DE LA SÉPARATION MAGNÉTO-MICROFLUIDIQUE DES NANOPARTICULES PAR ADSORPTION MOLÉCULAIRE : DE L'AGRÉGATION CONTRÔLÉE VERS LES APPLICATIONS

JURY :

Président du jury

Nora Dempsey, *Directrice de recherche (HDR)*, Institut Néel, CNRS, Grenoble

Rapporteurs

Philippe Barthélémy, *Professeur (HDR)*, Laboratoire Acides nucléiques : Régulations naturelles et artificielles (ARNA), CNRS, Université de Bordeaux

Olivier Sandre, *Directeur de recherche (HDR)*, Laboratoire de Chimie des Polymères Organiques (LCPO), École Nationale Supérieure de Matériaux, d'Agroalimentaire et de Chimie (ENSMAC), CNRS, Université de Bordeaux

Examineurs

Jose Manuel Garcia Fernandez, *Professeur*, Instituto de Investigaciones Químicas (IIQ), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Universidad de Sevilla

Directeurs de thèse

Pavel Kuzhir, *Maître de Conférences (HDR)*, Institut de Physique de Nice (INPHYNI), CNRS, Université Côte d'Azur

Guilhem Godeau, *Maître de Conférences (HDR)*, Institut de Physique de Nice (INPHYNI), CNRS, Université Côte d'Azur

RÉSUMÉ

La manipulation microfluidique de nanoparticules magnétiques est un outil intelligent pour les différentes applications environnementales et biomédicales. Dans la plupart de ces applications, les nanoparticules magnétiques portent sur leur surface des molécules adsorbées (micropolluants ou biomolécules) qui doivent être soit délivrées à un site spécifique (délivrance contrôlée des médicaments, transfection de gènes), soit extraites du solvant (tests immunologiques, purification de protéines, purification de l'eau). Malheureusement, ces techniques ont une forte limitation liée à une faible efficacité de manipulation magnétique des nanoparticules à cause de leur mouvement brownien et de la faible efficacité de leur séparation du fluide suspendant (séparation magnétique) sous écoulement dans des circuits microfluidiques. Cependant, les molécules adsorbées sur la surface des nanoparticules peuvent réduire les interactions colloïdales répulsives entre nanoparticules et provoquer une faible agrégation de nanoparticules. Une telle agrégation en absence d'application d'un champ magnétique mène à une augmentation de la taille effective des nanoparticules (ou plutôt des agrégats primaires). Une fois le champ magnétique appliqué, la force magnétique exercée sur les agrégats primaires est fortement amplifiée par rapport au cas de nanoparticules individuelles non-agrégées. Dans ce cas, les molécules adsorbées remplissent non seulement leur fonction dans les applications visées, mais assurent également une amélioration importante de la manipulabilité des nanoparticules par les champs magnétiques, élargissant ainsi leur champ d'application.

Dans ce manuscrit, nous avons étudié l'effet de la quantité des molécules adsorbées sur l'efficacité de la manipulation et de la séparation magnétique des nanoparticules d'oxyde de fer (NOFs). Trois systèmes distincts ont été considérés : (i) l'adsorption d'un colorant cationique (bleu de méthylène) sur la surface de NOFs recouvertes par des ions citrate ; (ii) l'adsorption de la curcumine sur la surface des NOFs recouvertes de β -cyclodextrine pour la délivrance de médicaments contrôlée ; (iii) capture des antigènes sur la surface de NOFs fonctionnalisées par des anticorps (application aux tests immunologiques). Nous constatons des différences et des similitudes entre les comportements des trois systèmes physicochimiques. Les différences concernent les interactions colloïdales attractives entre les NOFs, tandis que les similitudes concernent les comportements généraux d'agrégation primaire, d'agrégation secondaire et de séparation magnétique. Pour tout système, un ajout d'une espèce chimique (citrate de sodium, curcumine) ou biochimique (antigènes) provoque inévitablement la croissance des agrégats primaires détectables par la diffusion dynamique de lumière (DLS). D'autre part, l'augmentation de la quantité d'espèces fixées à la surface et/ou du taux de greffage de la surface par les groupes fonctionnelles permet d'augmenter la taille des agrégats primaires et par conséquent d'intensifier considérablement l'agrégation secondaire et la séparation magnétique. En particulier l'efficacité de séparation magnétique respecte la loi d'échelle $\Lambda \propto Ma^{-1,57}$ en fonction du nombre de Mason Ma . Ces similitudes nous laissent espérer que les conclusions tirées pour les trois systèmes donnés peuvent être étendues sur d'autres systèmes physico-chimiques employant d'autres interactions colloïdales attractives entre les NOFs.

Mots-clés :

FLUIDES MAGNÉTIQUES – CHAMPS MAGNÉTIQUES – AGRÉGATION –
SÉPARATION MAGNÉTIQUE – FONCTIONNALISATION

ABSTRACT

The microfluidic manipulation of magnetic nanoparticles is a smart tool for different environmental and biomedical applications. In most of these applications, magnetic nanoparticles carry on their surface adsorbed molecules on their surface (micropollutants or biomolecules) which must be either delivered to a site specific (controlled drug delivery, gene transfection), either extracted from the solvent (immunological tests, protein purification, purifying water). Unfortunately, these techniques have a strong limitation related to a low efficiency of magnetic manipulation of the nanoparticles due to their Brownian motion and the low efficiency of their separation from the suspending fluid (magnetic separation) underflow in microfluidic circuits. However, the molecules adsorbed on the surface of the nanoparticles can reduce the repulsive colloidal interactions between nanoparticles and cause a low aggregation of nanoparticles. Such aggregation in the absence of an applied magnetic field leads to an increase in the effective size nanoparticles (or rather primary aggregates). Once the magnetic field is applied, the magnetic force exerted on the primary aggregates will be greatly amplified compared to the case of individual nanoparticles non-aggregated. In this case, the adsorbed molecules not only perform their function in the intended applications but also ensure a significant improvement in the handling of nanoparticles by magnetic fields, thus broadening their field of application.

In this manuscript, we studied the effect of the quantity of adsorbed molecules on the efficiency of magnetic manipulation and separation of iron oxide nanoparticles (IONPs). Three distinct systems will be considered : (i) adsorption of a cationic dye (methylene blue) on the surface of IONPs coated with citrate ions ; (ii) adsorption curcumin on the surface of IONPs coated with β -cyclodextrin for the controlled delivery of drugs ; (iii) capture of antigens on the surface of IONPs functionalized by antibodies (application to immunoassay). We notice differences and similarities between the behaviours of the three physicochemical systems. The differences are related to the attractive colloidal interactions between the IONPs, while similarities are related to general primary and secondary aggregation behaviours and magnetic separation. For all systems, an addition of a chemical species (sodium citrate, curcumin) or biochemical (antigens) causes inevitably the growth of primary aggregates detectable by the dynamic diffusion of light (DLS). On the other hand, the increasing quantity of species attached to the surface and/or the increasing grafting density of the surface by the functional groups makes it possible to increase the size of the primary aggregates and consequently to considerably intensify the secondary aggregation and magnetic separation. The magnetic separation efficiency respects the scaling law $\Lambda \propto Ma^{-1,57}$ as a function of the Mason number Ma . These similarities suggest that the conclusions drawn for the three given systems can be extended to other physico-chemical systems employing other attractive colloidal interactions between IONPs.

Key-words :

MAGNETIC FLUIDS – MAGNETIC FIELDS – AGGREGATION – MAGNETIC SEPARATION – FUNCTIONALIZATION

REMERCIEMENTS

On dit souvent que l'on souhaite garder le meilleur pour la fin, mais je vais déroger à la règle pour une fois. Guilhem Godeau et Pavel Kuzhir : je n'aurais pu rêver meilleurs directeurs de thèse que vous. Directeurs, un bien petit mot tant notre relation est importante à mes yeux. Lors de ces années de « travail acharné » j'ai tellement appris à vos côtés. Humainement, je pense que notre addiction au café, les discussions qui n'en finissent plus tant nous pouvons avoir la parlotte pour tous et surtout pour rien, votre écoute, votre compréhension ont créé un lien bien au-dessus de ce qu'on appelle la relation directeurs - doctorant. Scientifiquement, car il faut croire que le travail compte un minimum dans une thèse, je pense que c'est votre différence dans l'approche des différents sujets qui a permis que tout se passe à merveille pour moi. Guilhem, le nombre de tests qu'on a pu effectuer, la patience que tu as dû avoir pour que je puisse faire une « chimie convenable » et surtout la confiance que tu m'as donné dans les projets qu'on a pu traiter ensemble font de toi le « grand homme » que tu es (Élémentaire S.H). Pavel, tout a commencé par un fameux stage lors de mon master, puis nous voilà 5 ans plus tard : moi sur le point de soutenir une thèse et toi qui m'encadres toujours et encore. Je pense que je n'ai jamais vu une personne aussi forte et pointilleuse dans son travail, ta capacité à tout gérer et à toujours en demander plus m'épate encore aujourd'hui. Vous m'avez tout appris, j'espère pouvoir vous le rendre un jour.

Un grand merci aux rapporteurs ainsi qu'aux membres du jury de thèse d'avoir accepté de critiquer mon manuscrit de thèse.

C'est le moment de passer au remerciement des personnes qui ont dû supporter ma bêtise, mes blagues, mes histoires. « J'ai un peu du mal à imaginer la vie sans mes proches, quand je dis un peu de mal en fait, je ne l'imagine pas du tout. Avec eux, on ne craint pas le silence, on n'a rien à se prouver, c'est une sorte d'équipe sans remplaçant, sans capitaine. Dans cette équipe, tu ris, tu râles, tu progresses, tu veux rester. Ceux qui te connaissent, te révèlent, te soutiennent et te protègent. Ceux qui te parlent la bouche fermée parce que le cœur s'en mêle. Si jamais je devais tout perdre, si la roue faisait demi-tour. Je n'aurais besoin que de leur présence pour que la vie reste facile. »(G.C.M.L) et dans cette équipe, il y a : Les Guillaumes, comme vous l'avez remarqué, vous avez le même prénom, je pense qu'in-

consciemment mon cerveau a fait exprès histoire de ne pas différencier mes deux meilleurs amis. Guillaume Foucart alias Bibi, merci pour tous les week-ends où on a pu discuter de nos travaux respectifs et surtout pour ces années de rire, de connerie, de doute (chat noir) et surtout de plaisir. Guillaume Gimbinini que dire tant nous sommes pareils, l'un fini les phrases de l'autre, répondre mot pour mot en harmonie est devenue fatigant et provoque des fous rire inarrêtables. On dit que si une amitié dure plus de 7 ans elle est censée durer toute une vie. . . Bon courage à vous deux.

Michel Orsi, « il bel ragazzo italiano », cette joie de vivre, ce sourire toujours présent sur ton visage définissent pleinement le surnom que je t'ai donné. Un bonheur d'avoir pu partager tous ces moments avec toi en particulier quelques préparations en chimie très intéressantes. Christophe D'Angelo, bien que tu sois de moins en moins chevelu (j'ai attendu 1 heure avant d'écrire ça.), merci d'être toujours le premier à rire de tout et n'importe quoi, merci pour ta disponibilité et ton envie de partage, mais surtout d'avoir été mon mentor en politique (même si on n'est toujours pas d'accord). Lorenzo Betti, compagnon d'étude puis de thèse, merci pour ton aide sur les traitements d'image ! Et le plus important pour toutes les références cinématographiques que tu as pu faire. Thibaut Robine et Julie Lagouarde, je vous regroupe, car vous avez un point commun que vous reconnaîtrez, toujours joviales et très drôle. (je pense que ça va de pair avec le point commun.) Marjorie Grandvillain, toujours un plaisir de discuter sur des sujets qui ne me préoccupent pas du tout alors que ça semble essentiel pour toi. Enzo D'Ambrosio et Duncan Gilbert, deux anciens doctorants, devenus docteur au début de ma thèse, on aurait pu partager plus de moment si vous étiez juste nés deux ans plus tard. Et enfin Amandine Lechantre et Antoine Monier, deux postdocs juste géniaux : une « Belge » prête à tout pour avoir un peu de citron, et un « BoBo Parisien » surnommé Antho toujours prêt à rire et à partager de bons moments autour de n'importe quel événement.

Vous avez tous été là pour partager ces moments ensemble, que j'ose espérer vous avez également appréciés et que l'on reproduira à coup sûr. Merci pour tout. Je tiens également à remercier Greta « la bella ragazza italiana » ainsi que Cécile « la Bobo Parisienne » pour les moments qu'on a pu partager.

Je souhaite maintenant remercier les membres de l'équipe où j'ai été accueillie depuis bientôt 5 ans maintenant ! Le fameux 6ème de l'INPHYNI, merci à l'équipe magnétorhéologie et nanomatériaux (Alves Marins Jessica, Ben Tahar Yassine, Baran Sumeyra-Seniha, Bossis Georges, Ciffréo Alain, Hurel Charlotte, Li Xin, Lomenech Claire, Mei Zhenying et Meloussi Mounir) pour toutes ces discussions/échanges/manip ! Ainsi que tous les stagiaires que j'ai pu côtoyer Hugo, Serigne, Sanatou.

Merci aux Dr. Agnès Bee et Dr. Delphine Talbot d'avoir collaboré avec mon équipe. Merci à Christophe Raufaste et Gaelle Creff d'avoir accepté de me suivre pour mon comité de suivi de thèse pendant ces 3 années. Je souhaiterais remercier Cyrille Donges, le professeur qui m'a donné l'amour de la physique et qui a su transmettre la flemme de ses yeux en étincelle dans les miens.

Merci à Yaroslava Ismaylov ainsi que Cyrille Claudet pour leur implication dans la création de canaux microfluidique. Merci à Sandra Bosio, pour ton professionnalisme dans le travail fourni ainsi que pour toutes les discussions pour trouver des solutions au problème rencontré.

Je tiens à remercier Gregory Verger-Dubois qui m'a donné l'opportunité de faire ma thèse en collaboration avec l'entreprise Axlepios-Biomédical et enfin remercier mon camarade de cellule, mon « pseudo-chef » Maxime Raboisson-Michel, d'abord en stage, tu as poussé pour que je te rejoigne en thèse et puis en thèse maintenant, je pense que nous avons des souvenirs, des fous-rires, des discussions, des problèmes de manip qui ne pourront jamais s'effacer et je dirais : encore heureux.

Merci à toutes les personnes de l'Institut de Physique de Nice que j'ai pu croiser/côtoyer durant ces 3 années, ainsi qu'à son directeur Guillaume Huyet.

Finalmente, quero agradecer a minha família. A minha mãe, minha irmã e ao meu pai. Sempre me disseram para fazer o que eu queria e gostava, e hoje sou doutor! Sem o vosso apoio e incentivo, nada disto teria sido possível. Obrigado, amo-vos.

*One Day You'll Leave This World Behind
So, Live A Life You Will Remember*

TABLE DES MATIÈRES

I	INTRODUCTION GÉNÉRALE	3
II	ÉTAT DE L'ART. OBJECTIFS DE LA THÈSE	9
II.1	Nanoparticules d'oxyde de fer et leur dispersions colloïdales	10
II.1.1	Structure atomique	10
II.1.2	Synthèse de nanoparticules	11
II.1.3	Colloïdes magnétiques	14
II.2	Application de nanoparticules d'oxydes de fer fonctionnalisées	17
II.2.1	Applications liées au guidage de nanoparticules	17
II.2.2	Applications liées à la séparation magnétique	19
II.2.3	Applications liées au mouvement angulaire des agrégats magnétiques	21
II.2.4	Chimie « clic » comme méthode de fonctionnalisation commune à plusieurs applications	22
II.3	Limitations physiques et concept d'amplification de manipulabilité de nanoparticules magnétiques	25
II.4	Phénomènes physiques derrière le concept de manipulabilité amplifiée	30
II.4.1	Agrégation colloïdale	30
II.4.2	Autoassemblage sous champ magnétique	32
II.4.3	Magnétophorèse coopérative	34
II.4.4	Séparation magnétique en présence d'autoassemblage induit par le champ	36
II.4.5	Dynamique des agrégats magnétiques sous champs alternatifs	38
II.5	Objectifs de thèse. Description brève des systèmes étudiés	39
II.5.1	Objectifs de thèse	39
II.5.2	Adsorption du bleu de méthylène sur les nanoparticules citratées	40
II.5.3	Capture de curcumine par les nanoparticules recouvertes par du β -cyclodextrine	42
II.5.4	Formation du complexe antigène-anticorps sur la surface des nanoparticules	44

III MATÉRIAUX ET MÉTHODES	49
III.1 Synthèse de Nanoparticules d'oxyde de fer	50
III.2 Fonctionnalisation	51
III.2.1 Fonctionnalisation avec citrate de sodium	51
III.2.2 Fonctionnalisation avec β -cyclodextrine	52
III.2.3 Fonctionnalisation avec des anticorps	54
III.3 Méthodes de caractérisation de NOFs « nues » et fonctionnalisées	58
III.3.1 Caractérisations morphologiques et magnétiques	58
III.3.2 Charge électrique de la surface	60
III.3.3 Recouvrement de la surface par les groupes fonctionnels	64
III.4 Expériences d'adsorption / agrégation primaire	65
III.4.1 Adsorption du bleu de méthylène	65
III.4.2 Adsorption de curcumine	67
III.4.3 Capture des antigènes	69
III.4.4 Agrégation primaire via diffusion dynamique de la lumière	70
III.5 Expériences sur les comportements des NOFs sous champ magnétique	72
III.5.1 Cinétique d'agrégation secondaire en champ permanent	73
III.5.2 Cinétique d'agrégation secondaire en champ tournant	74
III.5.3 Séparation magnéto-microfluidique	75
III.5.4 Fabrication de canaux microfluidiques	76
III.5.5 Traitement d'image	78
IV ADSORPTION DE BLEU DE MÉTHYLÈNE SUR DES NANOPARTICULES CITRATÉES	83
IV.1 Caractérisation des NOFs/ferrofluides	84
IV.2 Équilibre d'adsorption du BM	89
IV.3 Agrégation primaire	91
IV.3.1 Taille des agrégats via DLS	92
IV.3.2 Charge de surface	94
IV.3.3 Condensation et échange de contre-ions à la surface	96
IV.3.4 Organisation spatiale des molécules de BM à la surface des NOFs	102
IV.3.5 Mécanismes possibles de l'agrégation primaire	105
IV.4 Agrégation secondaire (induite par le champ)	107
IV.4.1 Seuil d'agrégation. Diagramme de phase	107
IV.4.2 Cinétique d'agrégation secondaire	110
IV.4.3 Prédiction de l'évolution de taille des agrégats secondaires	115
IV.5 Séparation magnétique	120
IV.5.1 Résultats d'observation et cinétique de séparation	120
IV.5.2 Efficacité de capture : détermination expérimentale	124

IV.5.3	Efficacité de capture : loi d'échelle théorique	125
IV.6	Conclusion	129
V	ENCAPSULATION DE CUCURMINE À LA SURFACE DES NANOPARTICULES RECOUVERTES DE β -CYCLODEXTRINE	135
V.1	Caractérisation des NOFs/ferrofluides	136
V.1.1	NOFs fonctionnalisées vs NOFs « nues »	136
V.1.2	Ferrofluides FF- β CD vs FFA	142
V.2	Agrégation primaire des NOFs comme conséquence de l'adsorption de CUR	145
V.2.1	Taille hydrodynamique des agrégats primaires	145
V.2.2	Étude par fluorescence de l'interaction entre la CUR et les NOFs recouvertes par β CD	147
V.2.3	Cinétique et équilibre d'adsorption de CUR	150
V.2.4	Modèle de complexation et comparaison théorie-expériences	154
V.3	Agrégation secondaire	156
V.4	Séparation magnétique	162
V.5	Conclusion	167
VI	CAPTURE DES ANTIGÈNES À LA SURFACE DES NANOPARTICULES RECOUVERTES PAR ANTICORPS : ÉTUDE PRÉLIMINAIRE	173
VI.1	Caractérisation des NOFs/ferrofluides	174
VI.1.1	NOFs fonctionnalisées vs NOFs « nues »	174
VI.1.2	Ferrofluides FF-PEG-AC vs FFA	179
VI.2	Agrégation primaire en présence des antigènes	181
VI.3	Agrégation secondaire dans un champ magnétique permanent et tournant	186
VI.3.1	Résultats d'observation en champ permanent	186
VI.3.2	Résultats d'observation en champ tournant	189
VI.3.3	Modèle de la cinétique d'agrégation en champ tournant et temps caractéristique.	193
VI.4	Séparation magnétique	194
VI.5	Conclusion	199
VII	CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES	203
	Bibliographie	207

LISTE DES FIGURES

Figure II.1	Relargage contrôlé d'un médicament par liposome magnétique.	18
Figure II.2	Cycloadditions 1,3-dipolaires entre les azotures et les alcynes terminaux. . .	24
Figure II.3	Concept d'amplification de la manipulabilité des nanoparticules par adsorption moléculaire.	29
Figure II.4	Schéma du système expérimental utilisé pour la filtration de particules à travers un réseau de micropiliers dans un canal microfluidique (a). Les images (b)-(d) montre l'accumulation des particules autour des piliers pour un champ magnétique constant $H = 6\text{kA/m}$ avec une vitesse de filtration constante. L'image (b) correspond au temps $t = 0$ en l'absence de particules magnétiques [adapté de KUZHIR et al. (2017)].	36
Figure II.5	Structure moléculaire du bleu de méthylène en deux dimensions (a) ou trois dimensions selon IMAMURA et al. (2002) (b). Le schéma (c) montre la formation des agrégats de type H du BM par interactions $\pi - \pi$ [adapté de OVCHINNIKOV et al. (2016)]. Structure moléculaire d'un ion de citrate (d). Mécanisme possible d'agrégation primaire des NOFs recouvertes de citrate (e). L'ajout de BM à la solution de nanoparticules devrait favoriser l'agrégation (e).	41
Figure II.6	(a) Structure moléculaire de la curcumine. (b) Structure moléculaire de la β -cyclodextrine. (c) Mécanisme possible d'agrégation primaire des NOFs recouvertes de β CD par la formation du complexe d'inclusion 2 : 1 β CD :CUR. L'ajout de CUR à la solution de nanoparticules devrait favoriser à la fois les complexes d'inclusion 1 : 1 et 2 : 1 β CD :CUR sur la surface des NOFs . . .	43
Figure II.7	Schéma d'un anticorps, en orange les chaînes lourdes avec les parties variables V et parties constantes C, en bleu les chaînes légères avec les parties variables V et parties constantes C	44
Figure II.8	Mécanisme possible de la liaison entre un AC et un AG	45
Figure III.1	Schéma général de synthèse de polymères PAA- β CD (a) : i) Propargylamine, EDCI, DMAP et NHS, température ambiante, eau, 1 jour. ii) β CD mono- N_3 , CuSO_4 , ascorbate de sodium, 70 °C, eau/éthanol (50/50), pendant la nuit . . .	53
Figure III.2	Structure moléculaire du Fmoc-NH-PEG-NH ₂ (a). Structure moléculaire du PEG-OMe (b). Schéma général pour la synthèse du polymère PAA-PEG avec des anticorps greffés : i) EDCI, DMAP et NHS, PEGs température ambiante, eau, 1 jour. ii) déprotection du PEG-Fmoc. iii) précipitation sur les NOFs. iv) greffage anticorps (c).	55

Figure III.3	Diagramme de solubilité de CUR dans un mélange eau-éthanol à deux températures différentes. La zone en-dessous des courbes correspond à la solubilité de la CUR, la zone au-dessus des courbes à l'insolubilité. Le diagramme a été simulé à partir des données expérimentales de SHEN et al. (2019) sur la solubilité molaire.	68
Figure III.4	Croquis de la configuration expérimentale avec deux types de canaux microfluidiques (représentés à échelle élargie) : sans micropilier utilisé pour l'agrégation induite par le champ lorsque des agrégats en forme d'aiguille sont visualisés (a), avec un micropilier utilisé pour la séparation magnétique lorsque les agrégats induits par le champ s'accumulent autour du micropilier magnétisé et sont séparés du liquide suspendant sous écoulement (b). Photo du système expérimental (c).	73
Figure III.5	Croquis de la configuration expérimentale pour l'étude d'agrégation dans le champ magnétique tournant avec un canal microfluidique représentés à échelle élargie (a). Photo du système expérimental (b).	75
Figure III.6	Détail du protocole pour la mesure de la longueur d'agrégat.	79
Figure III.7	Détail du protocole pour la mesure de la surface de dépôt.	80
Figure IV.1	Images de microscopie électronique à transmission (MET) d'échantillons FFA (a) et FF-Cit (b).	85
Figure IV.2	Courbe d'aimantation du ferrofluide mère FF-Cit (points) à la fraction volumique d'oxyde de fer $\varphi = 1,8 \pm 0,1$ % conforme à la loi d'aimantation de Langevin (courbe rouge solide) en supposant une distribution log-normale des volumes des noyaux d'oxyde de fer. Les paramètres ajustables sont l'aimantation de saturation de NOFs $M_S^p = (3,1 \pm 0,1) \times 10^5$ A/m, le diamètre moyen pondéré en volume du noyau d'oxyde de fer $d_{M,V} = 7,6$ nm et la largeur de distribution $\sigma = 0,36$. Une courbe d'aimantation similaire est obtenue pour l'échantillon FFA mère.	86
Figure IV.3	Courbe d'ionisation (fraction des sites déprotonés en fonction du pH calculée à l'aide des valeurs de pKa) du citrate trisodique.	87
Figure IV.4	Isothermes d'adsorption de BM sur les NOFs citratées (échantillon FF-Cit) à différentes concentrations massiques c_w des NOFs (a). L'isotherme linéarisée pour $c_w = 2$ g/L (b). Les données expérimentales sont représentées par des symboles et l'ajustement de l'isotherme à $c_w = 2$ g/L par la loi d'adsorption de Langmuir (ligne pleine). Les valeurs de pH de chaque solution de NOFs sont données dans les Tableaux IV.2 et IV.3.	89
Figure IV.5	Distribution de taille hydrodynamique des agrégats primaires mesurée dans les échantillons SD-BM par DLS (a) et dépendances de la taille moyenne « Z-average » (sur l'axe des ordonnées gauche) et PDI (sur l'axe des ordonnées droit) sur le taux de recouvrement de surface/densité surfacique du BM adsorbé (b). La ligne rouge dans (b) représente l'ajustement exponentiel de la dépendance $d_H(\theta)$. Les points de la dépendance $d_H(\theta)$ correspondant à des échantillons fortement agrégés sont marqués en rouge ; les mesures DLS sont soumises à de grandes erreurs pour ces points.	93

Figure IV.6	Dépendances de la mobilité électrophorétique et de la densité de charge effective (a) ainsi que de la densité surfacique des contre-ions sodium adsorbés (condensés) sur la surface des NOFs (b) sur le taux de recouvrement de la surface des NOFs par le BM adsorbé. Les expériences sont réalisées sur des échantillons SD-BM (a) et SC-BM (b). La ligne rouge en (a) correspond à la prédiction de la théorie de condensation de contre-ions. La ligne rouge continue en (b) représente l'ajustement linéaire de la densité surfacique des contre-ions sodium adsorbés (condensés) par rapport à la densité surfacique des contre-ions BM adsorbés (condensés).	95
Figure IV.7	Conductivité électrique (axe des ordonnées gauche) du surnageant des échantillons SC-BM (a) et SD-BM (b) mesurée en fonction du taux de recouvrement de la surface par le BM. La longueur de Debye évaluée par Eq. (3.7) est indiquée sur l'axe des ordonnées droit.	96
Figure IV.8	Courbe de titrage potentiométrique de Cit de sodium dans le surnageant de l'échantillon FF-Cit-BM à la concentration totale de BM $C_0 = 2,92$ mM. La courbe expérimentale (noire) est ajustée par Eq. (3.14a) avec la concentration de Cit libre $c_b = 7,1$ mM ce qui est très proche de la concentration 6,3 mM du Cit libre en absence de BM (l'écart entre les deux valeurs rentre dans les barres des erreurs).	100
Figure IV.9	Représentation schématique du procédé d'adsorption du BM sur les NOFs revêtues de Cit. Sur la gauche, la surface recouverte de Cit avec une couche condensée de contre-ions de sodium sans molécules de BM adsorbées est montrée. Au milieu, le début de l'adsorption du BM est montré avec la formation d'agrégats de type H, un échange de contre-ions déséquilibré ($1 \text{ BM}^+ : 1,5 \text{ Na}^+$) et une protonation ou une adsorption possible de quelques groupes carboxylates libres (d'ions Cit déjà adsorbés) permettant de maintenir une faible densité de charge effective $Z_{eff} \sim 0,1 \text{ nm}^{-2}$. Sur la droite, on montre l'étape finale de l'adsorption du BM formant une monocouche compacte des molécules orientées «perpendiculairement» à la surface et attachées par la face C.	101
Figure IV.10	Spectres d'absorption UV-visible des solutions contenant $C_0 = 0,0141$ mM de BM et/ou $c_w = 0,18$ g/L de NOFs citratées (échantillon SD) correspondant au taux de recouvrement de surface $\theta = 19$ % sans ajout de sel (a) et avec l'ajout de 0,5 M de NaCl (b). L'ajout de sel fait partiellement désorber le BM de la surface des NOFs, et le taux de recouvrement de surface se réduit à $\theta = 5$ % pour l'échantillon SD-BM-NaCl en (b).	102

Figure IV.11	Mécanismes possibles d'agrégation primaire de NOFs en présence du BM : (a) la formation des agrégats de type « H » du BM, peut induire des zones de charge effective plus forte et des zones de charge effective plus faible. À titre d'exemple, un agrégat « H » du BM composé de 3 molécules peut « couvrir » la surface d'environ $3 \times 1,5 = 4,5$ sites « négatifs » de la charge structurelle à la surface des NOFs. On verrait donc la charge effective (égale à $-1,5e$) plus élevée (en valeur absolue) dans l'emplacement des agrégats du BM plutôt que dans l'espace dépourvu des agrégats où les ions sodium condensés compenseraient davantage la charge structurelle. (b) Les interactions aromatiques entre les agrégats (ou même les molécules individuelles) du BM adsorbés aux surfaces de deux NOFs différentes pourraient ponter ces NOFs	106
Figure IV.12	Diagrammes de phase des suspensions FF-Cit-BM à différents taux de recouvrement par BM, tracés en coordonnées $H - \varphi$ (a) ou $\alpha - \varphi$ (b). La sursaturation de la suspension Δ_0 est représentée graphiquement sur (a) pour un cas particulier de la fraction volumique initiale de NOFs $\varphi = 0,16$ vol%, du champ magnétique appliqué $H = 2,5$ kA/m et du taux de recouvrement en BM $\theta = 19$ %	108
Figure IV.13	Clichés des échantillons SC-BM montrant l'agrégation (secondaire) induite par le champ à $H = 2,5$ kA/m et le temps écoulé $t = 20$ min (a). Clichés des échantillons SC-BM au taux de recouvrement $\theta = 9$ % (1ère ligne), 19 % (2ème ligne) et 36 % (3ème ligne), à la fraction volumique des NOFs $\varphi = 0,16$ %vol soumis à un champ magnétique externe uniforme d'intensité $H = 2,5$ kA/m (b). Clichés des échantillons SC-BM au taux de recouvrement $\theta = 9$ % à la fraction volumique des NOFs $\varphi = 0,16$ %vol soumis à un champ magnétique externe uniforme d'intensité $H = 1,3$ kA/m (1ère ligne), 2,5 kA/m (2ème ligne) et 4,7 kA/m (3ème ligne) (c). Chaque colonne dans (b) et (c) correspond au temps écoulé à partir du moment de l'application du champ magnétique $t = 0$ (colonne de gauche), 60, 300, 600 et 1200 secondes (colonne de droite).	112
Figure IV.14	Histogrammes expérimentaux des longueurs des agrégats secondaires à différents temps écoulés (lignes) et différents taux de recouvrement de surface θ (colonnes). La fraction volumique des NOFs est $\varphi = 0,16$ %vol et l'intensité du champ magnétique appliqué est $H = 2,5$ kA/m.	113
Figure IV.15	Dépendances de la longueur moyenne des agrégats induits par le champ sur le temps écoulé pour les échantillons SC à différents taux de recouvrement de surface θ et un champ magnétique fixe $H = 2,5$ kA/m (a), et aux différents champs magnétiques H et un taux de recouvrement de surface fixe $\theta = 9$ % (b). La concentration massique et volumique de NOFs est respectivement $c_w = 8$ g/L, $\varphi = 0,16$ %vol.	114

Figure IV.16	Clichés de la séparation magnétique du mélange FF-Cit-BM (échantillon SC) sur un micropilier magnétisable sous écoulement à travers un canal microfluidique en présence d'un champ magnétique externe $H = 18 \text{ kA/m}$ (a). La première rangée montre des micropiliers nus au début de la séparation ($t = 0$), la deuxième et la troisième rangées montrent la capture de NOFs par le micropilier à $t = 20 \text{ min}$ et aux débits $Q = 5$ et $30 \mu\text{l/min}$. Même clichés mais à des instants de temps différents sont montrés sur (b), (c) et (d) pour les taux de recouvrement $\theta = 9 \%$ (b) 19% (c) and 36% (d). Les lignes dans (b), (c) et (d) correspondent aux temps écoulés du haut vers le bas $t = 0, 10, 30, 60, 300, 600$ et 1200 s . Les colonnes correspondent aux débits de gauche à droite : $Q = 5, 10, 15$ et $30 \mu\text{L/min}$	122
Figure IV.17	Dépendances temporelles de la surface relative de dépôt pendant les expériences de séparation magnétique pour les taux de recouvrement de surface $\theta = 9 \%$ (a), 19% (b) et 36% (c), à l'intensité du champ magnétique appliqué $H = 18 \text{ kA/m}$ et pour différents débits Q . Les données correspondent aux valeurs expérimentales moyennes sur trois séries de mesures, les barres d'erreur correspondent à l'écart type sur trois mesures et les lignes pleines correspondent à l'ajustement par l'Eq. (4.11).	123
Figure IV.18	Dépendances en nombre de Mason de la surface relative maximale du dépôt (a) et de l'efficacité de capture (b) pour les mélanges FF-Cit-BM (échantillons SC) à différents taux de recouvrement de surface θ et au champ magnétique $H = 18 \text{ kA/m}$	125
Figure V.1	Images MET de NOFs « nues » (a) et revêtues de βCD (b) représentées à la même échelle de longueur, ce qui permet d'observer une taille de nanoparticules presque égale pour les deux échantillons.	136
Figure V.2	Courbe d'aimantation de la poudre sèche des NOFs nues et des NOFs revêtues de βCD au degré de fonctionnalisation $\theta = 4,7 \%$ mol. L'axe des ordonnées correspond au moment magnétique par unité de volume (M_{NOF} , en kA/m) des noyaux d'oxyde métallique des NOFs obtenu grâce au moment magnétique par unité de masse (Σ_{pow}) en emu/g de la poudre de nanoparticules séchées (avec le polymère βCD adsorbé et éventuellement de l'eau résiduelle). Σ_{pow} a été directement mesuré dans des expériences, et M_{NOF} a ensuite été calculé comme : $M_{\text{NOF}} = \Sigma_{\text{pow}} \cdot (\rho_{\text{Fe}_2\text{O}_3} / \varphi_w)$ où, $\rho_{\text{Fe}_2\text{O}_3} \approx 5 \text{ g/cm}^3$ est la densité d'oxyde de fer et, φ_w est la fraction massique de cœurs d'oxyde de fer dans la poudre de nanoparticules séchées (en g par g de poudre), déterminé par l'ICP-AES.	137
Figure V.3	Analyse thermogravimétrique (ATG) du ferrofluide acide séché (FFA), du polymère PAA- βCD et du ferrofluide FF- βCD	138
Figure V.4	Conductivité électrique du mélange de polymère PAA- βCD avec CUR en fonction de la concentration massique du polymère.	139
Figure V.5	Spectres RMN ^1H du polymère PAA- βCD à des degrés de fonctionnalisation théorique $\theta_{\text{th}} = 5 \%$ mol (a) et 10% mol (b).	141
Figure V.6	Croquis de la conformation possible du polymère PAA- βCD sur la surface des NOFs.	144

- Figure V.7 Distribution en intensité de lumière diffusée de taille hydrodynamique des agrégats primaires des NOFs mesurée par DLS à la concentration massique des NOFs $c_w = 0,184$ g/L (a). Les courbes colorées présentent les données pour les échantillons FF- β CD-CUR à deux concentrations molaires différentes de CUR, $C_{CUR,0}$ et deux degrés de fonctionnalisation différents θ . Taille hydrodynamique moyenne en fonction du temps (écoulé à partir de la fin de l'agitation de l'échantillon) pour les échantillons de deux valeurs $C_{CUR,0}$ et à deux valeurs de θ (b). 145
- Figure V.8 Intensité de fluorescence des mélanges FF- β CD-CUR en fonction du temps écoulé à partir de la fin de l'agitation (a). Intensité de fluorescence de différents échantillons témoins (NOFs sans CUR, CUR pure, NOFs nues mélangées avec CUR, ferrofluides FF- β CD mélangés au BM) en fonction du temps écoulé (b); spectre d'absorption de l'oxyde de fer vs spectres de fluorescence de CUR et BM (c). Dans les expériences de fluorescence, chaque échantillon a été excité avec une longueur d'onde de 430 nm pendant 3 μ s et l'intensité de fluorescence induite a été mesurée de manière synchrone avec un éclairage à la longueur d'onde de 590 nm pour tous les échantillons CUR ou de 660 nm pour l'échantillon contenant du BM. 148
- Figure V.9 Cinétique d'encapsulation de CUR à la surface de NOFs recouvertes de β CD (a). Isothermes d'adsorption de la CUR sur les NOFs fonctionnalisées de β CD (b). Taille hydrodynamique moyenne des agrégats primaires en fonction de la concentration de CUR libre (c) ou de CUR totale (d). L'insert en (a) montre une vue agrandie dans l'intervalle de temps de 0 à 1 heure. Les lignes pleines en (b) représentent l'ajustement par le modèle d'adsorption de Langmuir [Eq. (5.7)] permettant une stœchiométrie unique avec un complexe d'inclusion 1 : 1 ($K_1 = 2 \times 10^5$ L/mol); les lignes pointillées représentent l'ajustement par le modèle de complexation [Eq. (5.6)] permettant la coexistence de complexes d'inclusion 1 : 1 et 2 : 1 ($K_1 = 3 \times 10^5$ L/mol, $K_2 = 1$). Les mesures de DLS en (c) et (d) ont été effectuées au temps $t = 12$ h à partir de la fin de l'agitation de l'échantillon. 151
- Figure V.10 Isothermes d'adsorption de CUR sur les NOFs revêtues de β CD (a) et (b). L'axe des ordonnées de (a) est le taux de recouvrement de surface des NOFs par la CUR; l'axe des ordonnées de (b) est le rapport de la concentration de CUR libre au taux de recouvrement. La figure (b) est également appelée graphique de Langmuir linéaire. Les lignes pleines en (a) et (b) représentent l'ajustement par le modèle d'adsorption de Langmuir [Eq. (5.7)] permettant une stœchiométrie unique avec un complexe d'inclusion 1 : 1 ($K_1 = 2 \times 10^5$ L/mol); les lignes pointillées dans (a) et (b) représentent l'ajustement par le modèle de complexation [Eq. (5.6)] permettant la coexistence de complexes d'inclusion 1 : 1 et 2 : 1 ($K_1 = 3 \times 10^5$ L/mol, $K_2 = 1$). Le rapport molaire théorique [venant de l'Eq. (5.6)] du complexe d'inclusion 2 : 1 à 1 : 1 est tracé dans (c) par rapport à la concentration de CUR libre. 153

Figure V.11	Clichés d'échantillons montrant l'agrégation secondaire induite par le champ magnétique à $H = 13,5$ kA/m et les temps (écoulés à partir de mise en place du champ magnétique) $t = 0, 100, 200$ et 300 s. En l'absence de CUR (première rangée), l'aspect macroscopique de l'échantillon est resté le même qu'avant, pendant et après l'application du champ magnétique, ce qui nous a amené à supposer l'absence d'agrégation induite par le champ à $C_{CUR,0} = 0$	157
Figure V.12	Histogrammes de la distribution de longueur des agrégats secondaires (induits par le champ magnétique) à différents temps écoulés t , à la concentration massique des NOFs $c_w = 8$ g/L, à la concentration molaire de CUR ajouté, $C_{CUR,0} = 9,34 \times 10^{-4}$ mol/L, et au degré de fonctionnalisation en β CD $\theta = 4,7$ %mol.	159
Figure V.13	Longueur moyenne des agrégats induits par le champ en fonction du temps (écoulé à partir du moment de l'application du champ magnétique) pour les échantillons FF- β CD-CUR à différents degrés de fonctionnalisation θ et différentes concentrations de CUR, $C_{CUR,0}$, et pour le champ magnétique fixe $H = 13,5$ kA/m.	160
Figure V.14	Clichés de la séparation magnétique d'un mélange FF- β CD-CUR sur un micropilier magnétisable sous l'écoulement à travers un canal microfluidique en présence d'un champ magnétique externe $H = 13,5$ kA/m. La première rangée montre les micropiliers nus à $t = 0$, les deuxième et troisième rangées montrent la capture des NOFs par le micropilier à $u = 0,334$ et $1,67$ mm/s et le temps écoulé $t = 15$ min. La première et la deuxième colonne montrent, respectivement, la séparation magnétique des NOFs nues (ferrofluide FFA à pH = 2,95) et des NOFs recouvertes par β CD, les deux en l'absence de CUR. La flèche nommée « H » dans l'image supérieure gauche indique la direction du champ magnétique homogène externe, tandis que les lignes de champ magnétique autour du micropilier magnétisé sont montrées sur la deuxième image de la 1 ^{ère} rangée.	163
Figure V.15	La surface relative de dépôt en fonction du temps écoulé. Les figures (a) et (b) montrent des comparaisons pour différentes valeurs de la concentration de CUR ajouté $C_{CUR,0}$, du degré de fonctionnalisation θ et des vitesses d'écoulement u	164
Figure VI.1	Spectres ^1H de résonance magnétique nucléaire (RMN) du polymère PAA-PEG à un degré de fonctionnalisation théorique $\theta_{th-PEG} = 5$ %mol.	175
Figure VI.2	Courbe d'aimantation de la poudre sèche des NOFs nues et des NOFs revêtues de PEG-AC au degré de fonctionnalisation $\theta_{th} = 5$ %mol. L'axe des ordonnées correspond au moment magnétique par unité de volume (M_{NOF} , en kA/m) des noyaux d'oxyde métallique des NOFs obtenu grâce au moment magnétique par unité de masse (Σ_{pow} en emu/g) de la poudre de nanoparticules séchées (avec le polymère PAA-PEG-AC adsorbé et éventuellement de l'eau résiduelle). Σ_{pow} a été directement mesuré dans des expériences, et M_{NOF} a ensuite été calculé comme : $M_{NOF} = \Sigma_{pow} \cdot (\rho_{Fe_2O_3} / \varphi_w)$ où, $\rho_{Fe_2O_3} \approx 5$ g/cm ³ est la densité d'oxyde de fer et, φ_w est la fraction massique de cœurs d'oxyde de fer dans la poudre de nanoparticules séchées (en g par g de poudre), déterminé par l'ICP-AES.	176
Figure VI.3	Analyse thermogravimétrique (ATG) des ferrofluides FFA, FF-PEG et FF-PEG-AC	177

LISTE DES FIGURES

Figure VI.4	Clichés des échantillons FF-PEG-AC-AG à $t = 1$ h et 12 h à la concentration massique des NOFs $c_w = 8$ g/L.	183
Figure VI.5	Distribution en intensité de lumière diffusée de taille hydrodynamique des NOFs des échantillons FFA, FF-PEG, FF-PEG-AC, FF-PEG-AC-AG mesurée par DLS à la concentration massique des NOFs $c_w = 0,184$ g/L (a). L'évolution de distribution de taille au cours du temps est montrée sur (b).	184
Figure VI.6	Clichés d'échantillons FF-PEG-AG-AC montrant l'agrégation secondaire induite par le champ magnétique à $H = 13,5$ kA/m et les différents temps écoulés à partir de la mise en place du champ magnétique.	187
Figure VI.7	Dépendances de la longueur moyenne des agrégats induits par le champ magnétique permanent en fonction du temps (écoulé à partir de l'application du champ magnétique) pour les échantillons FF-PEG-AC-AG à intensité du champ magnétique $H = 13,5$ kA/m.	188
Figure VI.8	Clichés d'échantillons montrant l'agrégation secondaire induite par le champ magnétique tournant à $H = 6$ kA/m et $f = 5$ Hz et les différents temps écoulés à partir du moment de l'application du champ.	189
Figure VI.9	Dépendances de la longueur moyenne des agrégats induits par le champ magnétique tournant sur le temps écoulé à partir de l'application du champ magnétique pour les échantillons FF-PEG-AC-AG à champ magnétique tournant d'intensité $H = 6$ kA/m et de fréquence $f = 5$ Hz.	192
Figure VI.10	Clichés de la séparation magnétique de NOFs sur un micropilier magnétisable sous l'écoulement à travers un canal microfluidique en présence d'un champ magnétique permanent $H = 13,5$ kA/m. La première rangée montre la séparation magnétique de l'échantillon FF-PEG. Les autres rangées montrent la capture des NOFs en présence des AGs (échantillon FF-PEG-AC-AG) par le micropilier à $u = 0,33 - 6,67$ mm/s. Les colonnes correspondent au temps écoulé $t = 0 - 60$ sec. La flèche nommée « H » dans l'image supérieure gauche indique la direction du champ magnétique homogène externe.	195
Figure VI.11	Surface relative de dépôt en fonction du temps écoulé pour la séparation magnétique des échantillons FF-PEG-AC-AG. La figure montre des comparaisons pour différentes valeurs des vitesses d'écoulement u	197
Figure VI.12	Efficacité de capture en fonction du nombre de Mason pour un échantillon FF-PEG-AC-AG.	198

LISTE DES TABLEAUX

Tableau IV.1	Propriétés physico-chimiques des ferrofluides mères.	85
Tableau IV.2	Paramètres de Langmuir et densité surfacique du BM adsorbé vs densité surfacique des sites d'adsorption disponibles.	90
Tableau IV.3	Caractérisations physico-chimiques des échantillons SD et SC des ferrofluides FF-Cit.	92
Tableau IV.4	Caractéristiques des agrégats secondaires induits par le champ.	117
Tableau V.1	Caractérisation des quantités de polymère PAA- β CD sur la surface des NOFs.	142
Tableau V.2	Caractérisation physicochimique des ferrofluides dilués en l'absence (FFA, FF- β CD) et en présence (FF- β CD-CUR) de curcumine.	143
Tableau V.3	Caractéristiques des agrégats secondaires induits par le champ.	161
Tableau V.4	Caractéristiques de séparation magnétique des NOFs recouvertes par β CD sur un micropilier magnétisé en présence de CUR.	165
Tableau VI.1	Caractérisation des quantités de polymère PAA-PEG et de PAA-PEG-AC sur la surface des NOFs.	178
Tableau VI.2	Caractérisation physico-chimique des ferrofluides dilués en l'absence et en présence d'anticorps et d'antigènes.	180
Tableau VI.3	Comparaison des caractéristiques physico-chimiques en fonction du temps de l'échantillon FF-PEG-AC-AG.	182
Tableau VI.4	Caractéristiques de séparation magnétique de NOFs (échantillon FF-PEG-AC-AG) sur un micropilier magnétisé.	197

LISTE DES ABRÉVIATIONS PRINCIPALES

AC	Anticorps
AG	Antigène
β CD	β -Cyclodextrine
BM	Bleu de Méthylène
Cit	Citrate de sodium
CUR	Curcumine
DLVO	Théorie de Derjaguin-Landau Verwey-Overbeek
DLS	Diffusion dynamique de la lumière
NOF	Nanoparticule d'oxyde de fer
PAA	Polyacrylate de sodium
PEG	Polyéthylène glycol
PDMS	Polydiméthylsiloxane

Chapitre I

INTRODUCTION GÉNÉRALE

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Depuis la moitié du XX^{ème} siècle, les particules magnétiques attirent l'attention des chercheurs et de l'industrie. La diminution de taille des particules jusqu'aux échelles nanométriques permet d'obtenir des propriétés super-paramagnétiques et d'entrevoir de nombreuses applications industrielles dans les domaines environnementaux et biomédicaux. Les applications environnementales et biomédicales des nanoparticules magnétiques, telles que la dépollution des eaux usées des hôpitaux, la captation de pesticides relargués dans la nature, la délivrance contrôlée de médicaments, l'hyperthermie, le ciblage ou bien la détection de biomolécules afin de faire des tests immunologiques, s'avèrent être émergentes et donc très importantes pour la société.

Dans la plupart de ces applications, il est nécessaire de manipuler des nanoparticules magnétiques fonctionnalisées. Ces nanoparticules doivent également être stables colloïdalement. Afin de déplacer les nanoparticules magnétiques ou de les séparer du solvant, le champ magnétique à gradient est utilisé. Dans le cas des applications environnementales, les nanoparticules avec un polluant adsorbé sur leur surface doivent être retirées du solvant grâce au gradient de champ. De manière similaire, dans le cas des applications biomédicales, le champ magnétique sert à guider les nanoparticules au travers des milieux physiologiques avec ou sans biomolécules présentes sur leur surface. Cependant, la manipulabilité des nanoparticules magnétiques de taille typique de ~ 10 nm reste très peu efficace à cause d'un fort mouvement brownien de ces particules minuscules. Ce verrou technologique rend difficile et/ou non-rentable plusieurs applications de nanoparticules magnétiques en obligeant soit l'utilisation de champs magnétiques ou de gradients de champ très

forts ($\sim 1 \text{ T}$, 10^4 T/m), soit l'utilisation de nanoparticules plus grosses ($> 100 \text{ nm}$) ce qui diminue la surface disponible pour la captation de molécules (et par conséquent, diminue la limite de détection dans des capteurs de polluants ou de biomolécules ainsi que la quantité de molécules pouvant être séparées du solvant par unité de masse de la matière magnétique).

L'équipe dans laquelle j'ai effectué ma thèse a mis en évidence par le passé que la séparation des nanoparticules magnétiques (ou en général leur manipulation par les champs magnétiques) peut être rendue plus efficace si les nanoparticules forment des agrégats sous l'influence de champ magnétique [KUZHIR et al. (2017)]. Comme la force magnétique (qui induit la migration des particules magnétiques dans la direction du gradient de champ) est proportionnelle au cube de la taille des particules, les agrégats, induits par le champ magnétique et composés de milliers de nanoparticules, réagissent au champ magnétique bien plus fortement que les nanoparticules isolées. Il est donc très facile de séparer ces agrégats, dits secondaires, d'un fluide suspendant par des champs et gradients de champ magnétiques relativement faibles ($\sim 0,01 \text{ T}$, 100 T/m). Cependant, l'apparition de ces agrégats secondaires en présence d'un champ magnétique faible n'est possible que si l'énergie d'interaction dipolaire magnétique entre les nanoparticules voisines est bien supérieure à l'énergie d'agitation thermique. Ceci est bien le cas pour des nanoclusters de taille typique $\sim 50 \text{ nm}$ composés de plusieurs nanoparticules (assemblées via polymères ou molécules amphiphiles) ou encore le cas des particules multicœurs composées de nanoparticules « frittées » [cf. par exemple EZZAIER et al. (2018a)] mais ce n'est jamais le cas pour des nanoparticules isolées d'oxyde de fer (magnétite ou maghémite) de taille typique de $\sim 10 \text{ nm}$. Il semblerait donc qu'il soit impossible de bénéficier de la surface spécifique très élevée de nanoparticules magnétiques isolées ($\sim 120 \text{ m}^2/\text{g}$) dans des applications reliées à la manipulation magnétique de ces dernières, à savoir que les nanoclusters et les particules multicœurs ont une surface spécifique bien plus basse ($\sim 20 \text{ m}^2/\text{g}$).

Néanmoins, dans cette thèse nous développons l'idée que l'adsorption de molécules sur la surface de nanoparticules isolées pourrait provoquer une légère diminution de potentiel répulsif entre nanoparticules et donc induire leur faible

agrégation (dite primaire) en absence de champ magnétique. Si les agrégats primaires de taille ~ 50 nm - 100 nm sont formés, ils permettent une amplification significative des interactions magnétiques et donc une formation aisée des agrégats secondaires micrométriques ou millimétriques en présence d'un champ magnétique faible. Comme évoqué précédemment, ces agrégats secondaires seraient facilement manipulables par des gradients faibles du champ. Soulignons que dans ce cas, nous bénéficierions d'un effet synergique de la captation de molécules et des interactions magnétiques : d'une part, nous profiterions de la grande surface (~ 120 m²/g) des nanoparticules initialement isolées lors de l'adsorption de molécules ; d'autre part, cette adsorption conduirait à l'amélioration significative de maniabilité/séparation des nanoparticules en champs/gradients faibles ($\sim 0,01$ T, 100 T/m).

Dans cette thèse, nous essayerons de mettre en œuvre ce concept et de vérifier son fonctionnement sur trois systèmes physico-chimiques (provenant de trois applications ciblées) complètement différents de par leurs structures chimiques et interactions colloïdales variables : (a) le colorant cationique bleu de méthylène (BM) adsorbé sur les nanoparticules d'oxyde de fer citratées via interactions électrostatiques ; (b) la molécule médicamenteuse curcumine (CUR) formant des complexes d'inclusion avec la cyclodextrine greffée sur les nanoparticules ; (c) les antigènes, interagissant avec les anticorps greffés et appartenant aux nanoparticules voisines.

Chapitre II

ÉTAT DE L'ART. OBJECTIFS DE LA THÈSE

II

ÉTAT DE L'ART. OBJECTIFS DE LA THÈSE

II.1	Nanoparticules d'oxyde de fer et leur dispersions colloïdales	10
II.1.1	Structure atomique	10
II.1.2	Synthèse de nanoparticules	11
II.1.3	Colloïdes magnétiques	14
II.2	Application de nanoparticules d'oxydes de fer fonctionnalisées	17
II.2.1	Applications liées au guidage de nanoparticules	17
II.2.2	Applications liées à la séparation magnétique	19
II.2.3	Applications liées au mouvement angulaire des agrégats magnétiques	21
II.2.4	Chimie « clic » comme méthode de fonctionnalisation commune à plusieurs applications	22
II.3	Limitations physiques et concept d'amplification de manipulabilité de nanoparticules magnétiques	25
II.4	Phénomènes physiques derrière le concept de manipulabilité amplifiée	30
II.4.1	Agrégation colloïdale	30
II.4.2	Autoassemblage sous champ magnétique	32
II.4.3	Magnétophorèse coopérative	34
II.4.4	Séparation magnétique en présence d'autoassemblage induit par le champ	36
II.4.5	Dynamique des agrégats magnétiques sous champs alternatifs	38
II.5	Objectifs de thèse. Description brève des systèmes étudiés	39
II.5.1	Objectifs de thèse	39
II.5.2	Adsorption du bleu de méthylène sur les nanoparticules citratées	40
II.5.3	Capture de curcumine par les nanoparticules recouvertes par du β -cyclodextrine	42
II.5.4	Formation du complexe antigène-anticorps sur la surface des nanoparticules	44

II.1 NANOPARTICULES D'OXYDE DE FER ET LEUR DISPERSIONS COLLOÏDALES

Du fait d'un fort intérêt industriel, les oxydes de fer ont été étudiés de manière approfondie [CORNELL et SCHWERTMANN (1992)]. Différents types d'oxydes de fer existent dans la nature comme par exemple les oxyhydroxydes goethite α -FeOOH, ou les akaganéites β -FeOOH. En plus des oxydes naturels, il en existe aussi de nombreux synthétisés en laboratoire le plus souvent sous forme de nanoparticules. Tous ces oxydes ont un large spectre d'applications. Dans notre travail, nous allons nous intéresser aux nanoparticules d'oxydes de fer (appelées ci-après NOFs) ayant de fortes propriétés magnétiques (aimantation de saturation), notamment la maghémite γ -Fe₂O₃ et la magnétite Fe₃O₄. Ces NOFs ont en effet une capacité de réponse aux champs magnétiques permettant leur utilisation dans de diverses applications utilisant des champs magnétiques. Nous allons d'abord décrire la structure atomique des deux oxydes de fer ciblés (Sec. II.1.1), puis citer des méthodes principales de synthèse de NOFs (Sec. II.1.2) et décrire brièvement les dispersions colloïdales de nanoparticules synthétisées (Sec. II.1.3) afin d'aboutir aux applications basées sur la manipulation des NOFs dans la section suivante (Sec. II.2). Nous aborderons les verrous technologiques et les solutions possibles dans la section (Sec. II.3) ainsi que les généralités sur l'agrégation sous champ magnétique et les phénomènes liés (Sec. II.4). Enfin nous énoncerons les objectifs de thèse et introduirons les différents systèmes étudiés (Sec. II.5).

II.1.1 STRUCTURE ATOMIQUE

La maghémite γ -Fe₂O₃ et la magnétite Fe₃O₄ sont des structures dites spinelles. Les structures spinelles sont décrites par la formule chimique générale MM'₂O₄ où M et M' représentent les cations présents et O les anions. La cristallisation s'obtient dans un système cubique où les anions O délimitent les sites tétraédriques et octaédriques par un empilement compact. La magnétite est un oxyde mixte de Fe (II) et de Fe (III); les cations trivalents Fe (III) occupent les sites tétraédriques alors que les sites octaédriques sont occupés par des cations divalents

Fe (II) et trivalents Fe (III). La maghémite quant à elle est obtenue par oxydation de la magnétite, dans ce cas le fer est entièrement sous forme trivalente ce qui engendre l'apparition de lacunes cationiques dans les sites octaédriques. En fonction de l'organisation de ces lacunes, différentes structures de maghémite peuvent être décrites [MORALES et al. (1994); SHMAKOV et al. (1995)].

La structure spinelle joue un rôle sur les propriétés magnétiques lors de l'alignement des spins. Comme vu précédemment, la structure générale dispose de deux types de cations M et M'. On peut alors distinguer trois interactions : M-M, M'-M' et M'-M. L'interaction M'-M qui engendre des spins antiparallèles prédomine sur les deux autres interactions. En effet, la distance entre deux sites voisins n'ayant pas la même nature est plus courte que celle de voisins de même nature. Toutefois, s'il n'existe pas d'interaction M'-M, l'interaction M'-M' permet d'aligner la moitié des spins dans un sens et l'autre moitié en sens opposé. L'interaction M-M n'est pas prise en compte, car la non-existence d'interaction M'-M implique l'absence de spin dans les sites M. À titre d'exemple, les interactions M'-M prédominent dans la magnétite Fe₃O₄. La maille CFC composée d'ions O²⁺, d'ions Fe²⁺, sur 1/4 des sites octaédriques, d'ions Fe³⁺ répartis équitablement sur 1/4 des sites octaédriques et 1/8 des sites tétraédriques. Cette disposition implique l'alignement des moments magnétiques dans chaque type de site et en sens opposé entre les sites ("-" dans les sites M et "+" dans les sites M'). Cela a pour conséquence d'annuler les moments magnétiques des ions Fe³⁺ et donc de laisser les moments magnétiques des ions Fe²⁺ donnant ainsi à la magnétite une aimantation permanente.

II.1.2 SYNTHÈSE DE NANOPARTICULES

Différentes méthodes de synthèse de NOFs sont décrites dans la littérature. L'une des plus répandues est la coprécipitation de sels de fer (Fer (II) et Fer (III)) [MASSART (1981)]. Nous allons dans cette section décrire brièvement certaines de ces méthodes permettant d'obtenir des gammes de tailles et des morphologies des nanoparticules différentes.

Publiée en 1981, la méthode dite de MASSART (1981) utilise la coprécipitation des sels de fer di et trivalents (Fer (II) et Fer (III)) dans un milieu alcalin. La méthode permet d'obtenir des nanoparticules de magnétite de taille moyenne de l'ordre de 10 nm qui peuvent par la suite être oxydées en maghémite (la phase thermodynamiquement plus stable) [FAUCONNIER et al. (1999)] et être dispersée dans un solvant choisi pour y former une solution colloïdale stable (cf. Sec. II.1.3). Généralement, la distribution de taille de nanoparticules ainsi obtenue est assez large (sans pour autant dépasser une vingtaine de nanomètres) mais il existe des méthodes physico-chimiques permettant de séparer les nanoparticules selon leur taille et donc de diminuer considérablement leur polydispersité [LEFEBURE et al. (1998)]. Cette méthode reste à privilégier, car elle permet de synthétiser une grande quantité de nanoparticules.

La méthode polyol consiste en la modification des sels métalliques par mé-tathèse en utilisant des polyols, tels que des polyéthylènes glycols et le diéthylène glycol. La permittivité diélectrique élevée des polyols permet aux sels ioniques des métaux de se dissoudre dans ces solvants. Cette méthode permet de contrôler plus précisément la cinétique de nucléation de nanoparticules pendant la synthèse ainsi que la morphologie des nanoparticules obtenues. Ces deux caractéristiques sont déterminées par les deux paramètres suivants : l'hydrolyse du $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ avec NaOH dans l'éthylène glycol ainsi que la quantité de contre-ions présents. Afin de trouver une alternative aux nanoclusters, les chercheurs [HUGOUNENQ et al. (2012); KOSTOPOULOU et al. (2014); SPIZZO et al. (2017); GAVILÁN et al. (2017)] se sont tournés vers une méthode de synthèse des NOFs multicœurs en utilisant une méthode polyol initialement décrite par CARUNTU et al. (2004). Parmi les différentes synthèses, les nanoparticules de Hemery et al. [HEMERY et al. (2017)] sont composées de noyaux d'oxyde de fer frittés, ayant un diamètre de 7 à 13 nm, ainsi qu'une faible polydispersité avec une taille externe moyenne fixée entre 21 et 60 nm. Ils présentent des propriétés magnétiques élevées (aimantations spécifiques proches de celles de la maghémite massive et susceptibilité magnétique par particule jusqu'à 100) et sont superparamagnétiques malgré leur taille relativement importante.

Afin d'obtenir les nanoparticules d'oxyde de fer de forme contrôlée (bâtonnets, cubes, octaèdres) on peut effectuer une synthèse en deux étapes : (a) l'hydrolyse de sel de fer (III) en présence ou non d'un agent de blocage afin d'obtenir des nanoparticules d'akaganéite (β -FeOOH) de forme souhaitée ; (b) réduction de l'akaganéite en l'oxyde de fer (magnétite et/ou maghémite) en présence d'un agent réducteur tel que l'oleylamine, l'éthylène glycol ou l'hydrazine [BLESA et al. (1986) ; CORNELL et SCHWERTMANN (1992)]. La deuxième étape se fait souvent dans un réacteur à micro-ondes afin de contrôler précisément la température de chauffage et la morphologie des particules [MILOSEVIC et al. (2011) ; ALVES MARINS et al. (2018)].

La méthode de décomposition thermique a été développée dans les années 1990. Cette méthode consiste en la décomposition d'un précurseur tel que des acétylacétonates de fer ou bien du carbonyle de fer dans des milieux organiques. Afin de contrôler la taille finale des NOFs, cette méthode utilise un solvant à température d'ébullition élevée tel que l'hexadécène ($T_{eb} = 274$ °C) ou l'eicosène ($T_{eb} = 330$ °C). Ces solvants permettent d'obtenir des tailles différentes : 4 nm pour l'hexadécène et 16 nm pour l'eicosène [PARK et al. (2004)] en présence de tensio-actifs tels que des acides gras comme l'acide oléique, assurant la stabilité colloïdale (cf. Sec.II.1.3). Les paramètres tels que le temps de réaction, les tensio-actifs utilisés et la température doivent être contrôlés de manière rigoureuse, car la principale difficulté de cette méthode est dans l'obtention de nanoparticules sphériques ayant une taille contrôlée. En effet, PARK et al. (2004) ont montré que la taille des NOFs augmentait avec la température d'ébullition du solvant. De manière générale, les problématiques pour cette méthode sont dues à l'augmentation de la température qui implique une vitesse de réaction plus élevée. Il n'est donc pas aisé de trouver les bons paramètres permettant d'obtenir les nanoparticules de la taille souhaitée.

La méthode de synthèse par microémulsion a été développée par BIBETTE (1993). Afin de produire une microémulsion, il est nécessaire de faire une dispersion isotropique thermodynamiquement stable de deux liquides immiscibles tels que de l'eau dans de l'huile, stabilisés par un tensio-actif. Dans cette méthode, la précipitation du fer en oxyde de fer se produit dans la phase aqueuse et exclusivement dans cette phase. En effet, le fer ne peut pas précipiter dans la phase organique car il n'est

pas réactif dans cette phase. Cette technique permet la synthèse de nanoparticules de diverses tailles, généralement < 50 nm. Cette taille peut être contrôlée en faisant varier la taille des gouttelettes d'eau. Cependant le rendement de cette méthode reste très bas et donc la méthode ne reste adaptée que pour des productions à petites échelles pour certaines applications biologiques (cf. Sec. II.2).

II.1.3 COLLOÏDES MAGNÉTIQUES

Dans la majorité des applications les NOFs sont dispersées dans un liquide porteur qui, en fonction du besoin, peut être polaire ou apolaire. La dispersion stable de nanoparticules magnétiques est appelée ferrofluide. Nous nous intéressons dans ce manuscrit aux ferrofluides composés de nanoparticules de magnétite ou de maghémite. La taille de ces nanoparticules est généralement nanométrique et donc soumise à l'agitation thermique forte qui, en absence de potentiels attractifs entre particules, les disperse de manière homogène dans le solvant en évitant la sédimentation gravitationnelle et en minimisant leur migration dans le sens du gradient de champ magnétique. Le ferrofluide stable réagit au champ magnétique comme un bloc entier : par exemple, on peut facilement déplacer les gouttes de ferrofluide avec un aimant commercial sans générer la séparation de phase solide/liquide. Cela veut dire que les nanoparticules browniennes « entraînent » le liquide porteur avec elles sans pour autant se déplacer plus vite que le liquide porteur.

Du point de vue du magnétisme, en fonction de la taille des nanoparticules il est possible de distinguer différents types de comportement magnétique.

Dans l'étude, nous nous intéressons à des nanoparticules d'une taille $d \lesssim 50$ nm qui sont par définition monodomaine c'est-à-dire composées d'un seul domaine magnétique. Dans l'intervalle de taille inférieure à 50 nm, il faut distinguer les cas où $d \lesssim 15$ nm et le cas où $d \gtrsim 15$ nm. Dans le premier cas, les nanoparticules magnétiques montrent un comportement superparamagnétique interne caractérisé par des fluctuations thermiques du moment magnétique dipolaire au sein des nanoparticules. Dans le deuxième cas, les nanoparticules magnétiques ont un moment intrinsèque à la nanoparticule (d'habitude figé suivant un axe fixe de la nanoparticule) et ont un comportement super paramagnétique externe, ce qui par

conséquent permet à l'orientation des moments magnétiques de devenir aléatoire grâce au mouvement brownien [ROSENSWEIG (1985)].

En l'absence de champ magnétique, le ferrofluide dispose d'une aimantation nulle. Cela s'explique par le fait que les nanoparticules ne disposent pas d'une orientation commune de leurs moments magnétiques. Les moments magnétiques des nanoparticules sont donc aléatoires. Lors de l'application d'un champ magnétique, les moments des nanoparticules du ferrofluide s'orientent dans la direction du champ magnétique appliqué, le ferrofluide acquiert alors une aimantation. Dans le cas le plus simple d'un colloïde relativement dilué (fraction volumique inférieure à $\sim 5\%$) sans interaction entre nanoparticules, la courbe d'aimantation du ferrofluide (dépendance de l'aimantation en intensité du champ magnétique) suit la loi de Langevin [ROSENSWEIG (1985)]. L'orientation des moments magnétiques combinés aux interactions (dipôle-dipôle) entre chaque nanoparticule peut provoquer l'agrégation des nanoparticules en présence de champ magnétique. Les agrégats ainsi créés par l'attraction réciproque des nanoparticules et, afin de minimiser l'énergie libre prennent une forme ellipsoïdale et sont orientés parallèlement au champ magnétique [SOCOLIUC et al. (2013)].

En vue des applications biologiques et environnementales, il est nécessaire que le ferrofluide conserve une bonne stabilité colloïdale aux différentes températures ainsi qu'en présence de champ magnétique. Si les nanoparticules ne sont pas « protégées », le mouvement brownien seul est incapable de les disperser car les interactions de van der Waals entre elles produisent une coagulation irréversible lors des contacts directs entre les cœurs métalliques de nanoparticules suite à leurs collisions induites par l'agitation thermique. Afin d'assurer cette stabilité, les paramètres à contrôler sont l'équilibre des forces colloïdales attractives et répulsives ainsi que la cinétique d'éventuelles agrégations des nanoparticules. En effet il est possible qu'un ferrofluide se détériore après une longue période. Cela est dû au déséquilibre des forces attractives et répulsives. Si cet équilibre n'est plus respecté, les interactions attractives induiront la création d'agrégats et donc la détérioration du ferrofluide. Afin d'éviter ce cas, il est important d'assurer que les nanoparticules aient une répulsion mutuelle constante. Pour cela, il existe deux méthodes : la stabilisation

stérique ainsi que la stabilisation électrostatique.

La première méthode implique l'ajout d'un tensioactif ou d'un polymère qui s'adsorbe ou se greffe de manière covalente à la surface des nanoparticules empêchant ainsi tout contact entre leurs cœurs métalliques. Le tensioactif ou le polymère est choisi de manière à assurer une bonne affinité avec le solvant, par exemple les acides gras pour des solvants organiques [HYEON et al. (2001)]. Lorsque les nanoparticules rentrent en collision sous agitation thermique, les couches de tensioactifs ou polymères adsorbés se compriment et/ou s'interpénètrent. Ceci crée une force de répulsion dite stérique provenant de la diminution de nombre de configurations statistiques que les chaînes moléculaires peuvent adopter dans l'état comprimé. Cela induit une diminution de l'entropie du système « tensioactif/solvant » et le système essaie de regagner les configurations et l'entropie perdues en repoussant les particules [RUSSEL et al. (1991)]. De plus, la couche de tensioactif ou de polymère en état comprimé doit avoir une épaisseur minimale supérieure à la portée des forces de van der Waals.

La deuxième méthode utilise la stabilisation électrostatique des nanoparticules. Cette méthode s'applique davantage aux dispersions aqueuses lorsque la surface des nanoparticules est rendue chargée [RUSSEL et al. (1991)]. On peut avoir soit les nanoparticules « nues » dispersées dans une solution aqueuse acide (pH bien inférieur au point de charge nulle des nanoparticules), soit les nanoparticules recouvertes par des tensioactifs ou polymères chargés, comme citrate de sodium ou polyacrylate de sodium. Dans le dernier cas, la répulsion colloïdale entre les nanoparticules est assurée à la fois par les forces électrostatiques et stériques (recouvrement des couches de tensioactifs ou de brosses de polymères) – le mécanisme est appelé répulsion électro-stérique.

En plus de simple stabilisations colloïdales, les molécules greffées sur la surface de nanoparticules d'oxyde de fer peuvent assurer des fonctions supplémentaires requises dans une application ciblée. Nous avons donc décidé de décrire dans la section suivante (Sec.II.2) certaines applications de nanoparticules en même temps que la fonctionnalisation de leur surface.

II.2 APPLICATION DE NANOPARTICULES D'OXYDES DE FER FONCTIONNALISÉES

Parmi de nombreuses applications des NOFs et de leurs dispersions (ferrofluides) nous nous intéressons dans cette thèse aux applications nécessitant un guidage magnétique tel que la délivrance contrôlée de médicament mais également à celles nécessitant une séparation magnétique par des champs magnétiques ou par leurs gradients telles que la purification de protéines. Par la manipulation, nous comprenons la mise en mouvement de nanoparticules. Nous allons donc décrire quelques exemples d'applications reliées au mouvement de translation (Secs. II.2.1 et II.2.2) et au mouvement angulaire (Sec. II.2.3) de nanoparticules d'oxyde de fer; dans un premier cas, nous distinguerons le guidage des nanoparticules (Sec. II.2.1) de leur séparation magnétique (Sec. II.2.2). De telles applications appartiennent davantage aux domaines biomédicaux et environnementaux. Nous décrirons brièvement la chimie de surface de nanoparticules adaptée à chaque application ciblée. Nous nous intéresserons finalement la méthode de chimie click (Sec. II.2.4) comme un outil puissant permettant de réaliser les différentes fonctionnalisations pour des applications très diverses, comme celles ciblées dans notre travail (cf. description dans la Sec. II.5).

II.2.1 APPLICATIONS LIÉES AU GUIDAGE DE NANOPARTICULES

Dans sa réalisation la plus simple, le déplacement de NOFs d'un endroit à l'autre peut être effectué par le gradient du champ magnétique lorsque les particules migrent dans la direction du champ magnétique plus grand sous l'effet de la force magnétique :

$$\vec{F}_m = (\vec{m} \cdot \nabla) \vec{H}, \quad (2.1)$$

où \vec{m} est le moment magnétique de la particule et \vec{H} l'intensité du champ magnétique externe.

Deux des applications les plus importantes d'un tel guidage magnétique sont la délivrance contrôlée de médicaments et la magnétofection.

Dans le cas de délivrance de médicaments, on lie le médicament que l'on souhaite administrer soit directement à la surface de nanoparticules [DOUZIECH-EYROLLES et al., 2007, ESTELRICH et al. (2015), DALEK et al. (2020)] soit on l'incorpore dans des liposomes magnétiques – nano ou microvésicules à parois lipidiques ou polymériques contenant une solution liquide de nanoparticules magnétiques (ferrofluide) avec les molécules de médicament dispersées. Une fois la solution de nanoparticules ou de liposomes injectée dans le flux sanguin d'un patient, on guide ces nano-objets magnétiques vers un endroit donné, le plus souvent vers une tumeur par un gradient de champ créé par des électro-aimants extérieurs. Une fois arrivé à la cible, on relargue le médicament de manière contrôlée. Afin de relarguer le médicament, un champ magnétique alternatif à haute fréquence est appliqué ce qui fait chauffer les NOFs et perturbe la membrane des liposomes (Fig. II.1). Cette perturbation est caractérisée par l'augmentation de la perméabilité de la membrane ou bien un point de rupture de la membrane.

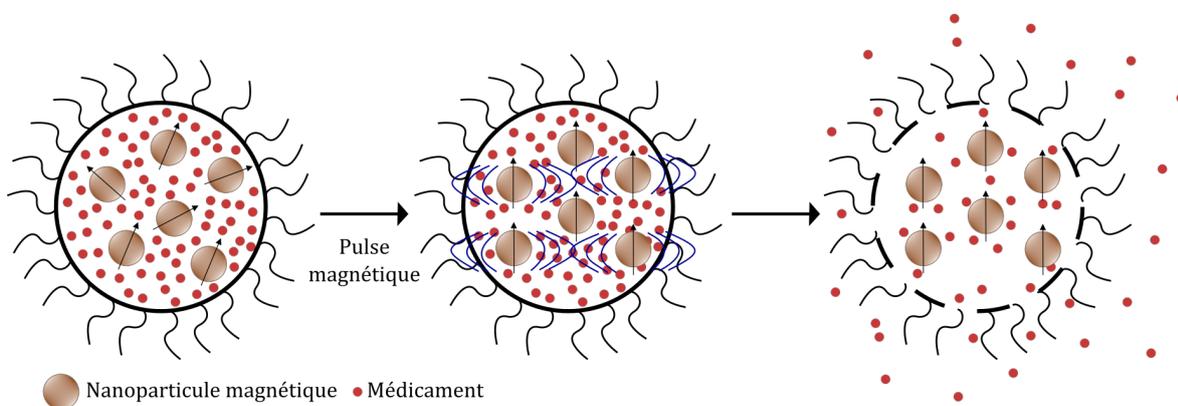


Figure II.1
Relargage contrôlé d'un médicament par liposome magnétique.

De plus, en combinant les propriétés du matériau magnétique de nanoparticules, il est possible de les utiliser comme traceurs afin de pouvoir suivre en temps réel l'administration du médicament dans le patient. En effet, lors d'imagerie à résonance magnétique (IRM), des agents de contraste magnétique sont introduits dans le patient. Lors de l'application d'un champ magnétique, les atomes d'hydro-

gène contenus dans les molécules d'eau de notre corps changent d'orientation puis reviennent à leur position initiale en émettant un signal électrique. L'utilisation des agents de contraste permet d'accélérer les vitesses de relaxation magnétiques des atomes d'hydrogène. La vitesse nécessaire afin de revenir à leur état initial permet de retrouver la densité des organes ainsi que la composition des tissus entourant l'agent de contraste magnétique.

La magnétofection est une méthode de transfert de gènes qui utilise des champs magnétiques pour concentrer les particules contenant l'acide nucléique dans les cellules cibles. Le principe de cette méthode est d'associer les acides nucléiques aux NOFs par des interactions électrostatiques. En effet les acides nucléiques tels que l'ADN ou l'ARN sont attirés par des ligands cationiques disposés à la surface de NOFs. Par la suite grâce à l'application d'un champ magnétique, ils sont distribués dans les cellules [SAPET et al. (2010)].

II.2.2 APPLICATIONS LIÉES À LA SÉPARATION MAGNÉTIQUE

La séparation des matières selon l'intensité de leur réponse au champ magnétique, ou la séparation magnétique, a été historiquement utilisée comme l'une des méthodes d'enrichissement de minerais contenant des fractions magnétisables [SVOBODA (2004); GERBER (1994)]. Depuis le début des années 2000, cette technique a regagné l'intérêt scientifique pour des applications biomédicales reliées, entre autres, à la purification de protéines ou analyses immunologiques, ainsi qu'aux applications environnementales.

Les analyses immunologiques magnétiques sont l'une des multiples techniques d'analyse biologique qui gagnent en popularité dans le diagnostic clinique. Ce test sert à détecter et/ou séparer des molécules biologiques cibles, appelées antigènes (AG), dans un milieu biologique liquide (sang, sérum, urine) en les liant à des anticorps (AC) spécifiques. Cette technique utilise des nanoparticules magnétiques portant des anticorps de capture (AC-C) à sa surface. Les antigènes cibles sont facile-

ment liés aux anticorps de capture en raison de fortes interactions moléculaires entre eux. Les nanoparticules magnétiques avec des antigènes capturés peuvent facilement être séparées du solvant par des gradients de champs magnétiques appliqués. L'une des stratégies de détection des antigènes cibles consiste à utiliser des anticorps dits de détection (AC-D) qui se lient à l'antigène cible et forment un complexe immunitaire sandwich « AC-C/AG/AC-D » à la surface de la nanoparticule. L'anticorps de détection peut être fluorescent ou soumis à une réaction enzymatique afin de produire une molécule fluorescente attachée au complexe immunitaire sandwich. La quantité d'antigènes cibles est définie par l'intensité du signal fluorescent irradiant de la suspension de nanoparticules. La première technique utilisant un anticorps fluorescent direct est appelée immunoessai fluorescent direct, tandis que la seconde est connue sous le nom d'ELISA (dosage immuno-absorbant lié à une enzyme). La troisième technique consiste à utiliser un AC-D conjugué à une molécule spécifique (le plus souvent la "horse radish peroxidase" - HRP), qui pourrait produire de la lumière sans irradiation externe une fois traitée avec un réactif spécifique comme H₂O₂-luminol. Dans ce cas, on parle de test sandwich par chimiluminescence (CL) [GIJS et al. (2010)].

La purification de protéine consiste à isoler une ou plusieurs protéines d'un mélange. Cette dernière, couplée à la séparation magnétique, permet une vitesse de fonctionnement ainsi qu'une précision plus élevée par rapport aux méthodes connues. En effet, la fonctionnalisation des nanoparticules par des polymères, des anticorps ou bien des biomolécules permet d'augmenter l'efficacité lors de la séparation magnétique. Il n'est par ailleurs pas nécessaire d'effectuer de prétraitement sur les différents échantillons comme le demande la chromatographie et l'électrophorèse. L'affinité des ions métalliques provoque des interactions sélectives entre les nanoparticules et les protéines ce qui permet de purifier un échantillon avec un rendement élevé [EIVAZZADEH-KEIHAN et al. (2021)].

En ce qui concerne le domaine de l'environnement, les nanoparticules d'oxyde de fer peuvent être utilisées pour la détection de polluants, purification de l'eau, afin de pouvoir retirer des polluants organiques (pesticides, colorants, hydrocarbures aromatiques polycycliques, ...) ou inorganiques (métaux lourds, phosphates, ...)

[AMBASHTA et SILLANPÄÄ (2010)]. Dans les deux cas, il est nécessaire d'introduire les nanoparticules magnétiques dans le système pollué. Les molécules toxiques doivent avoir une affinité avec la surface des nanoparticules magnétiques et pouvoir s'adsorber sur cette surface. Ensuite, soit on retire les nanoparticules avec le polluant adsorbé par un gradient du champ magnétique, soit on concentre les nanoparticules avec le polluant adsorbé en utilisant les gradients du champ afin d'augmenter le seuil de détection de polluants. Dans la plupart des cas une fonctionnalisation des nanoparticules d'oxyde de fer permet de lier la particule avec le micropolluant que l'on souhaite retirer tel que des composés issus des médicaments [JONES et al. (2005)] ou bien des agents pathogènes [FERGUSON et al. (2008)].

II.2.3 APPLICATIONS LIÉES AU MOUVEMENT

ANGULAIRE DES AGRÉGATS MAGNÉTIQUES

Dans certaines applications biomédicales le mouvement angulaire ou rotation des agrégats de nanoparticules magnétiques est un atout important. Dans un premier temps, la viscoélasticité intracellulaire pourrait être trouvée à travers la dynamique des clusters en forme de chaîne des vésicules magnétisées dont le mouvement angulaire est induit par des champs magnétiques oscillants [WILHELM et al. (2003); BERRET (2016)]. Deuxièmement, les nanoparticules magnétiques de différentes formes ont été largement étudiées pour des applications telles que la destruction des tumeurs. Celle-ci utilise les actions mécaniques sur les membranes cellulaires en présence d'un champ magnétique à basse fréquence [WANG et al. (2013); LEULMI et al. (2015) et CHIRIAC et al. (2018)]. Enfin, les caillots sanguins dans les vaisseaux sanguins obstrués peuvent être dissouts de manière non-invasive grâce à la création de flux recirculatoire afin de remplacer le flux sanguin. Cette recirculation est générée par la rotation des agrégats de nanoparticules magnétiques favorisant soit l'érosion mécanique [GABAYNO et al. (2015)] soit la dissolution rapide des caillots de sang en raison de la convection améliorée des médicaments thrombolytiques [LI et al. (2018)]. Il est également possible d'entrevoir l'apport des médicaments en fixant ces derniers sur la surface des agrégats de nanoparticules grâce aux différents traitements de surface, et de mouvoir les agrégats recouverts du

médicament : il s'agit dans ce cas des micro-nageurs. Pour ce faire, il est nécessaire de trouver une méthode permettant la liaison simple mais robuste entre le médicament et les nanoparticules magnétiques. Les recherches actuelles rapportent que la plupart des molécules permettant cette liaison sont des agents de couplage tels que les groupements phosphonates [SAHOO et al. (2001)]. Ces derniers permettent de garantir l'intégrité des NOFs à l'oxydation mais également d'obtenir des liaisons covalantes dues à la forte affinité dont il dispose avec le fer. De plus, des études rapportent que l'enrobage des NOFs par de la silice permettrait également d'assurer des liaisons covalantes entre la surface des NOFs et les molécules que l'on souhaite greffer [LOUIS et al. (2005)]. Il est également possible de greffer d'autres molécules en fonction du domaine d'application souhaité, par exemple l'utilisation de polyéthylène glycol (PEG) [DAOU et al. (2009)] ou de polyacrylique acide permettent l'amélioration de la biocompatibilité, de plus ce dernier augmente également la stabilité des NOFs. Afin de réaliser la fonctionnalisation de la surface des nanoparticules, il faut faire appel à une méthode chimique de couplage susceptible d'être utilisée dans les différents cas de figures qui nous concerneront.

II.2.4 CHIMIE « CLIC » COMME MÉTHODE DE FONCTIONNALISATION COMMUNE À PLUSIEURS APPLICATIONS

Dans le cadre de ces travaux, la diversité des molécules, susceptibles d'être utilisées pour la fonctionnalisation, impose un cahier des charges spécifique. La réaction de couplage doit être polyvalente (s'adapter à une grande diversité de molécules), efficace (rendement élevé > 90%), pouvoir être réalisée dans l'eau (solvant de dispersion des nanoparticules). De plus, les molécules ici considérées étant des molécules multifonctionnelles, il est indispensable que cette réaction soit sélective et ne se produise que sur les groupes fonctionnels (orthogonale).

Au début des années 2000, le concept de chimie « clic », proposé par Barry Sharpless [KOLB et al. (2001)], décrit un outil de fonctionnalisation idéal répondant parfaitement à ce cahier des charges. Ce concept réunit des réactions : simples à mettre en œuvre, stéréosélective, quantitative, sans purification (autre qu'extraction ou dialyse), non sensible à l'eau ou à l'oxygène. Différentes réactions peuvent être considérées comme faisant partie de la chimie dite clic. On citera par exemple les réactions thiol-ène [WEI et al. (2015)], thiol-Michael [NAIR et al. (2014)] ou encore Diels-Alder [TASDELEN (2011)] entre autres. Ici, nous nous sommes intéressés à l'une des réactions les plus emblématiques de la chimie clic : la réaction de Huisgen modifiée par les équipes de M. Meldal et simultanément B. K. Sharpless [ROSTOVTSEV et al. (2002); TORNØE et al. (2002)]. Cette réaction a largement été décrite dans la littérature. Elle a démontré son efficacité pour la fonctionnalisation d'une grande diversité de composés dont les molécules polyfonctionnelles [GARCÍA FERNÁNDEZ et al. (1995), GODEAU et al. (2009)], les biomacromolécules [GODEAU et al. (2008)] et même des surfaces [GODEAU et al. (2015), GODEAU et al. (2016)] pour ne citer qu'un petit nombre d'exemples.

Pour les fonctionnalisations de surface des NOFs vues précédemment en Secs. II.2.1-II.2.3, les nanoparticules ont pu être efficacement fonctionnalisées en utilisant cette approche. Nous allons exposer cette réaction dans la présente Sec. II.2.4.

Notre couplage d'intérêt a été décrit pour la première fois par Huisgen dans les années 1960 [HUISGEN (1963)]. Cette réaction désigne la cycloaddition 1,3-dipolaire entre un azoture et un alcyne vrai. Cette cycloaddition conduit à la formation d'une unité 1,2,3-triazole. Les triazoles sont des composés dits stables et isostères de la liaison amide (peptidique). Bien que très efficace, cette réaction ne peut pas être décrite comme une réaction de chimie clic. En effet, la réaction de Huisgen conduit à la formation des deux isomères 1,4 et 1,5 du triazole. De plus, elle nécessite un chauffage important. C'est au début des années 2000 que la réaction de Huisgen a été modifiée pour ne conduire à la formation que d'un isomère (1,4) (Fig. II.2). Cette modification a valu à C. Bertozzi, M. Meldal et B. K. Sharpless le prix Nobel de chimie en 2022. La modification apportée ici était l'utilisation de sels de cuivre (I ou II) et d'un agent réducteur destiné à réduire le cuivre (II) en cuivre (I).

L'exemple le plus classique étant l'utilisation de sulfate de cuivre et d'ascorbate de sodium. Cette modification permet une réaction à température ambiante et la formation d'un unique isomère (1,4) au lieu des deux obtenus par la réaction décrite par Huisgen.

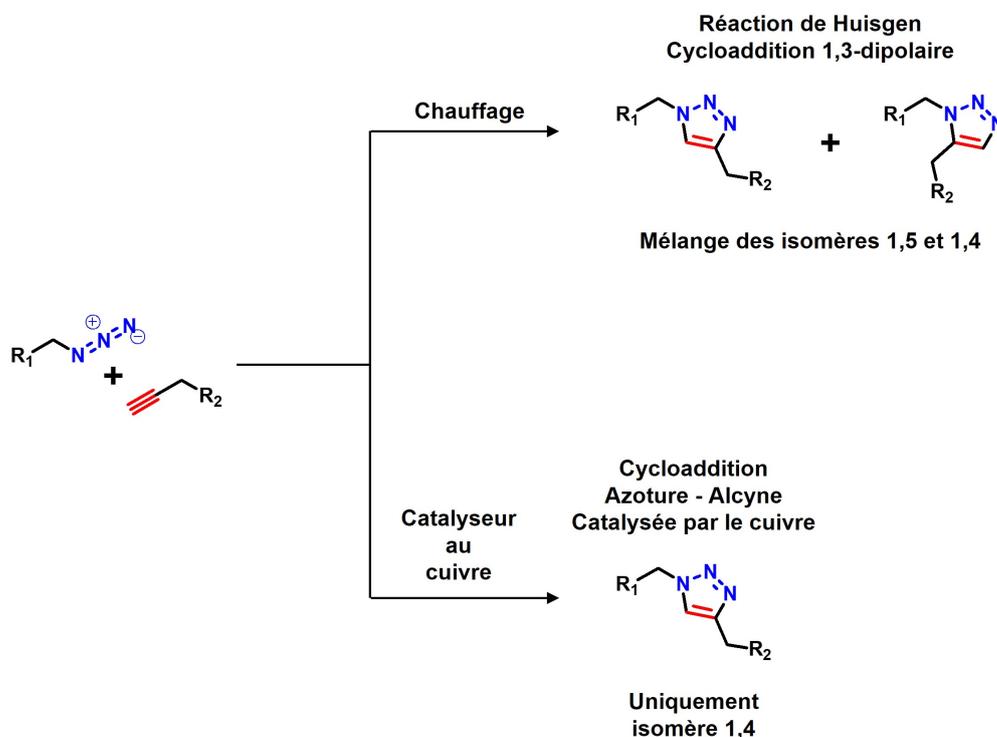


Figure II.2

Cycloadditions 1,3-dipolaires entre les azotures et les alcynes terminaux.

Les avantages de ces nouvelles méthodes sont la baisse de la température lors de la préparation de la synthèse ainsi qu'une plus grande gamme de pH disponibles pour la préparation de cette réaction. De plus cette méthode permet de créer un seul isomère au lieu de deux suivant la réaction décrite par Huisgen. Cette méthode récente permet de synthétiser une multitude de composés avec des rendements supérieurs à 90 % (calculé comme le rapport du rendement réel par rapport au rendement théorique obtenu par calcul stœchiométrique multiplié par 100).

II.3 LIMITATIONS PHYSIQUES ET CONCEPT D'AMPLIFICATION DE MANIPULABILITÉ DE NANOPARTICULES MAGNÉTIQUES

Les applications des NOFs décrites dans la Sec. II.2 s'appuient sur la manipulation des nanoparticules par un champ magnétique externe qui induit un mouvement de translation ou un mouvement angulaire, ou encore une séparation magnétique de nanoparticules. Cependant, une telle manipulation est extrêmement difficile pour les nanoparticules isolées de taille typique de ~ 10 nm même en présence des champs magnétiques ou gradients de champs forts (~ 1 T, $\sim 10^3$ T/m). Ceci est dû à un fort mouvement brownien des nanoparticules qui empêche leur interaction efficace avec le champ magnétique. Nous pouvons le voir clairement à l'aide des évaluations suivantes. Comparons d'abord le travail W_H fourni par le champ magnétique externe d'un gradient donné $|\nabla H|$ où $|\nabla B| = \mu_0 |\nabla H|$ (avec $\mu_0 = 4\pi \times 10^{-7}$ H/m – la perméabilité magnétique du vide) pour déplacer la nanoparticule à une distance l donnée avec l'énergie $k_B T$ d'agitation thermique. En omettant les détails de calcul, on obtient :

$$\frac{W_H}{k_B T} \sim \frac{M_S^p \nu_p L(\xi) |\nabla B| l}{k_B T}, \quad L(\xi) = \text{cth}(\xi) - \frac{1}{\xi}, \quad \xi = \frac{M_S^p \nu_p B}{k_B T}, \quad (2.2)$$

où $M_S^p \sim 4 \times 10^5$ A/m est l'aimantation d'un monocristal d'oxyde de fer, $\nu_p = \pi d^3 / 6$ est le volume de la nanoparticule de diamètre d , $L(\xi)$ est la fonction de Langevin qui tient compte de fluctuation thermique d'orientation du moment magnétique des nanoparticules par rapport à la direction du champ appliqué.

Dans le cas de (relativement) faibles champs et gradients de champs magnétiques ($B \sim 0,01$ T et $|\nabla B| \sim 1$ T/m) visés dans notre thèse, nous aurons $\frac{W_H}{k_B T} \approx 0,08$ pour le déplacement d'une particule isolée de taille $d = 10$ nm à la distance $l = 1$ cm. Le champ est donc très clairement trop faible pour contrer le mouvement brownien et la nanoparticule isolée ne pourra jamais être guidée par ce champ, ni séparée du fluide suspendant par un aimant ou même par un collecteur magnétique d'un séparateur magnétique, comme le montre l'article de MOESER et al.

(2004). En utilisant le champ magnétique et le gradient de champ fort ($B \sim 1$ T et $|\nabla B| \sim 100$ T/m) nous obtenons $\frac{W_H}{k_B T} \approx 50$. Cela peut faire croire que le guidage ou la séparation magnétique de nanoparticules seront efficaces, mais en réalité nous devons tenir compte de la force de frottement liquide exercée sur la nanoparticule. L'équilibre de la force magnétique, Eq. (2.1) et de la force visqueuse nous donne la vitesse de migration de la nanoparticule suivant le gradient de champ :

$$v_m = \frac{M_S^p L(\xi) |\nabla B|}{18\eta} d^2. \quad (2.3)$$

Cela donne une vitesse de migration de $0,2 \mu\text{m/s}$ dans un milieu aqueux (viscosité $\eta \sim 10^{-3} \text{Pa}\cdot\text{s}$) et 3 nm/s dans le milieu sanguin ($\sim 0,07 \text{ Pa}\cdot\text{s}$), même en présence du champ magnétique et du gradient de champ très fort ($B \sim 1$ T et $|\nabla B| \sim 100$ T/m). Ce sont des valeurs extrêmement faibles pour toute application biomédicale ou environnementale liée au guidage ou à la séparation magnétique de NOFs. Par exemple, la nanoparticule mettra 13 heures pour parcourir 1 cm de distance dans le chip microfluidique lors d'une analyse immunologique ; sinon il sera absolument impossible de déplacer les nanoparticules par le gradient de champ dans des vaisseaux sanguins où le sang circule à une vitesse moyenne de quelques mm/s ou même cm/s – vitesse significativement plus grande que celle de migration sous le champ. Le remplacement de l'oxyde de fer par un matériau plus magnétique, par exemple le fer pur avec $M_S^p \approx 1,5 \times 10^6$ A/m [KURA et al. (2010)] permet de gagner un facteur 4 en vitesse de migration, mais cela reste strictement insuffisant pour un guidage ou une séparation magnétique efficaces. La situation est un peu meilleure avec les applications reliées au mouvement angulaire de nanoparticules magnétiques. Tant que les nanoparticules de taille typique de 10 nm restent bien dispersées et isolées l'une de l'autre, le seul phénomène qui est reporté dans la littérature est la mise en rotation d'une suspension de nanoparticules (ferrofluide) par le champ magnétique tournant. Ce phénomène est potentiellement intéressant pour la génération des écoulements recirculants dans des applications de thrombolyse (Sec. II.2.3) cependant nous arrivons à obtenir des écoulements mesurables (vitesse angulaire de recirculation de quelques tours/min) uniquement en présence de fortes concentrations de nanoparticules (> 10 %vol) difficilement compatibles avec des applications biomédicales [SHLIOMIS (2021)].

Notons que les applications citées dans la Sec. II.2.3 sont basées sur l'autoassemblage de nanoparticules en agrégats de quelques microns par le champ magnétique appliqué. Effectivement, cet autoassemblage peut résoudre le problème de faible manipulation des nanoparticules isolées (à la fois en translation et en mouvement angulaire) car les agrégats formés par le champ magnétique atteignent une taille approximative $\sim 100 \mu\text{m}$ et donc les vitesses de migration sous gradient de champ sont de l'ordre du mm/s ou cm/s, selon l'Eq. (2.3). Cependant, un tel autoassemblage n'apparaît que si l'énergie d'interaction magnétique dipolaire entre les nanoparticules voisines est bien supérieure à l'énergie d'agitation thermique, le ratio des deux étant nommé le paramètre de couplage dipolaire qui est évalué par l'équation suivante [ROSENSWEIG (1985)] :

$$\lambda = \frac{\mu_0 (M_S^p)^2 L^2(\xi) v_p}{24 k_B T}, \quad (2.4)$$

où nous avons rajouté le facteur $L^2(\xi)$ pour tenir compte de la désorientation thermique des moments dipolaires des particules voisines. Pour les NOFs de taille $\sim 10 \text{ nm}$, nous obtenons $\lambda \approx 1$ à $B = 1 \text{ T}$ et $\lambda \approx 0,03$ à $B = 0,01 \text{ T}$. Il est donc impossible d'induire l'autoassemblage de ces nanoparticules même dans des champs magnétiques très forts.

La solution physiquement simple et la plus évidente à partir de l'Eq. (2.4) consiste à augmenter la taille des nanoparticules, à savoir que l'énergie d'interaction dipolaire croît proportionnellement au cube de la taille. Ceci est effectivement possible par différents moyens, tels que la synthèse polyol des nanoparticules multicœurs [LARTIGUE et al. (2012); HEMERY et al. (2017)] ou des nano-agrégats composés de nanoparticules assemblées par un polymère [FRKA-PETESIC et al. (2009)] ou encore l'utilisation dans certaines applications de microparticules au lieu des nanoparticules (tests immunologiques ELISA) ou des vésicules magnétiques ou des liposomes magnétiques de taille micrométrique (mesures in-situ de la viscoélasticité intracellulaire; délivrance et relargage contrôlé de médicaments) [WILHELM et al. (2003)]. Cependant, à part les cas de vésicules ou liposomes, l'augmentation de taille de nanoparticules peut avoir des effets néfastes sur la performance des applications visées comme : (a) la réduction du rapport surface sur le volume (aire spécifique) de particules diminuant la quantité de molécules biologiques ou de polluants véhiculés

par unité de masse des solides dispersés et réduisant la sensibilité de détection de ces molécules ; (b) risques accrus d'obstruction des vaisseaux sanguins ou des microcanaux de chips microfluidiques des analyses immunologiques ; (c) utilisation de techniques de synthèse plus sophistiquées, souvent plus chères avec des faibles quantités de particules obtenues au cours des synthèses par rapport à la synthèse classique par la méthode de coprécipitation de sels de fer. Il semble que l'utilisation de simples NOFs obtenus en grande quantité et à bas prix resterait très rentable si les problèmes de leur manipulation magnétique étaient résolus.

Apparemment dans beaucoup de cas, la nature elle-même a trouvé la solution à ce problème, sans qu'on l'aperçoive toujours. L'adsorption de molécules sur la surface des nanoparticules ou bien la dispersion des nanoparticules dans des milieux fortement ioniques réduit souvent les interactions colloïdales répulsives entre les nanoparticules et pourrait provoquer une certaine agrégation de nanoparticules. Une telle agrégation en l'absence de champ magnétique appliqué conduit à une augmentation de la taille effective des nanoparticules (ou plutôt des agrégats primaires). Cette taille est définie par la force des interactions colloïdales entre particules et par la cinétique d'agrégation. En prenant arbitrairement cette taille égale à $d = 100$ nm, nous évaluons que les agrégats primaires présenteront un paramètre de couplage dipolaire, $\lambda = 10^3$ à un champ magnétique aussi bas que $B = 0,01$ T. Ainsi, lors de l'application d'un champ magnétique, ils s'autoassembleront aisément en longs agrégats secondaires de taille micrométrique, ce qui est strictement impossible pour des nanoparticules isolées de taille 10 nm. Ces agrégats secondaires induits par le champ, atteignant des centaines de micromètres de longueur, devraient présenter des vitesses de migration élevées (mm/s à cm/s) [Eq. (2.3)] sous des gradients et intensités de champs magnétiques modérés (1 T/m et 0,01 T). De plus, on peut entrevoir une séparation magnétique efficace, et si nécessaire, les agrégats peuvent facilement être impliqués dans un mouvement de rotation en appliquant des champs magnétiques alternatifs tournants d'amplitude et de fréquence modérées (0,01 T à 5 – 50 Hz). Dans ce cas, les molécules adsorbées remplissent non seulement leur fonction en vue des applications souhaitées (purification de l'eau ou applications biomédicales), mais devraient implicitement fournir une amélioration drastique de la manipulation des nanoparticules par les champs magnétiques, élargissant ainsi

les champs d'application des nanoparticules magnétiques. L'idée générale de ce concept est présentée sur la Fig. II.3.

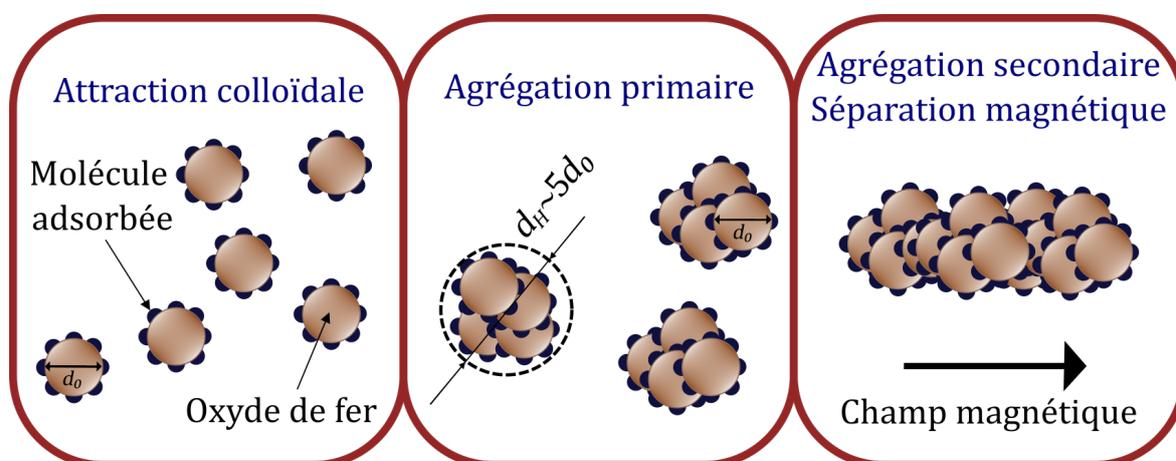


Figure II.3
Concept d'amplification de la manipulabilité des nanoparticules par adsorption moléculaire.

Malgré l'intérêt technologique évident, les bases fondamentales de ce concept n'ont toujours pas attiré suffisamment d'attention. La littérature existante se concentre sur deux aspects distincts du problème actuel : (a) l'agrégation des nanoparticules induite par un changement des conditions physico-chimiques lorsqu'elles sont dispersées dans ses milieux physiologiques [GUIBERT et al. (2015); ETHERIDGE et al. (2014); EBERBECK et al. (2010); CABRERA et al. (2015); PILATI et al. (2021); COSTO et al. (2012)] en particulier dans le plasma sanguin. En effet, les protéines adsorbées peuvent réduire la charge de surface effective des nanoparticules ou induire des interactions hydrophobes favorisant l'agrégation [S. LIU et al. (2010); LARTIGUE et al. (2012); JEDLOVSZKY-HAJDÚ et al. (2012)]; (b) l'amélioration de la mobilité magnéto-phorétique ou l'augmentation de l'efficacité de la séparation magnétique des NOFs grâce à la formation de chaînes induit par le champ magnétique [DE LAS CUEVAS et al. (2008); LEONG et al. (2020)] ou à la séparation de phase [KUZHIR et al. (2017); EZZAIER et al. (2018a)]. Cependant, la combinaison des deux aspects mentionnés ci-dessus n'a, à notre connaissance, jamais été étudiée.

Avant de formuler les objectifs de thèse basée sur le concept de la Fig. II.3, nous allons d'abord exposer en quelques détails les phénomènes physiques derrière ce concept.

II.4 PHÉNOMÈNES PHYSIQUES DERRIÈRE LE CONCEPT DE MANIPULABILITÉ AMPLIFIÉE

Selon une brève introduction du concept de manipulabilité amplifiée par adsorption moléculaire, les phénomènes rencontrés dans cette technique sont : (a) l'agrégation colloïdale de nanoparticules (agrégation primaire, Sec. II.4.1), (b) l'autoassemblage de nanoparticules (ou leurs agrégats primaires) sous champ magnétique (agrégation secondaire, Sec. II.4.2); (c) migration des agrégats secondaires sous gradient de champ dénommée magnétophorèse coopérative (Sec. II.4.3); (d) séparation magnétique en présence d'autoassemblage sous champ (Sec. II.4.4); (e) dynamique des agrégats magnétiques sous champs alternatifs (Sec. II.4.5). Tous ces phénomènes sont abordés dans une certaine mesure dans notre travail; à cet effet, nous leur réservons suffisamment de place dans notre état de l'art.

II.4.1 AGRÉGATION COLLOÏDALE

En absence de champ magnétique, les nanoparticules magnétiques peuvent être soumises à différentes interactions pouvant influencer leur stabilité, comme décrit en détail dans des études de RUSSEL et al. (1991) et VAN DE VEN (1989).

La force de van der Waals :

En effet, le nuage électronique d'un atome fluctue au cours du temps et induit ainsi un moment dipolaire \vec{P} . La moyenne temporelle de ce moment est nulle, $\langle \vec{P} \rangle = 0$, cependant, le moment dipolaire fluctuant d'un atome donné engendre un moment dipolaire sur un atome voisin. Ainsi les atomes s'attirent l'un l'autre et la moyenne temporelle de la force résultante n'est pas nulle. Cette interaction entre les atomes induit une force attractive entre les particules.

Les interactions électrostatiques :

Elles se caractérisent par la charge de la particule en surface. En effet une particule chargée dispersée dans un solvant va attirer des ions de charge opposée, permettant ainsi de former ce que l'on appelle une double couche électrique. La répulsion électrostatique provient de la répulsion entre les doubles couches électriques des particules voisines. Cette double couche électrique est caractérisée par la longueur de Debye (épaisseur caractéristique).

Théorie DLVO :

Dans une suspension de particules chargées, les deux précédentes interactions mentionnées jouent un rôle dans l'agrégation des particules. En effet la théorie de Derjaguin, Landau, Verwey et Overbeek (DLVO) explique l'agrégation des suspensions par l'effet combiné de l'attraction de van der Waals et de la répulsion électrostatique due à la double couche. Les interactions électrostatiques décroissent plus rapidement que celles de van der Waals. Pour des grandes distances de séparation, c'est donc l'attraction qui domine. Pour résumer, nous pouvons dire que pour une haute barrière de potentielle $\gg k_B T$, les particules ne s'attirent pas. Cependant, lors d'ajout de sels d'ions dans la solution, les ions vont affaiblir la charge de la double couche et donc abaisser la barrière de potentielle ce qui implique l'agrégation des particules.

Les interactions stériques :

Celles-ci proviennent de l'interaction entre les couches de polymère ou de tensioactif adsorbées sur la surface des nanoparticules. Le potentiel de cette interaction se calcule comme la variation de l'énergie libre de Gibbs (enthalpie libre) du système considéré décrite comme :

$$U_{stérique} = \Delta G = G_\infty - G(h) = \Delta H - T\Delta S \sim k_B T v^2 \left(\left(\frac{1}{2} \right) - \chi \right), \quad (2.5)$$

où ΔH est la variation de l'enthalpie due aux interactions entre les chaînes de polymère caractérisées par le paramètre de Flory, χ ; ΔS est la variation de l'entropie

due à la gêne stérique entre les brosses de polymères adsorbés (effet ressort), ν est le rapport du nombre de chaînes et la surface de particule ; h est la séparation entre la surface des particules voisines.

Si $\chi = 1/2$ alors $U_{stérique} = 0 \rightarrow$ pas d'interaction entre particules.

Si $\chi < 1/2$ alors $U_{stérique} > 0 \rightarrow$ répulsion entre particules.

Si $\chi > 1/2$ alors $U_{stérique} < 0 \rightarrow$ attraction entre particules.

Le paramètre de Flory dépend de l'affinité entre le polymères adsorbés et le solvant. Pour la stabilisation colloïdales on choisit le polymère qui assure $\chi < 1/2$ et donc une bonne répulsion stérique. Du point de vue théorique, on inclut le potentiel d'interaction stérique [Eq. (2.5)] dans la théorie DLVO et on s'assure que le polymère adsorbé fournit une barrière de potentiel haute ($> 10k_B T$) pour éviter l'agrégation. Si malgré tout, la barrière de potentiel n'est pas suffisamment élevée et que nous ne parvenons pas à assurer la stabilité colloïdale parfaite, il est important de savoir à quelle vitesse les particules s'agrègent. Pour ce faire, nous pouvons prendre en considération l'équation de Smoluchowski, loi générale permettant de prédire le taux d'agrégation ainsi que la taille des agrégats [RUSSEL et al. (1991)]. Celle-ci montre le taux d'apparition des agrégats en fonction du nombre d'agrégats déjà présents dans la suspension. Le taux d'agrégation dépend entre autres du mécanisme de collision entre particules. Dans le cas de floculation brownienne, les particules entrent en collision grâce au mouvement brownien. Dans le cas de floculation induite par cisaillement les particules entrent en collision grâce à une différence de vitesse entre différentes couches du liquide suspendant cisailé [RUSSEL et al. (1991)].

II.4.2 AUTOASSEMBLAGE SOUS CHAMP MAGNÉTIQUE

Lorsqu'elles sont soumises à un champ magnétique, les nanoparticules superparamagnétiques peuvent subir une séparation de phase se manifestant par l'autoassemblage de nanoparticules individuelles en agrégats anisotropes de taille

micrométrie. Cette séparation de phase est considérée thermodynamiquement comme une transition de phase de condensation, avec des diagrammes de phase appropriés et des microstructures d'équilibre largement étudiées théoriquement et expérimentalement [BUYEVICH et al. (1990); J. LIU et al. (1995); HONG et al. (1997); ZUBAREV et ISKAKOVA (2002); HYNINEN et DIJKSTRA (2005); DUBOIS et al. (2000); COUSIN et al. (2001); COUSIN et al. (2003); PROKOPIEVA et al. (2009); HOLM et WEIS (2005)]. Un tel autoassemblage est un phénomène considéré comme nécessaire pour certaines applications (sondage de la viscoélasticité intracellulaire et lyse des caillots sanguins) et parasite pour d'autres applications (dosages immunologiques et hyperthermie). Une étude détaillée de la cinétique du processus de séparation de phase, déjà abondamment documentée dans le cas d'un champ magnétique permanent, nous permet de connaître l'échelle de temps d'agrégation. Cette donnée est impérative pour la réussite de la réalisation d'une application donnée.

Des études expérimentales par diffusion de lumière ou visualisation optique directe sur des nanoparticules de 10 nm à 20 nm ont révélé des motifs dispersés allongés attribués à de longs agrégats en forme de goutte. Leur croissance dans le temps s'est révélée limitée par leur répulsion dipolaire latérale intrinsèque [SOCOLIUC et BICA (2002); LASKAR et al. (2010); et VINOD et PHILIP (2018)]. Ceci contredit l'observation à longue durée de SWAN et al. (2012) dans des conditions de microgravité lorsque tous les agrégats ont fusionné en une seule phase continue (un seul domaine macroscopique). Des expériences similaires sur des nano-clusters superparamagnétiques ou des gouttelettes de nano-émulsion de 30 nm à 200 nm ont également révélé l'apparition d'agrégats allongés en forme d'aiguilles. Ils se développent avec le temps en raison de l'absorption de nano clusters isolés de la phase diluée entourant les agrégats suivis de la coalescence des agrégats dus aux attractions dipolaires. Cette coalescence a cependant été gênée par la répulsion dipolaire [EZZAIEB et al. (2017); EZZAIEB et al. (2018a) et MOHAPATRA et PHILIP (2019)].

Pour ce qui est de la cinétique de séparation de phase, dans leurs travaux, ZUBAREV et IVANOV (1997) ont considéré la nucléation homogène et la croissance des agrégats par la diffusion de nanoparticules (15 nm - 20 nm) vers les agrégats, suivie

d'un murissement d'Ostwald, permettant la formation d'une phase concentrée. Ils ont établi les lois d'échelle pour le volume moyen d'agrégats en fonction du temps au stade de croissance des agrégats, $\langle V \rangle \approx t^{7/4}$, et au stade de murissement d'Ostwald, $\langle V \rangle \approx t^{7/6}$. Plus tard, EZZAIER et al. (2017) ont modélisé la cinétique d'agrégation de nano clusters superparamagnétiques relativement grands (~ 50 nm). Ils ont établi que le flux diffusif domine le flux magnétophorétique pour le stade de croissance des agrégats. La coalescence des agrégats sur des échelles de temps plus longues conduit une agrégation à grande vitesse, avec $\langle V \rangle \approx t^{7/2}$ et domine le murissement d'Ostwald en accord avec les expériences.

Une série de publications a été consacrée aux structures d'équilibre et à la cinétique de séparation de phase dans les champs unidirectionnels pulsés avec un signal de forme rectangulaire. Selon le rapport entre les périodes « champ activé » et « hors champ », des agrégats ellipsoïdaux en forme d'aiguilles [PROMISLOW et GAST (1997)], des structures percolées ou colonnaires [SWAN et al. (2014)], voire des structures ramifiées perpendiculaires au champ appliqué [KIM et al. (2020)] ont été observés et prédits par des simulations numériques [SHERMAN et SWAN (2016)]. La largeur moyenne $\langle s \rangle \approx t^m$ de ces structures montre une croissance modeste limitée par la diffusion au début avec $m \approx 1/4 - 1/3$, suivie d'une croissance plus rapide due à la coalescence avec $m \approx 3/2$ [SWAN et al. (2014); KIM et al. (2020)].

II.4.3 MAGNÉTOPHORÈSE COOPÉRATIVE

L'agrégation de particules due aux interactions magnétiques dipolaires particules - particules amplifie de manière significative la migration de celles-ci. Ce phénomène est désigné comme la magnétophorèse coopérative [LEONG et al. (2020)]. Les agrégats allongés se déplacent plus vite dans le fluide suspendant que des particules individuelles car ils possèdent un moment dipolaire magnétique plus important dû au grand nombre de particules les composant, ce qui leur fait subir une plus grande force magnétique. Ils subissent aussi un coefficient de frottement plus important qu'une particule seule, compensé par l'augmentation de la force magnétique. Ce gain est encore augmenté avec l'agrégation latérale des chaînes, formant d'épais faisceaux de chaînes. L'analyse théorique basée sur l'équilibre entre les

forces magnétiques et la résistance hydrodynamique des chaînes autoassemblées et constituées de particules magnétiques [FARAUDO et al. (2013)] indique que le temps de migration sous gradient de champ t doit décroître à mesure que la concentration de particules magnétiques c augmente suivant une loi de puissance :

$$t \sim c^{-1/4} \quad (2.6)$$

Selon l'Eq (2.6), l'accélération de la migration magnétophorétique d'un facteur 2 nécessite une augmentation de la concentration de particule d'un facteur de ~ 16 .

La formation de ces agrégats allongés repose sur la minimisation de l'énergie impliquée dans l'association magnétique mais aussi sur la perte d'entropie dans la solution due à la formation des agrégats. L'équilibre entre ces facteurs thermodynamiques est donné par le paramètre d'agrégation sans dimension N^* , qui implique non seulement les propriétés magnétiques des particules, mais aussi les grandeurs thermodynamiques telles que la concentration et la température [FARAUDO et al. (2013); FARAUDO et al. (2016); ANDREU et al. (2011)].

Il existe 3 valeurs de N^* pour l'autoassemblage sous champ :

$N^* < 1$, la formation de structures n'est pas possible car l'entropie domine ;

$N^* = 1$, valeur critique ;

$N^* > 1$, les particules formeront des agrégats allongés.

Ce paramètre d'agrégation peut être calculé à partir des paramètres de la suspension grâce à l'équation :

$$N^* = \sqrt{\varphi e^{(\Gamma-1)}}, \quad (2.7)$$

avec φ , la fraction volumique des particules magnétiques dans le fluide colloïdale et Γ , le paramètre de couplage dipolaire donné par l'équation suivante légèrement différente de l'Eq. (2.4) :

$$\Gamma = \frac{m^2}{2\pi\mu_0 d^3 k_B T} \quad (2.8)$$

avec m étant le moment magnétique dipolaire des particules.

II.4.4 SÉPARATION MAGNÉTIQUE EN PRÉSENCE D'AUTOASSEMBLAGE INDUIT PAR LE CHAMP

Le phénomène de magnétophorèse coopérative augmente non seulement la vitesse de migration de particules magnétiques en présence du gradient de champ mais aussi l'interaction magnétique entre les particules (ou plutôt leurs agrégats) et les collecteurs magnétiques des séparateurs magnétiques. Ceci a pour effet d'augmenter l'efficacité de la séparation magnétique. Les études de l'effet de l'agrégation des NOFs induite par le champ sur la séparation magnétique de NOFs a été réalisée dans mon équipe d'accueil et est en partie résumée dans l'article de KUZHIR et al. (2017). Les auteurs ont choisi un réseau de micropiliers magnétisables comme l'une des configurations possibles (Fig. II.4.a et b) du système de séparation magnétique permettant la visualisation de dépôts de NOFs. On pousse la solution diluée de NOFs au travers d'un canal microfluidique muni d'un réseau de piliers à débit constant et en présence d'un champ magnétique longitudinal au canal. Lors de l'écoulement, les particules magnétiques sont séparées de la suspension liquide par les nombreux micropiliers plus ou moins rapprochés et magnétisés par un champ magnétique externe.

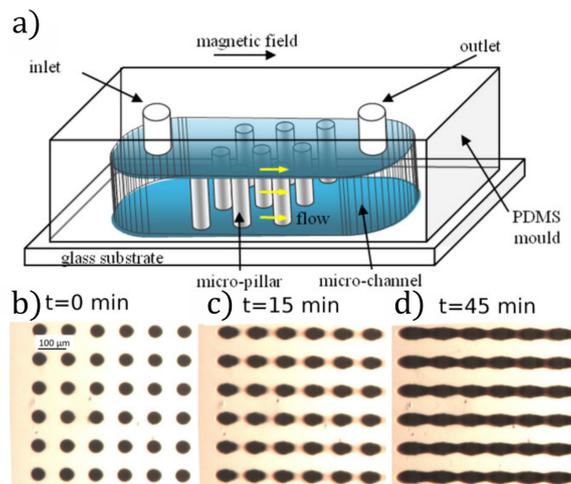


Figure II.4

Schéma du système expérimental utilisé pour la filtration de particules à travers un réseau de micropiliers dans un canal microfluidique (a). Les images (b)-(d) montre l'accumulation des particules autour des piliers pour un champ magnétique constant $H = 6\text{kA/m}$ avec une vitesse de filtration constante. L'image (b) correspond au temps $t = 0$ en l'absence de particules magnétiques [adapté de KUZHIR et al. (2017)].

En fonction de l'équilibre entre les forces hydrodynamiques et les forces magnétiques entre les particules de ferrofluide et les micropiliers, les particules sont soit capturées par les micropiliers, soit emportées au loin de ceux-ci par le flux. Au fur et à mesure, les particules capturées forment des dépôts denses autour des micropiliers. Les dépôts croissent avec le temps jusqu'à une certaine taille dite d'équilibre. À l'état d'équilibre, la quantité de particules arrivant sur le micropilier équilibre la quantité de particules érodées de la surface du dépôt par les forces hydrodynamiques. La capture de particules est affectée par la présence de micropiliers voisins car ils modifient la vitesse et le champ magnétique autour d'un micropilier donné comme détaillé par ORLANDI et al. (2016).

Dans le cas où les NOFs forment les agrégats secondaires induits par le champ, la taille et la forme des agrégats influencent les forces hydrodynamiques et magnétiques. Il a été trouvé que l'efficacité de la séparation magnétique (proportionnelle au flux de NOFs capturées par un collecteur magnétique) augmentait quadratiquement avec le diamètre des agrégats. Notamment pour des agrégats allongés de diamètre D , l'efficacité de séparation magnétique est donnée par [EZZAIEB et al. (2018a)] :

$$\Lambda \approx \Lambda_0 \left(\frac{D}{d} \right)^2, \quad (2.9)$$

avec Λ_0 l'efficacité pour une particule isolée de diamètre d . Ce même bilan de forces magnétiques et hydrodynamiques implique que l'efficacité de séparation est une fonction croissante du champ magnétique et une fonction décroissante de la vitesse d'écoulement. L'introduction du rapport caractéristique des forces hydrodynamiques sur les forces magnétiques, appelé nombre de Mason, permet de combiner les effets du champ et de la vitesse en un seul paramètre sans dimension défini par Ma . L'efficacité de capture de NOFs isolées décroît comme $\Lambda_0 \propto Ma^{-1}$. Cependant la chute d'efficacité de la séparation est plus forte pour des agrégats induits par le champ : $\Lambda \propto Ma^{-1,7}$ pour des chaînes de particules [ORLANDI et al. (2016)] et $\Lambda \propto Ma^{-1,57}$ pour des agrégats sous forme de gouttelettes [EZZAIEB et al. (2018a)]. Cela est dû soit à la rupture des chaînes lors de l'écoulement soit à la compétition entre le temps d'agrégation sous champ et le temps de parcours des particules à travers le séparateur magnétique.

II.4.5 DYNAMIQUE DES AGRÉGATS MAGNÉTIQUES SOUS CHAMPS ALTERNATIFS

Les nanoparticules magnétiques se comportent de façon identique à basses fréquences aussi bien en champs tournants qu'en champs permanents à la différence près qu'ils se rassemblent en agrégats allongés en forme de goutte qui tournent de manière synchrone avec le champ [SANDRE et al. (1999)]. Cependant, l'état final d'un colloïde magnétique est considérablement différent. Dans un champ permanent, tous les agrégats fusionnent dans la phase continue concentrée, et le système s'installe dans son état fondamental d'équilibre avec une énergie minimale [SWAN et al. (2012)]. Dans un champ tournant, la formation de la phase concentrée semble être entravée par la répulsion hydrodynamique entre les agrégats en rotation. STIKUTS et al. (2020) ont récemment observé que les gouttelettes magnétiques ne fusionnent pas mais s'organisent en une structure cristalline. Ils stipulent qu'un équilibre entre les interactions magnétiques dipolaires attractives et hydrodynamiques répulsives est responsable de cette structuration hors d'équilibre. À des fréquences plus élevées du champ tournant, les agrégats en forme de goutte tournent de manière asynchrone avec le champ. Grâce aux interactions hydrodynamiques avec le liquide suspendant, leurs formes évoluent en bâtonnet courbé, en étoile de mer ou en ellipsoïde aplati selon l'amplitude et la fréquence du champ [BACRI et al. (1994); CĒBERS (2002); LEBEDEV et al. (2003)], mais dans tous les cas, l'effondrement de tous les agrégats en une seule phase massive n'a jamais été observé.

Quelle que soit leur morphologie, lorsqu'ils tournent sous champ magnétique tournant, les assemblages magnétiques (micro-agrégats ou gouttelettes de ferrofluide) génèrent autour d'eux des flux locaux qui se prolongent dans le solvant à une échelle de longueur comparable à leur taille. Dans ce contexte, comme déjà mentionné dans la Sec. II.3, un champ magnétique tournant peut entraîner en rotation tout un colloïde magnétique [ROSENSWEIG (1985), SHLIOMIS (2021)]. Ainsi, il a été récemment montré dans mon équipe d'accueil que la rotation des agrégats magnétiques peut générer un écoulement macroscopique dans un canal fermé [RABOISSON-MICHEL (2022)].

II.5 OBJECTIFS DE THÈSE. DESCRIPTION BRÈVE DES SYSTÈMES ÉTUDIÉS

II.5.1 OBJECTIFS DE THÈSE

Une fois la problématique de manipulation de NOFs bien introduite (Sec. II.3) en s'appuyant sur les contextes applicatif (Sec. II.2) et fondamental (Sec. II.4), il est temps d'annoncer quelles nouveautés nous apportons à cette problématique dans le travail actuel. Dans la Sec. II.3, nous avons (imprudemment) mentionné que la nature trouve elle-même des solutions pour rendre aisées les manipulations de petites nanoparticules (~ 10 nm) issues de synthèses simples, de budget modéré et ceci en présence de faibles champs et/ou gradients de champs magnétiques ($\sim 0,01$ T, ~ 1 T/m). Mais les deux problèmes majeurs par ailleurs interconnectés restent l'absence d'une quelconque maîtrise de l'agrégation primaire de nanoparticules (induite par l'adsorption de molécules ciblées) ainsi que l'absence de compréhension des effets d'adsorption sur la manipulation des nanoparticules ou plutôt de leurs agrégats secondaires induits par le champ. En effet, quelle serait la taille optimale des agrégats primaires permettant de mieux contrôler la manipulation des agrégats secondaires? Les agrégats trop petits empêcheront la manipulation de nanoparticules à cause des limitations physiques exposées dans la Sec. II.3. D'autre part, l'agrégation trop « violente » poserait des problèmes de sédimentation, de blocage de canaux ou de mauvaise manipulation à cause des interactions avec des parois solides des canaux (frottement, adhésion, ...). Cette lacune de connaissances nous permet de formuler les objectifs globaux de la thèse :

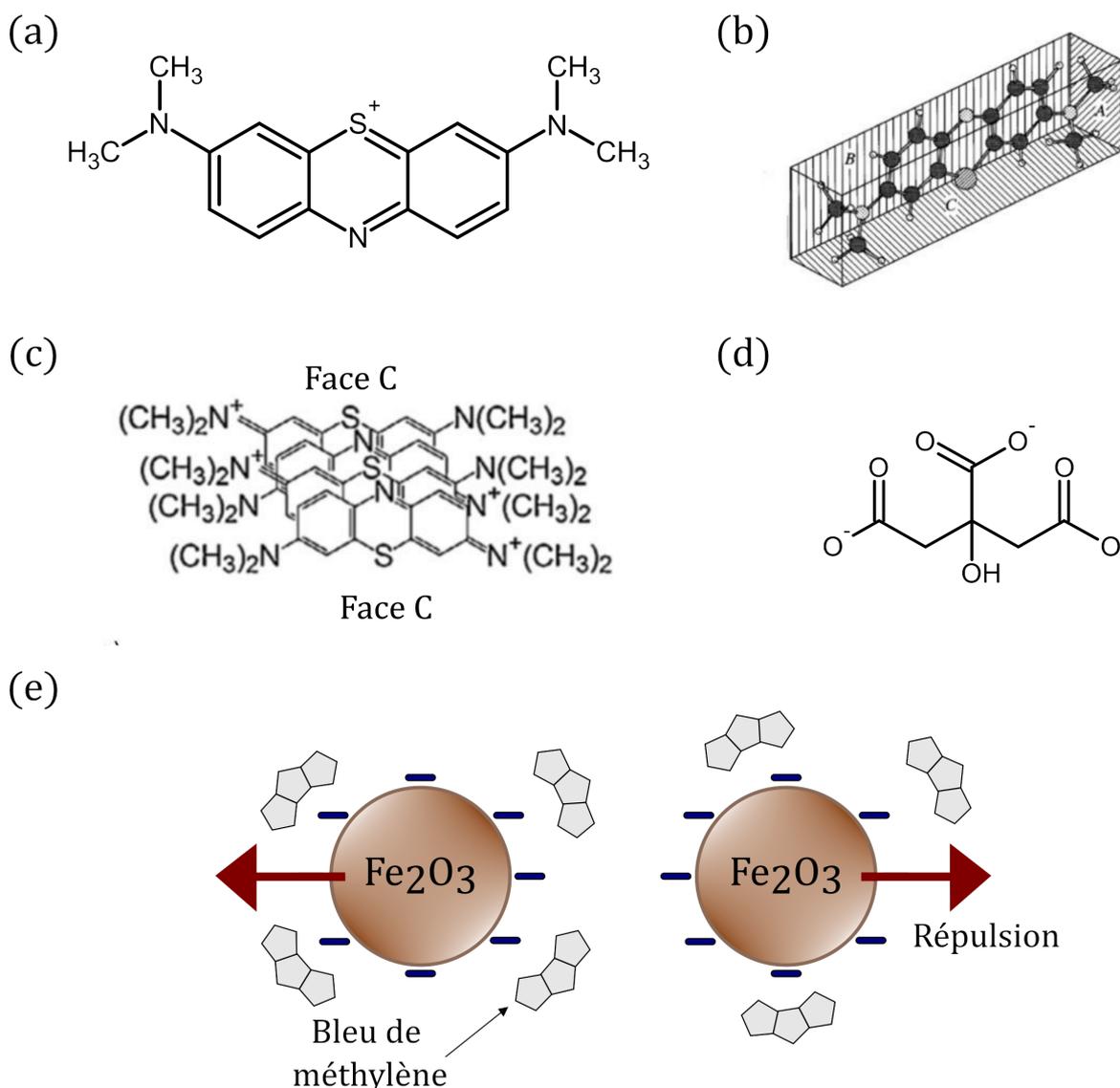
(1) Pour des systèmes physico-chimiques favorisant les attractions colloïdales, établir les corrélations expérimentales (et dans la mesure du possible théoriques) entre le taux de recouvrement de surface de NOFs par des molécules adsorbées sur les processus d'autoassemblage sous champ (agrégation secondaire) et sur l'efficacité de la séparation magnétique de nanoparticules

(2) En utilisant trois systèmes physico-chimiques complètement différents, mettant en jeu les interactions attractives entre nanoparticules de nature différente, vérifier le caractère général (ou non) du concept d'amplification de manipulabilité magnétique des NOFs par l'adsorption de molécules sur leur surface.

Afin de rendre la lecture de la thèse plus fluide, nous allons maintenant brièvement présenter les trois systèmes physico-chimiques étudiés.

II.5.2 ADSORPTION DU BLEU DE MÉTHYLÈNE SUR LES NANOPARTICULES CITRATÉES

Le premier système choisi est l'adsorption de molécules du colorant organique cationique – bleu de méthylène (BM) sur les NOFs recouvertes par le citrate de sodium, dénommé par la suite Cit. Les schémas chimiques du BM et du Cit sont présentés sur Fig. II.5.a-c et II.5.d. Dans une large plage de pH (surtout au voisinage du pH neutre), la surface de nanoparticules citratées porte une charge électrique négative tandis que le BM est chargé positivement. On s'attend donc que le BM s'adsorbe sur la surface des nanoparticules grâce à l'attraction électrostatique à la surface et nous pensons (naïvement) que l'adsorption du BM réduira la densité surfacique de la charge effective des nanoparticules et par conséquent diminuera l'intensité de la répulsion électrostatique entre nanoparticules ce qui pourrait réduire leur stabilité colloïdale et conduire à une agrégation par les forces de van der Waals (agrégation primaire). Nous confirmerons cette agrégation en présence du BM dans le Chapitre IV, cependant le mécanisme évoqué ici sera remis en cause.

**Figure II.5**

Structure moléculaire du bleu de méthylène en deux dimensions (a) ou trois dimensions selon IMAMURA et al. (2002) (b). Le schéma (c) montre la formation des agrégats de type H du BM par interactions $\pi - \pi$ [adapté de OVCHINNIKOV et al. (2016)]. Structure moléculaire d'un ion de citrate (d). Mécanisme possible d'agrégation primaire des NOFs recouvertes de citrate (e). L'ajout de BM à la solution de nanoparticules devrait favoriser l'agrégation (e).

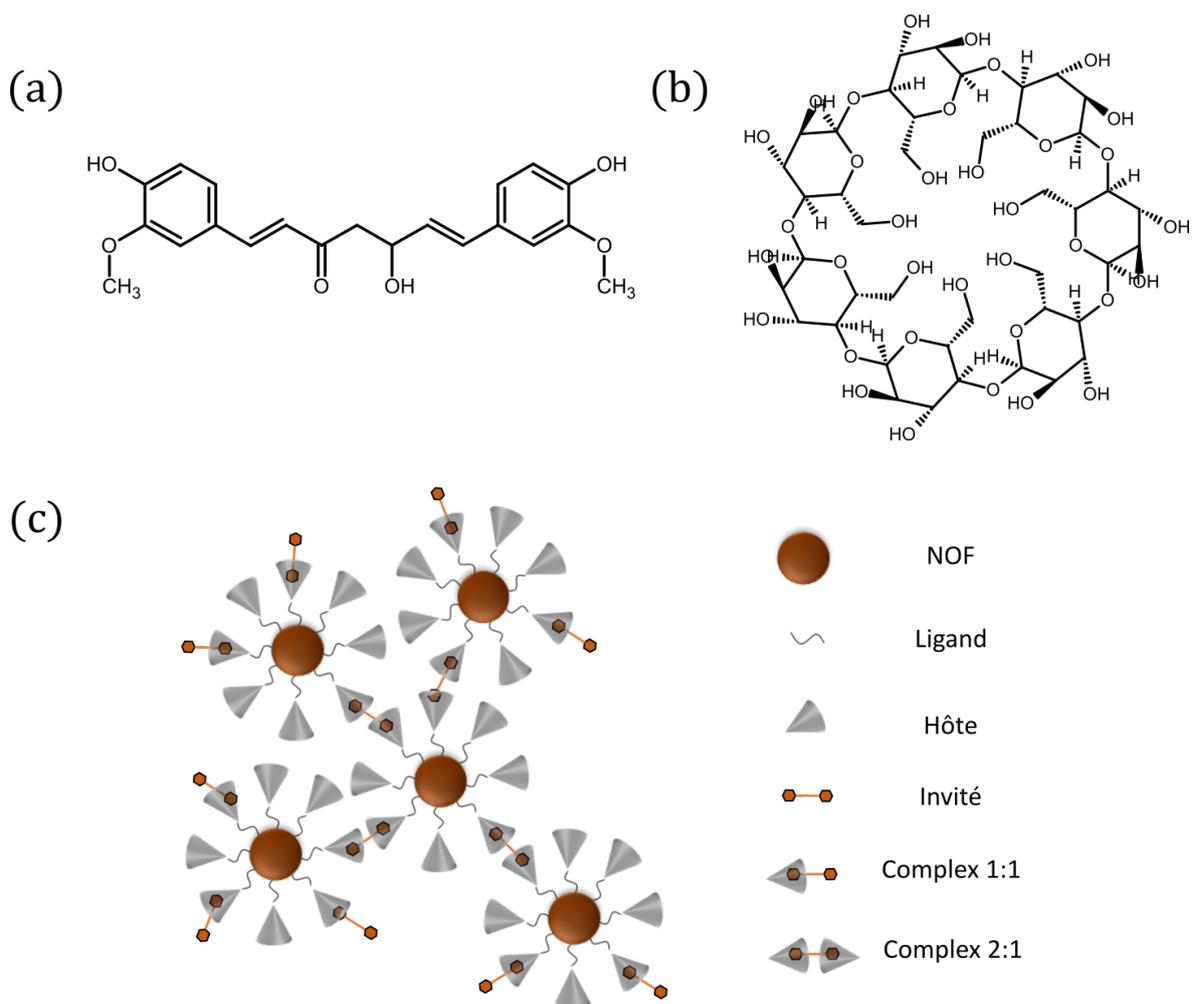
D'un point de vue pratique, le choix du BM pour tester l'influence de l'adsorption sur la réduction de la barrière répulsive électrostatique est conditionné par le fait que cette molécule est facilement dosable par la spectrophotométrie UV-visible. Dans le domaine biomédicales le BM est couramment utilisé pour ses vertus antiseptiques et antioxydantes. Lors d'intoxication par des nitrates/chlorates, le BM peut aider à réduire la méthémoglobine en hémoglobine. De plus, le BM sert également de colorant histologique. Il peut aussi être utilisé en tant que colorant

industriel dans l'industrie du textile ou plastique. Présent en grandes quantités dans des eaux usées de ces industries, il est considéré comme polluant et doit être enlevé. Les composites magnétiques et NOFs en particulier sont considérés comme de bons adsorbants du bleu de méthylène [ZHANG et al. (2013)]. Notre étude fondamentale de ce premier système physico-chimique est donc bien placée dans le contexte d'une application environnementale de NOFs.

Nous décrivons en détails la caractérisation des NOFs dans la Sec. IV.1, l'équilibre d'adsorption du BM dans la Sec. IV.2, les expériences sur l'agrégation primaire dans la Sec. IV.3, les expériences d'agrégation secondaire dans la Sec. IV.4 avec la séparation magnétique dans la Sec IV.5.

II.5.3 CAPTURE DE CURCUMINE PAR LES NANOPARTICULES RECOUVERTES PAR DU β -CYCLODEXTRINE

Le deuxième système vise la capture de molécules de curcumine (CUR, Fig. II.6.a) par NOFs recouvertes par le β -cyclodextrine (β CD, Fig. II.6.b). La curcumine n'étant pas chargée dans une solution aqueuse de l'éthanol (où elle se disperse bien), une autre type d'interaction avec la surface d'oxyde de fer (recouverte par β CD) est attendue. Notamment, grâce à des interactions hydrophobes, la molécule CUR peut entrer dans une ou deux cages β CD, et ces modes de liaison sont appelés complexes d'inclusion hôte-invité 1 : 1 ou 2 : 1, respectivement. Certaines molécules de CUR peuvent relier les NOFs voisines, conduisant ainsi à des agrégats primaires, en formant des complexes d'inclusion 2 : 1 avec des entités β CD à la surface de différentes particules, comme le montre schématiquement la Fig. II.6.c. Nous allons essayer de vérifier ce mécanisme d'agrégation primaire (induit par la capture de CUR) dans le Chapitre V.

**Figure II.6**

(a) Structure moléculaire de la curcumine. (b) Structure moléculaire de la β -cyclodextrine. (c) Mécanisme possible d'agrégation primaire des NOFs recouvertes de β CD par la formation du complexe d'inclusion 2 : 1 β CD :CUR. L'ajout de CUR à la solution de nanoparticules devrait favoriser à la fois les complexes d'inclusion 1 : 1 et 2 : 1 β CD :CUR sur la surface des NOFs

Le choix de la CUR pour le deuxième système physico-chimique est dicté en partie par l'importance biomédicale de cette molécule qui reste relativement simple en comparaison avec d'autres substances médicamenteuses. La CUR possède un pouvoir antioxydant ainsi qu'anti-inflammatoire, c'est une molécule insoluble dans l'eau pure et par conséquent dans le corps humain. Afin de pouvoir apporter cette molécule dans une zone spécifique du corps humain, il est donc nécessaire d'élaborer un système permettant l'encapsulation de cette molécule dans des cages de β CD à la surface des NOFs avec un guidage dans le corps humain par un gradient d'un champ magnétique.

Nous décrivons en détail le greffage de β CD sur l'oxyde de fer dans la Sec. V.1, les expériences sur la capture de CUR par les nanoparticules fonctionnalisées et les résultats de l'agrégation primaire dans la Sec. V.2, nous aborderons l'agrégation secondaire dans la Sec. V.3, ainsi que la séparation magnétique de NOFs avec la CUR capturée dans la Sec. V.4.

II.5.4 FORMATION DU COMPLEXE ANTIGÈNE-ANTICORPS SUR LA SURFACE DES NANOPARTICULES

Le dernier système physicochimique étudié concerne la capture des antigènes (Influenza Hémagglutinine (HA) Peptide) à la surface des NOFs munies des anticorps (AC) monoclonaux (Anti-HA-Tag antibody, Rabbit Monoclonal) ayant une bonne affinité avec les antigènes (AG).

En général, les ACs disposent d'une forme en Y. Ils sont formés de deux paires de chaînes polypeptidiques lourdes et de deux paires de chaînes polypeptidiques légères reliées par des ponts. Chaque chaîne légère est composée d'une partie fixe constante et d'une partie variable ; les chaînes lourdes sont composées d'une partie variable et de trois parties constantes (Fig. II.7).

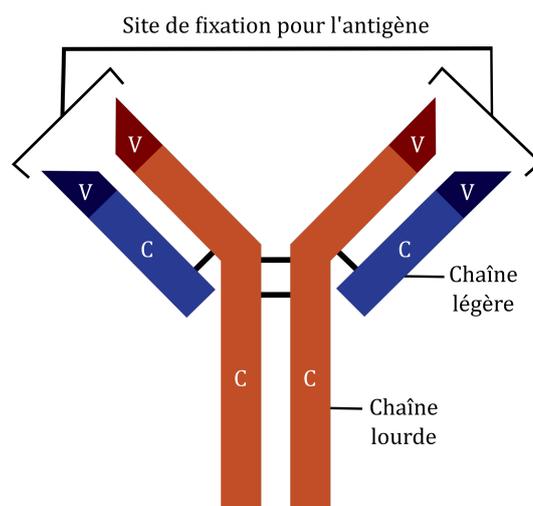


Figure II.7
Schéma d'un anticorps, en orange les chaînes lourdes avec les parties variables V et parties constantes C, en bleu les chaînes légères avec les parties variables V et parties constantes C

Une fois proche l'un de l'autre, la liaison entre un AC et un AG se fait de manière spécifique. Cette spécificité dépend de la zone dite variable aux extrémités des ACs (Fig. II.8). Les AG disposent d'une partie nommée « épitope » qui est reconnue par l'AC. Cette partie se fixe de manière spécifique à la partie réceptrice de l'AC nommée « paratope ».

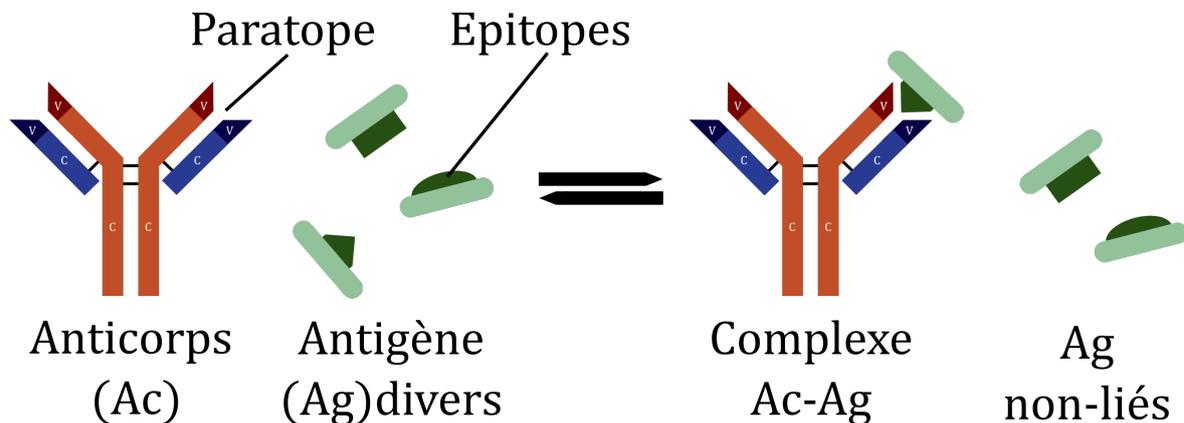


Figure II.8
Mécanisme possible de la liaison entre un AC et un AG

Ainsi, selon la Fig. II.8 l'AG n'est pas censé se lier à deux ACs monoclonaux, à la différence de l'analyse d'immuno-agglutination utilisant des ACs polyclonaux [BOM et BOLAND (2000)]. On ne devrait donc pas s'attendre au pontage des nanoparticules voisines par un AG pontant deux ACs accrochés aux particules voisines. Cependant, il peut y avoir des interactions non-spécifiques entre les ACs et les AGs ce qui pourrait en principe provoquer l'apparition de clusters de NOFs. Cette hypothèse sera abordée dans le Chapitre VI sur le couple donnée AC-AG.

Le choix de ce troisième système s'explique par une application importante des NOFs dans des analyses immunologiques. En effet, afin d'augmenter la rapidité de ces analyses, il est possible de combiner l'efficacité de la séparation magnétique des nanoparticules (à condition qu'elles s'autoassemblent en agrégats micrométriques en présence d'un champ magnétique) avec la fonctionnalisation de leur surface par des ACs.

Les détails des fonctionnalisations et caractérisations des NOFs fonctionnalisés avec des ACs sont présentés dans la Sec. VI.1. L'étude de l'agrégation primaire

de NOFs en présence des ACs est exposée dans la Sec VI.2. L'agrégation secondaire et la séparation manétique amplifiées par ajout des AGs sont présentées dans la Sec. VI.3 et VI.4.

Les trois systèmes physico-chimiques avec trois mécanismes différents d'interaction entre les molécules adsorbées (ou capturées) à la surface étant brièvement présentés, nous allons détailler dans les chapitres suivants ce qu'il en ressort concernant la relation entre la quantité de molécules adsorbées à la surface de nanoparticules et leur agrégation primaire qui est censé impacter considérablement l'agrégation secondaire (sous champ) et la séparation magnétique. Nous allons commencer par exposer dans le Chapitre suivant (Chapitre III) les méthodes de fonctionnalisation de NOFs et les méthodes expérimentales utilisées tout au long de ce travail.

Chapitre III

MATÉRIAUX ET MÉTHODES

III

MATÉRIAUX ET MÉTHODES

III.1 Synthèse de Nanoparticules d'oxyde de fer	50
III.2 Fonctionnalisation	51
III.2.1 Fonctionnalisation avec citrate de sodium	51
III.2.2 Fonctionnalisation avec β -cyclodextrine	52
III.2.3 Fonctionnalisation avec des anticorps	54
III.3 Méthodes de caractérisation de NOFs « nues » et fonctionnalisées . .	58
III.3.1 Caractérisations morphologiques et magnétiques	58
III.3.2 Charge électrique de la surface	60
III.3.3 Recouvrement de la surface par les groupes fonctionnels . . .	64
III.4 Expériences d'adsorption / agrégation primaire	65
III.4.1 Adsorption du bleu de méthylène	65
III.4.2 Adsorption de curcumine	67
III.4.3 Capture des antigènes	69
III.4.4 Agrégation primaire via diffusion dynamique de la lumière . .	70
III.5 Expériences sur les comportements des NOFs sous champ magnétique	72
III.5.1 Cinétique d'agrégation secondaire en champ permanent . . .	73
III.5.2 Cinétique d'agrégation secondaire en champ tournant	74
III.5.3 Séparation magnéto-microfluidique	75
III.5.4 Fabrication de canaux microfluidiques	76
III.5.5 Traitement d'image	78

Dans ce Chapitre, nous décrirons les protocoles de la synthèse de NOFs (Sec. III.1) et de la fonctionnalisation de différents types (Sec. III.2) déjà abordée dans la Sec. II.5. Nous allons par la suite décrire les méthodes de caractérisation de nanoparticules « nues » ou fonctionnalisées (Sec. III.3), ainsi que les protocoles des expériences d'adsorption ou de capture de molécules ou d'AG sur la surface de nanoparticules fonctionnalisées (Sec. III.4), le protocole des études d'agrégation primaire sera également abordé dans la Sec. III.4. Nous terminerons ce chapitre avec la description des protocoles expérimentaux physiques sur l'agrégation secondaire, la séparation magnétique et la dynamique des agrégats magnétiques dans le champ tournant (Sec. III.5).

III.1 SYNTHÈSE DE NANOPARTICULES D'OXYDE DE FER

Dans cette section, nous allons détailler la fabrication des NOFs (maghémite $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) dans un milieu aqueux par coprécipitation. Soulignons bien que dans les études de l'adsorption du BM (Chapitre IV) nous avons utilisé les ferrofluides fournis par nos collaborateurs du laboratoire PHENIX tandis que dans les études de capture du CUR et des AG (Chapitres V et VI) nous avons utilisé les NOFs synthétisées par nos soins. Dans les deux cas, le même protocole de synthèse est utilisé. Nous utilisons la méthode de coprécipitation développée par MASSART (1981). Cette méthode est une coprécipitation des sels de fer Fe(II) et Fe(III). Le protocole de réalisation de la synthèse du ferrofluide est décrit ci-après :

Les NOFs ont été synthétisées par coprécipitation des ions Fe(II) et Fe(III) à l'aide d'une solution d'ammoniac, selon la méthode de Massart. Dans un premier temps des solutions de tétrahydrate de chlorure de Fer(II) $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (3,26 g ; 16,4 mmol) et d'hexahydrate de chlorure de fer(III) $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (8,70 g ; 32,2 mmol) ont été dissous dans 380 ml d'eau MilliQ. Ensuite, à température ambiante et sous agitation mécanique, 20 mL d'une solution aqueuse d'ammoniac à 25 wt% ont été ajoutés pour précipiter les sels de fer en nanoparticules de magnétite (Fe_3O_4). La suspension a été centrifugée à 11000g. Une fois la centrifugation terminée,

le surnageant est éliminé à l'aide d'une pipette. 40 mL d'une solution aqueuse d'ammoniac à 2 M ont été ajoutés afin de disperser les nanoparticules. Enfin, 60 ml de $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ à 0,35 M ont été introduits, et la solution a été laissée sous agitation pendant 1 h à 100 °C en utilisant une agitation mécanique à 40 tr/min pour compléter l'oxydation de la magnétite en maghémite ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$). Ces nanoparticules ont été lavées cinq fois avec 150 mL d'aliqotes d'acide nitrique à 1 M et cinq fois avec de l'eau milliQ avant d'être dispersées dans de l'eau désionisée pour obtenir une solution de pH 2,0, référencée ci-après comme « ferrofluide acide » (échantillon dénommé FFA). Cette étape de lavage est réalisée comme suit : le bécher contenant la solution aqueuse de maghémite avec l'acide nitrique à 1 M est placé sur un aimant permanent ; après décantation le surnageant est retiré et de l'eau milliQ est rajoutée avant de replacer le bécher sur l'aimant pour décantation et de recommencer le lavage suivant par l'acide nitrique. À la fin des lavages, les nanoparticules sont redispersées dans de l'eau milliQ. La valeur du pH de la suspension résultante est d'environ 2. Le ferrofluide FFA concentré est stocké à 4 °C ; il reste stable pendant au moins un an et est utilisé comme matière première pour différentes fonctionnalisations décrites dans la section suivante [III.2](#).

III.2 FONCTIONNALISATION

III.2.1 FONCTIONNALISATION AVEC CITRATE DE SODIUM

Il s'agit du 1^{er} système physico-chimique testé lorsqu'on adsorbe du BM sur les NOFs citratées (Sec. [II.5.2](#)). Pour ces expériences, nous avons utilisé les NOFs citratées gracieusement fournis par le laboratoire PHENIX (Paris) dans le cadre de collaboration entre mon équipe à l'INPHYNI et Dr. Agnès Bee et Mme Delphine Talbot. Les nanoparticules ont été obtenues par nos collègues par exactement la même méthode que celle décrite en Sec. [III.1](#). Nous allons maintenant brièvement exposer la méthode de recouvrement par le Cit utilisé par nos collègues. Du Cit solide a été ajouté au ferrofluide FFA, suivant le protocole décrit dans FAUCONNIER

et al. (1999), le rapport molaire [citrate]/[Fe] étant égal à 0,12 avec [citrate] et [Fe] les concentrations molaires d'ions Cit et de fer respectivement. Le mélange est ensuite agité pendant 30 min à 80 °C. En ajoutant du Cit, un auto-assemblage entre le Cit chargé négativement et les nanoparticules chargées positivement se produit conduisant à la formation d'un précipité brun foncé, qui a été par la suite récupéré à l'aide d'un aimant permanent. Les NOFs ont été lavées trois fois à l'aide d'acétone et d'éther diéthylique puis dispersées dans le volume approprié d'eau milliQ. Un ferrofluide stable a été obtenu, appelé « ferrofluide citraté » (FF-Cit). Il se compose de nanoparticules enrobées de Cit chargé négativement, dispersées dans une solution diluée de citrate de sodium. Notez que le Cit de sodium libre apparaît dans le solvant car l'excès n'a pas complètement été éliminé du solvant après le lavage des NOFs qui permet l'équilibre thermodynamique entre les ions Cit adsorbés et libres. Les fonctions carboxylates libres du Cit adsorbé sont à l'origine de charges de surface négatives, les contre-ions sont des ions sodium. La valeur du pH du ferrofluide citraté est d'environ 7,5. Les deux ferrofluides FFA et FF-Cit (mère) restent stables pendant des années.

III.2.2 FONCTIONNALISATION AVEC β -CYCLODEXTRINE

Dans cette section nous allons développer la fonctionnalisation de surface des NOFs permettant d'encapsuler la curcumine (CUR) autour des NOFs. Pour ce faire, nous utilisons un polymère polyacrylate de sodium (PAA, $M_w \approx 15000$ g/mol, solution aqueuse à 35 %wt) sur lequel nous allons greffer de manière covalente la β CD permettant l'encapsulation de la CUR. Pour le couplage covalent entre β CD et PAA, une méthode très spécifique avec des taux de greffage élevés (≈ 90 %) et compatible avec le solvant inorganique (eau) était nécessaire. Pour atteindre cet objectif, nous nous concentrons naturellement sur la chimie dite chimie clic dont les bases sont détaillées dans la Sec. II.2.4. La réaction ici considérée est la réaction de Huisgen modifiée par Sharpless et Meldal. Pour que ce couplage soit possible, les molécules à lier doivent arborer des groupement azoture pour l'un et alcyne vrai pour l'autre. Dans notre cas, le polymère PAA est initialement fonctionnalisé

avec de la propargylamine. Le PAA modifié est ensuite engagé dans l'étape de couplage par chimie clic avec une β CD mono- N_3 . Cette étape conduit à la formation du «polymère PAA- β CD» où la β CD est liée de manière covalente avec PAA. Les principales étapes de la synthèse du polymère PAA- β CD sont illustrées à la Fig. III.1

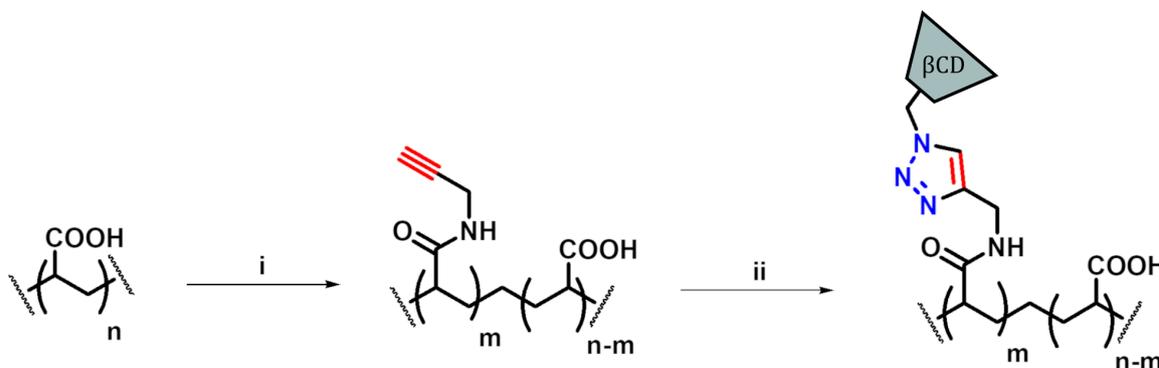


Figure III.1

Schéma général de synthèse de polymères PAA- β CD (a) : i) Propargylamine, EDCI, DMAP et NHS, température ambiante, eau, 1 jour. ii) β CD mono- N_3 , CuSO_4 , ascorbate de sodium, 70 °C, eau/éthanol (50/50), pendant la nuit

Pour la modification des polymères, nous avons dilué 5,71 g d'une solution de PAA à 35 %wt soit 2 g de PAA sec (1,33 mmol) dans 20 ml d'eau MilliQ. Le pH a été ajusté à 4,5 par l'ajout d'acide chlorhydrique. Le degré de fonctionnalisation est défini comme le pourcentage molaire des groupes carboxyles engagés dans la réaction (d'abord amidification, puis réaction de chimie clic avec β CD mono- N_3 ($M_{w\beta CD-N_3} = 1160$ g/mol)). Par exemple, pour obtenir un degré théorique de fonctionnalisation $\theta_{th} = 5$ %mol, les réactifs ont été ajoutés dans la fiole de réaction comme suit : 5 %mol Diméthylaminopyridine (DMAP) (0,17 g ; 0,0665 mmol), 5 %mol 1-Ethyl-3-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide (EDCI) (0,27 g ; 0,0665 mmol) et 5 %mol N-Hydroxysuccinimide(NHS) (0,16 g ; 0,0665 mmol) ont été mélangés sous agitation vigoureuse pendant 30 minutes à température ambiante. Ensuite, 5 %mol de propargylamine ont été ajoutés (89 μ l ; 0,0665 mmol), et la solution a été laissée sous agitation magnétique pendant une journée à température ambiante. Alternativement, pour atteindre un degré de fonctionnalisation de $\theta_{th} = 10$ %mol, la même procédure a été utilisée avec toutes les quantités chimiques de chaque réactif proportionnellement modifiées. Après lavage à l'acétone et à l'eau MilliQ, le polymère fonctionnalisé est obtenu et séché sous

vide pendant une journée pour éliminer toute trace d'eau. Ensuite, le polymère PAA- β CD a été assemblé en faisant réagir le PAA modifié par propargylamine avec β CDmono-N₃. Par exemple, dans le cas de $\theta_{th} = 5$ %mol, 200 mg (2,7 mmol) du PAA-propargylamine ont été dissous dans 50 mL d'un mélange d'eau/éthanol (50_{wt}/50_{wt}). 5 %mol β CD (156 mg; 1,35 mmol), 5 %mol CuSO₄ (21 mg; 1,35 mmol) et 5 %mol d'ascorbate de sodium (27 mg; 1,35 mmol) ont été ajoutés et agités à 70 °C pendant la nuit. Enfin, le mélange a été dialysé pour récupérer le polymère PAA- β CD au degré de fonctionnalisation attendu de $\theta_{th} = 5$ %mol. Une dialyse a été effectuée (tube de dialyse membrane cellulosique coupée = 14000 g/mol, Sigma-Aldrich) dans de l'eau MilliQ pendant 3 jours en changeant l'eau toutes les 4 heures. Pour le degré de fonctionnalisation $\theta_{th} = 10$ %mol, un protocole similaire a été respecté en remplaçant le pourcentage de réactifs de 5 %mol à 10 %mol.

Par la suite, le ferrofluide acide (FFA) et le polymère PAA- β CD ont été mélangés à l'aide d'un agitateur orbital à 20 tr/min pendant 1 h à température ambiante et précipités par addition d'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH = 2. Un faible pH devrait favoriser l'adsorption multipoints du polymère PAA- β CD sur la surface des NOFs par les groupes carboxylates, tandis que l'augmentation ultérieure du pH permet la déprotonation des groupes carboxyliques et la redispersion des nanoparticules qui acquièrent une charge de surface négative permettant une répulsion électrostatique entre elles, comme le suggère le mécanisme de précipitation/redispersion [SEHGAL et al. (2005)]. La suspension a été centrifugée à 11000g pour éliminer l'excès de polymère PAA- β CD qui n'a pas été précipité sur les nanoparticules. Après avoir retiré le surnageant centrifugé, une quantité appropriée d'eau MilliQ a été ajoutée et le pH de la solution a été ajusté à 8 avec une solution d'ammoniac à 25 %wt. À la fin, on obtient des solutions aqueuses de NOFs recouvertes d'une couche PAA- β CD à deux degrés de fonctionnalisations théoriques différents ($\theta_{th} = 5$ %mol ou $\theta_{th} = 10$ %mol). Ces ferrofluides sont dénommés FF- β CD.

III.2.3 FONCTIONNALISATION AVEC DES ANTICORPS

Dans cette section, nous allons développer la méthode permettant de greffer les AC autour des NOFs. Pour ce faire, nous procédons en trois étapes : nous

synthétisons d'abord un polymère susceptible d'être couplé au AC par couplage peptidique. Dans notre cas, un polymère présentant des fonctions amines. Puis nous faisons adsorber ce polymère sur la surface de NOFs. Finalement, nous réalisons le couplage des anticorps avec ce polymère à la surface des NOFs. Le polymère est préparé à partir du polyacrylate de sodium (PAA) sur lequel nous venons fonctionnaliser deux types de polyéthylène glycol : PEG-Fmoc et PEG-OMe (Fig. III.2.a et Fig. III.2.b) respectivement Fmoc-NH-PEG-NH₂, $M_w = 2000$ g/mol et PEG-OMe, $M_w = 2000$ g/mol, Interchim). Le premier a pour but de capturer les anticorps, le second joue le rôle d'espaceur nécessaire pour éviter l'encombrement des AC à la surface des NOFs ce qui provoquerait le greffage d'anticorps mal positionnés. Le choix pour le PEG est dicté par notre souhait de nous rapprocher au plus près aux NOFs biocompatibles utilisées dans des applications biomédicales. Nous obtenons ainsi un polymère PAA-PEG sur lequel nous greffons les anticorps. Le schéma de couplage d'anticorps avec un polymère PAA-PEG est présenté sur la Fig. III.2.c.

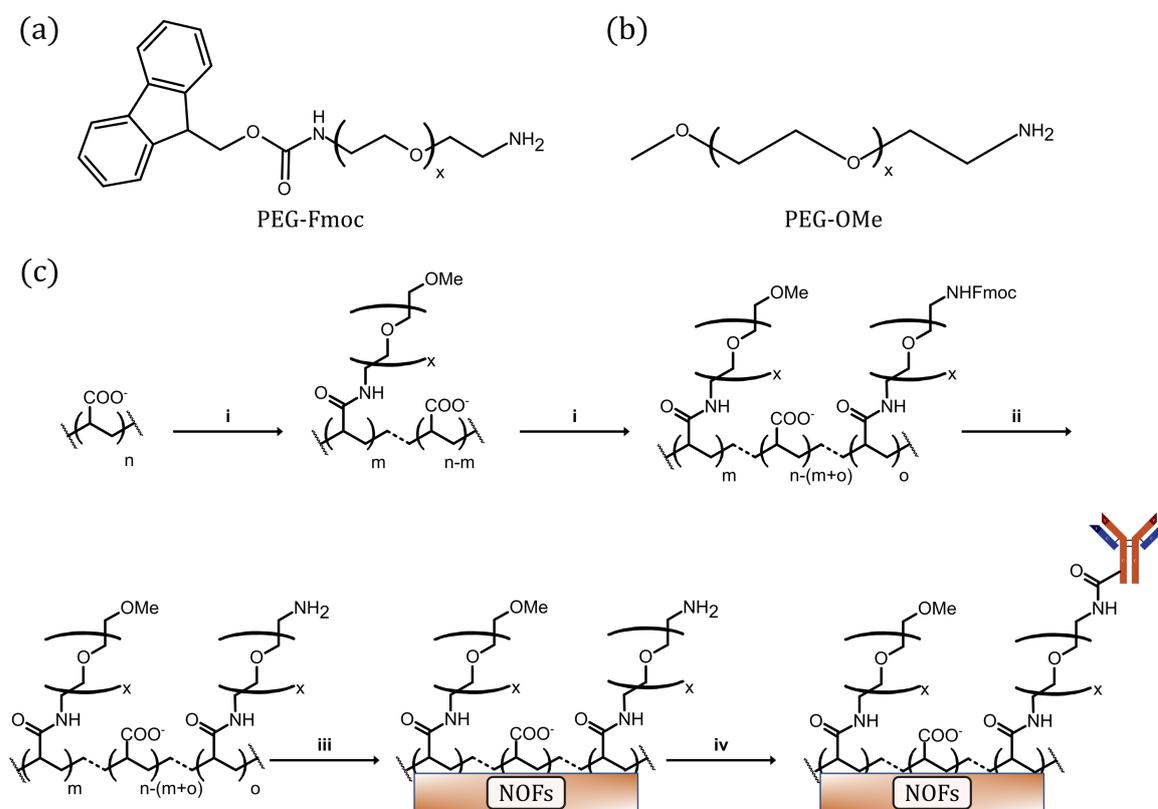


Figure III.2

Structure moléculaire du Fmoc-NH-PEG-NH₂ (a). Structure moléculaire du PEG-OMe (b). Schéma général pour la synthèse du polymère PAA-PEG avec des anticorps greffés : i) EDCI, DMAP et NHS, PEGs température ambiante, eau, 1 jour. ii) déprotection du PEG-Fmoc. iii) précipitation sur les NOFs. iv) greffage anticorps (c).

Pour le couplage entre le PAA et les PEGs, nous avons utilisé le couplage peptidique, méthode robuste ayant fait ses preuves. Nous avons dissous 0,57 g (0,13 mmol) de PAA ($M_w = 15000$ g/mol, 35 %wt solution aqueuse) dans 20 ml d'eau MilliQ. Le pH a été ajusté à 5 par l'ajout d'acide chlorhydrique. Le degré de fonctionnalisation est défini comme le pourcentage molaire des groupes carboxyles du PAA engagés dans la réaction avec les PEGs. Par exemple, pour obtenir un degré théorique de fonctionnalisation $\theta_{th} = 5$ %mol, les réactifs ont été ajoutés dans le réacteur comme suit : 5 %mol DMAP (0,017 g ; 0,00665 mmol), 5 %mol EDCI (0,027 g ; 0,00665 mmol) et 5 %mol NHS (0,016 g ; 0,00665 mmol) ont été mélangés sous agitation vigoureuse pendant 30 minutes à température ambiante. Ensuite, deux PEGs ont été ajoutés comme suit : PEG-OMe 4,5 % (0,243 g ; 0,122 mmol) et PEG-Fmoc 0,5 % (0,027 g ; 0,014 mmol) ont été ajoutés sous agitation par barreau magnétique à 60 tr/min pendant 1 jour. Le mélange a été placé dans un ballon avec de l'acétone afin de faire précipiter le polymère synthétisé, la suspension a été centrifugée à 1400g (5000 tr/min, 15 min) afin de récupérer le polymère au degré de fonctionnalisation $\theta_{th} = 5$ %mol voulu. On dépose la solution concentrée du polymère à l'étuve à 70 °C pendant 48 heures et on récupère une poudre blanche. Le polymère final est dénommé PAA-PEG. Notons que le choix du motif NHFmoc (forme protégée d'une amine) est expliqué par la nécessité d'éviter une réaction non désirée sur cette position. Il est important pour notre stratégie de pouvoir disposer de fonctions amines libres pour le couplage des ACs.

Afin de greffer les ACs sur le polymère PAA-PEG, il est nécessaire de retirer la protection de celui-ci et de libérer la fonction amine, cela veut dire de retirer le groupe Fmoc. Pour cela, on dépose 35 mg du polymère PAA-PEG dans 500 μ L de pipéridine et on place le mélange dans un bain à ultrasons pendant 1 heure. Pour récupérer le polymère PAA-PEG « déprotégé » on ajoute 4,5 ml d'acétone et on place le tout à 3 °C pendant 24 heures, puis la suspension est centrifugée à 1400g (5000 tr/min, 15 min) afin de récupérer le polymère PAA-PEG déprotégé au degré de fonctionnalisation $\theta_{th} = 5$ %mol voulu. Le polymère résultant est par la suite placé 48 heures à 70 °C dans une étuve afin d'enlever le reste du solvant.

Le ferrofluide acide (FFA à $\text{pH} \approx 2$, synthétisé comme décrit en Sec.III.1) et le polymère final PAA-PEG ont été mélangés à l'aide d'un agitateur orbital à 20 tr/min pendant 1 h à température ambiante et précipités par addition d'acide chlorhydrique concentré jusqu'à $\text{pH} = 1,34$. Un faible pH devrait favoriser l'adsorption multipoints du polymère PAA/PEG sur la surface de NOFs par des groupes carboxylates, tandis que l'augmentation ultérieure du pH (jusqu'à $\text{pH} \approx 7$) par ajout d'ammoniac permet la déprotonation des groupes carboxyliques et la redispersion des nanoparticules selon la technique de précipitation-redispersion [SEHGAL et al. (2005)]. La suspension a été centrifugée à 11000g (14000 tr/min, 30 min) pour éliminer l'excès de PAA/PEG qui n'a pas été précipité sur les nanoparticules. Après avoir retiré le surnageant centrifugé, une quantité appropriée d'eau MilliQ a été ajoutée et le pH de la solution a été ajusté à 7,34 avec une solution d'ammoniac à 25 %. À la fin, les solutions aqueuses de NOFs sont recouvertes d'une couche PAA/PEGs (ce ferrofluide est dénommé FF-PEG) avec un degré de fonctionnalisation théorique $\theta_{th} = 5 \text{ \%mol}$.

La dernière étape est le greffage des ACs sur les NOFs fonctionnalisés. Pour cela, nous avons utilisé les ACs anti-HA-Tag, Rabbit Monoclonal (en solution à 1 mg/ml dans 50 % glycerole PBS, 1 % BSA, 0,09 % et eau, Aldrich). 50 μL de la solution des anticorps ont été ajoutés à 4,032 ml du ferrofluide FF-PEG ayant une concentration massique finale de 8 g/L de NOFs correspondant à une concentration d'anticorps de 0,01 mg/ml pour un volume total de 5 ml sans oublier les agents de couplage (EDCI, NHS; 5 %mol). Afin de retirer l'excès d'anticorps de la solution, celle-ci a été centrifugée à 11000g (14000 tr/min, 30 min). On récupère le culot avec les NOFs, et on suppose que l'excès d'ACs est resté dans le surnageant. Une quantité appropriée d'eau MilliQ a été ajoutée et le pH de la solution a été ajusté à $\text{pH} \approx 7$ avec une solution d'ammoniac à 25 %. La solution finale a été mélangée à l'aide d'un agitateur orbital à 20 tr/min pendant 1 h à température ambiante. Nous nous attendons à ce que les ACs, par intermédiaire de leurs groupes carboxyliques, forment spontanément une liaison peptidique avec les groupes amines du PEG-OMe « déprotégé » à la surface de NOFs. Les NOFs sont recouvertes d'une couche PAA-PEGs puis par les anticorps. Ces solutions sont par la suite dénommées FF-PEG-AC.

III.3 MÉTHODES DE CARACTÉRISATION DE NOFS « NUES » ET FONCTIONNALISÉES

III.3.1 CARACTÉRISATIONS MORPHOLOGIQUES ET MAGNÉTIQUES

Lors de la conception d'un ferrofluide il est important de pouvoir caractériser sa masse volumique. Pour déterminer la masse volumique du ferrofluide, un pycnomètre est utilisé. En connaissant le volume exact V , du pycnomètre rempli et en pesant la masse de ferrofluide m_f correspondant à la différence de masse entre le pycnomètre vide et le pycnomètre rempli par le ferrofluide, on en déduit la masse volumique du ferrofluide :

$$\rho_f = \frac{m_f}{V}. \quad (3.1)$$

La détermination de la concentration du ferrofluide mère (FFA) se fait par les mesures de la concentration molaire C_{Fe} du fer dans l'échantillon donné. Pour ce faire, nous allons utiliser un spectromètre d'émission optique à plasma à couplage inductif (ICP-AES, Perkin Elmer Optima 8000 DV). Cette méthode consiste à créer une torche de plasma grâce à l'envoi d'argon ionisé dans l'appareil. L'échantillon est par la suite introduit par gouttelette dans le plasma. La collision entre l'échantillon, les électrons et les ions dans le plasma permet l'ionisation de l'échantillon. Il est ensuite possible de remonter à la concentration de l'échantillon souhaité. Cependant l'analyse de nanoparticules peut être destructrice pour l'ICP c'est pour cela qu'une préparation préalable est nécessaire. Les NOFs doivent être préalablement dissoutes en utilisant de l'acide chlorhydrique. Le protocole est décomposé comme suit : premièrement, il est nécessaire de faire une gamme étalon de fer (2 - 80 mg/L) puis dans un ballon de 100 ml une masse de ferrofluide est déposée, cette masse est ensuite dissoute dans de l'acide chlorhydrique concentré permettant ainsi la décomposition totale des nanoparticules avec le fer complètement dissous, enfin de l'eau milliQ est rajoutée jusqu'à ce que le volume total de l'échantillon soit de 100 ml. Le protocole est répété pour trois échantillons différents et reproduit trois fois pour chaque masse de ferrofluide. Par la suite, en prenant en compte le facteur de dilution

et le résultat de l'ICP il est possible de remonter à la concentration de fer en mol/L dans le ferrofluide mère. La concentration molaire de fer mesurée C_{Fe} a ensuite été convertie en concentration massique c_w (g/L) et en fraction volumique φ des NOFs en utilisant les expressions suivantes : $c_w = C_{Fe}M_{w,Fe_2O_3}/2$ et $\varphi = c_w/\rho_{Fe_2O_3}$ où $M_{w,Fe_2O_3} = 160$ g/mol et $\rho_{Fe_2O_3} \approx 5$ g/cm³ sont respectivement la masse molaire et la densité de la maghémite.

Afin d'obtenir des clichés par microscopie électronique à transmission (MET), le ferrofluide est dilué puis une gouttelette est déposée sur une grille de lecture. La grille est placée dans le MET. L'analyse MET a été réalisée avec un microscope électronique JEOL 1400 microscope à 100 kV. Ces clichés permettent l'observation de la forme des nanoparticules avec une bonne résolution (Résolution (Line), nm : 0,20 ; Résolution (Point), nm : 0,38 ; Magnification : $\times 50$ - $\times 800000$). Les clichés ont été réalisés au Centre Commun de Microscopie Appliquée (CCMA) de l'université Côte d'Azur.

Les propriétés magnétiques des NOFs sont obtenues à partir de la variation de l'aimantation en fonction du champ magnétique appliqué. Cette mesure est effectuée grâce à un magnétomètre vibrant VSM 4500 (EG&G Princeton applied Research, Etats Unis). Les courbes d'aimantation ont été ajustées par la loi de Langevin en supposant une distribution log-normale $f(v)$ de volumes v de cœurs métalliques des NOFs :

$$f(v) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma v} \exp\left(-\frac{(\ln(v/v_M) + \sigma^2/2)^2}{2\sigma^2}\right) \quad (3.2a)$$

$$M = \varphi M_S^p \int_0^\infty f(v) L(\zeta(v)) dv, \quad \zeta(v) = \frac{\mu_0 M_S^p H}{k_B T} v \quad (3.2b)$$

où φ et v_M sont respectivement la fraction volumique et le volume moyen des cœurs métalliques de NOFs ; $L(\zeta)$ et ζ sont respectivement la fonction et le paramètre de Langevin [Eq. (2.2)], $k_B T = 4,1 \times 10^{-21}$ J est l'énergie d'agitation thermique à température ambiante. Cet ajustement, réalisé selon les procédures standards [FONER et McNIFF (1968) ; CABUIL et PERZYNSKI (1996)], nous a donné pour chaque échantillon l'aimantation de saturation M_S^p , le diamètre moyen pondéré en volume $d_{M,V} = (6v_M/\pi)^{1/3}$ des noyaux d'oxyde métallique des NOFs, ainsi que la largeur

σ de la distribution de taille log-normale. Le diamètre moyen pondéré en nombre a ensuite été évalué comme suit : $d_{M,N} = d_{M,V} \exp((- \sigma^2)/3)$.

La taille hydrodynamique des NOFs synthétisées (nues ou fonctionnalisées) a été déterminée par la diffusion dynamique de lumière (DLS). Cette technique de caractérisation étant centrale dans notre travail, nous réservons une section entière à sa description détaillée dans la Sec. III.4.4 où nous expliquons les expériences de l'agrégation primaire de NOFs.

III.3.2 CHARGE ÉLECTRIQUE DE LA SURFACE

La charge électrique structurale des NOFs « nues », c'est-à-dire la densité surfacique des groupes hydroxyles, a été déterminée en fonction du pH par le dosage potentiométrique réalisé au laboratoire PHENIX. La charge structurale des NOFs citratées a été déduite des mesures de la concentration d'ions de sodium présentes à la surface des NOFs.

La densité de charge superficielle ($Z_{tot} < 0$) des nanoparticules revêtues de citrate (échantillon FF-Cit) (c'est-à-dire le nombre de charges élémentaires, e , par unité de surface en nm^{-2} , comprenant uniquement les charges négatives des groupes carboxylates) a été estimée à partir de la quantité de contre-ions sodium (Q_{Na} en mmol par g d'oxyde de fer).

$$Z_{tot} = \frac{-Q_{Na} N_A}{S}, \quad (3.3)$$

avec $N_A \approx 6,0 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$ le nombre d'Avogadro ; S , l'aire géométrique spécifique des NOFs citratées, estimée en modélisant chaque particule comme une sphère de diamètre d : $S \approx 6/(\rho d)$, et Q_{Na} définie comme :

$$Q_{Na} = \frac{(C_{Na}^0 - C_{Na})}{c_w}, \quad (3.4)$$

avec C_{Na}^0 (mmol/L = mol/m³) étant la concentration totale en sodium de l'échantillon de ferrofluide et C_{Na} (mmol/L) la concentration en sodium dans le surnageant

obtenue après l'élimination des NOFs.

La charge effective des NOFs « nues » ou fonctionnalisées, c'est-à-dire la densité surfacique de la charge de particules comprenant la charge des contre-ions adsorbés ou condensés sur la surface de NOFs a été déduite de la mesure de la mobilité électrophorétique à l'aide d'un appareil Zeta sizer Nano ZS de marque Malvern. Cet appareil ne permet de mesurer que des échantillons dilués, pour cela une dilution jusqu'à la concentration massique de NOFs, $c_w = 0,184$ g/L est nécessaire. Afin de garantir la reproductibilité, un cycle de 25 mesures est répété 3 fois à température de 25 °C. Les résultats sont représentés soit sous forme de la mobilité électrophorétique, soit sous forme d'un potentiel zêta. Le pH et la conductivité électrique ont également été mesurés sur le surnageant de ces échantillons. La charge effective $Z_{eff} < 0$ (c'est-à-dire la densité surfacique de la charge effective, en nm^{-2} , partiellement recouverte par des contre-ions adsorbés ou condensés) a été évaluée à partir de la mobilité électrophorétique mesurée, μ_E , des agrégats poreux de NOFs et de la longueur de Debye κ^{-1} . Ce dernier présente l'épaisseur caractéristique de la double couche électrique et a été évalué à la fois par des mesures de conductivité (pour tous les échantillons) et des mesures de concentration en ions sodium (pour des échantillons FF-Cit). Nous détaillons ci-dessous l'évaluation de la longueur de Debye et de la densité de charge effective.

a) Longueur de Debye

La longueur de Debye peut être évaluée directement à partir de la connaissance de la composition ionique du milieu, comme le cas des échantillons FF-Cit. En supposant que dans les échantillons FF-Cit les ions dominants sont le sodium avec la concentration molaire C_{Na} (mol/m^3) et le citrate avec la concentration molaire $C_{cit} = C_{Na}/3$, la longueur de Debye κ^{-1} , s'évalue d'après [VAN DE VEN (1989)] tel que :

$$\kappa^{-1} = \left(\frac{\epsilon_0 \epsilon_r k_B T}{N_a e^2 (C_{Na} + 3^2 C_{cit})} \right)^{\frac{1}{2}} = \frac{1}{2} \left(\frac{\epsilon_0 \epsilon_r k_B T}{N_a e^2 C_{Na}} \right)^{\frac{1}{2}}, \quad (3.5)$$

où $e = 1,6 \times 10^{-19}$ C est la charge élémentaire, $\epsilon_0 \approx 8,85 \times 10^{-12}$ F/m est la permittivité diélectrique du vide, $\epsilon_r \approx 80$ est la permittivité diélectrique relative du

solvant (ici de l'eau).

Alternativement, la longueur de Debye peut être évaluée à travers les mesures de la conductivité électrique γ (S/m) de l'électrolyte dilué par la formule développée dans la thèse d'Hinda EZZAIER (2017). Pour les échantillons FF-Cit, en ne considérant que les ions sodium et citrate, nous obtenons :

$$\gamma = \frac{N_A e^2}{k_B T} (D_{Na} C_{Na} + 3^2 D_{cit} C_{cit}) = \frac{N_A e^2 C_{Na}}{k_B T} (D_{Na} + 3D_{cit}), \quad (3.6)$$

où $D_{Na} \approx 1,3 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$ et $D_{cit} \approx 0,65 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$ sont des diffusivités des ions sodium et citrate respectivement. En exprimant la concentration de sodium à partir de l'Eq. (3.6) et en la remplaçant dans l'Eq. (3.5), nous obtenons la relation suivante entre la longueur de Debye et la conductivité du solvant :

$$\kappa^{-1} = \frac{1}{2} \left(\frac{\epsilon_0 \epsilon_r}{\gamma} (D_{Na} + 3D_{cit}) \right)^{\frac{1}{2}}. \quad (3.7)$$

Si la composition ionique est mal connue (échantillons FF- β CD, FF- β CD-CUR, FF-PEG, FF-PEG-AC), la longueur de Debye peut être évaluée en supposant que la solution contienne majoritairement des ions monovalents ayant des coefficients de diffusion proches et donc supposés égaux à une certaine valeur effective, $D_{eff} = 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$. Cela nous ramène à l'expression approchée suivante :

$$\kappa^{-1} \approx \left(\frac{\epsilon_0 \epsilon_r D_{eff}}{\gamma} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (3.8)$$

obtenue par le même raisonnement que l'Eq. (3.7).

b) Charge effective de la surface

Dans le cas d'un agrégat primaire poreux constitué de nanoparticules solides identiques d'un diamètre d_O et d'une fraction volumique interne φ_i , la mobilité électrophorétique μ_E de l'agrégat peut être reliée au potentiel zêta ζ à la surface externe de l'agrégat à l'aide de la théorie de MILLER et al. (1992), formulée sous des

approximations de la charge constante et du potentiel modéré $e\zeta/(k_B T) < 2$ [RUSSEL et al. (1991)], ces derniers étant respectés dans nos expériences :

$$\zeta = \frac{\eta\mu_E}{\epsilon_0\epsilon_r B(\varphi_i, \kappa d_O)}, \quad (3.9)$$

où κ est l'inverse de la longueur de Debye et $B(\varphi_i, \kappa d_O)$ est un facteur de correction tenant compte du chevauchement des doubles couches électriques de particules voisines au sein de l'agrégat. Dans le cas d'agrégats assez denses (fraction volumique interne, $\varphi_i \sim 0,5-0,7$) et à $\kappa d_O/2 < 2$ (comme dans nos expériences), le facteur de correction B se réduit à $B \approx (2/3)(1+\varphi_i/2)$. De plus, comme la fraction volumique interne des agrégats n'est pas exactement connue, nous négligeons le terme $\varphi_i/2$ (à l'erreur maximale de 30 %) et évaluons le potentiel zêta par l'expression suivante :

$$\zeta = \frac{3\eta\mu_E}{2\epsilon_0\epsilon_r}, \quad (3.10)$$

similaire au résultat pour l'approximation de la couche épaisse de Debye pour le cas de nanoparticules isolées. La densité moyenne de charge surfacique à la surface de chaque nanoparticule à l'intérieur de l'agrégat est évaluée comme suit [MILLER et al. (1992)] :

$$\sigma_{eff} \approx \epsilon_0\epsilon_r\zeta \left(\frac{2}{d_O} + \kappa \right). \quad (3.11)$$

Ainsi, en remplaçant l'Eq. (3.10) dans l'Eq. (3.11), nous obtenons l'expression approximative finale du nombre de charges effectives par unité de surface des nanoparticules à l'intérieur des agrégats, c'est-à-dire,

$$Z_{eff} = \frac{\sigma_{eff}}{e} \approx \frac{3\eta\mu_E}{2e} \left(\frac{2}{d_O} + \kappa \right). \quad (3.12)$$

Sous l'approximation de charge constante considérée, l'Eq. (3.12) donne la densité de la charge sur la surface extérieure de l'agrégat.

III.3.3 RECOUVREMENT DE LA SURFACE PAR LES GROUPES FONCTIONNELS

Pour les NOFs citratées (échantillons FF-Cit), la densité surfacique de citrate adsorbée a été déterminée par l'analyse thermogravimétrique (ATG) par nos collègues au laboratoire PHENIX. L'ATG a été effectuée sur des nanoparticules sèches avec une augmentation de température de 10 °C/min, d'une température de 110 °C à une température de 350 °C sous atmosphère inerte (N₂) à l'aide de l'appareil TA Instruments SDT Q600. En complément de ces mesures, dans mon équipe d'accueil à l'INPHYNI nous avons mesuré la quantité de citrates libres dans le surnageant de ferrofluides selon le protocole décrit en détail à la fin de Sec. III.4.1

En ce qui concerne la fonctionnalisation de la surface par β CD, les quantités de polymère PAA- β CD liées à la surface de NOFs (X_p en g de polymère / g NOF) ont été estimées à partir de l'ATG réalisée par nous-mêmes sur un appareil Netzsch Jupiter ECO TGA STA449F5. Les échantillons ont été chauffés de 40 °C à 800 °C avec une rampe de chauffage de 10 °C/min sous un flux d'azote de 50 mL/min, la température a ensuite été stabilisée à 800 °C pendant 1 h. Le degré de fonctionnalisation θ de β CD (pourcentage de groupes carboxyliques du PAA couplés avec le β CDmono-N₃) et le rapport de la masse des unités β CD à la masse de l'ensemble du polymère PAA- β CD, $X_{\beta CD}$, ont été déterminés en utilisant le titrage conductimétrique sur Nano ZS Zeta-sizer en utilisant la molécule CUR comme sonde suivant les protocoles analytiques généraux de la chimie d'inclusion [PALEPU et al. (1989); RAJBANSHI et al. (2018)]. Tout d'abord, des mélanges de solution mère aqueuse de polymère PAA- β CD avec une solution mère CUR/éthanol en ajoutant des quantités appropriées d'eau MilliQ et d'éthanol pur ont été réalisés à un rapport fixe d'éthanol / (eau + éthanol), $w = 0,3$, concentration molaire CUR fixe $C_{CUR,0} = 3 \times 10^{-4}$ mol/L et la concentration massique souhaitée $c_{w,p}$ du polymère PAA- β CD. Ensuite, les mesures de conductivité (γ) de ces mélanges ont été réalisées en faisant varier la concentration massique, $c_{w,p}$ de polymère PAA- β CD. Une partie des molécules de CUR ajoutées à la solution du polymère devrait rentrer dans des cavités du β CD ce qui doit diminuer la concentration de CUR libres et affecter la conductivité électrique de la solution. Les points de rupture (associés au

changement brusque de la pente) éventuellement observés sur les courbes $\gamma(c_w, p)$ expérimentales permettent d'en déduire les grandeurs θ et $X_{\beta CD}$. Une explication détaillée de détermination des différentes proportions massiques (X_p , $X_{\beta CD}$, θ) à partir des résultats bruts de l'ATG et de la conductimétrie sera donnée directement dans la Sec. V.1.1 en inspectant les courbes expérimentales. Les valeurs obtenues de θ ont été comparées aux valeurs théoriques θ_{th} . D'autre part, le rapport molaire θ_{pr} de la propargylamine greffée à l'ensemble du polymère de PAA-propargylamine a été évalué par résonance magnétique nucléaire (RMN) 1H , mesures effectuées sur un appareil Bruker 400 MHz, en utilisant CF_3COOD comme solvant. Les spectres RMN montrent des décalages chimiques en ppm, les pics pertinents permettent d'évaluer θ_{pr} . Le rapport $E = \theta / \theta_{pr}$ a ensuite été calculé et a été considéré comme une valeur expérimentale de l'efficacité de greffage du βCD en utilisant la chimie clic.

Le protocole de mesures RMN 1H des polymères PAA-PEG reste sensiblement le même que pour celui des polymères PAA- βCD .

III.4 EXPÉRIENCES D'ADSORPTION / AGRÉGATION PRIMAIRE

III.4.1 ADSORPTION DU BLEU DE MÉTHYLÈNE

Des expériences d'adsorption ont été réalisées à température ambiante ($\approx 20^\circ C$). Les mélanges du BM avec le ferrofluide citraté (échantillons FF-Cit-BM) ont été préparés comme suit. Une quantité appropriée de la solution mère de colorant a été ajoutée au ferrofluide dilué pour obtenir des échantillons de FF-Cit-BM avec la concentration molaire initiale souhaitée, $C_0 = 0 - 1$ mmol/L; le volume total V est égal à 10 ml et la concentration massique en poids d'oxyde de fer (c_w) fixé à 0,18 g/L, 2 g/L ou 8 g/L. Si nécessaire, le pH des échantillons a été ajusté à l'aide de solutions HNO_3 ou $NaOH$. Les échantillons ont été agités à l'aide d'un agitateur orbital (IKA KS 260) pendant un temps t souhaité compris entre 25 et 350 min. Les nanoparticules magnétiques avec le colorant adsorbé à sa surface ont ensuite été

extraites de la solution, soit à l'aide d'un aimant lorsque l'échantillon est agrégé, soit par centrifugation à l'aide d'un filtre centrifuge Macrosep Advance (VWR, France, 30 kDa) pour des échantillons stables. La concentration molaire (mmol/L) du colorant restant en solution (molécules non adsorbées) à l'équilibre (C_{eq}) ou au temps t (C_t) a été mesurée par spectrophotométrie UV-visible (Shimadzu UV-1800). Au cours des expériences d'adsorption du BM, la concentration de colorant a été mesurée selon un étalonnage approprié, par spectrophotométrie à une longueur d'onde fixe $\lambda = 664$ nm. Dans ces conditions, le coefficient d'extinction est égal à $83243 \text{ mol.L}^{-1}.\text{cm}^{-1}$.

La quantité du BM adsorbé à l'équilibre (Q_{eq}) ou au temps t , (Q_t), exprimée en mmol/g de maghémite, a été déduite à l'aide d'une équation de bilan massique :

$$Q_t = \frac{C_0 - C_t}{c_w}, \quad (3.13a)$$

$$Q_{eq} = \frac{C_0 - C_{eq}}{c_w}. \quad (3.13b)$$

Sur la base de ces mesures, la dépendance expérimentale de la concentration de colorant adsorbé à l'équilibre Q_{eq} par rapport à la concentration molaire du colorant libre C_{eq} , appelée isotherme d'adsorption, a été tracée.

Nous avons également analysé les spectres d'adsorption UV-visible complets du BM soit dans les surnageants des échantillons dépourvus de nanoparticules, soit dans les échantillons FF-Cit-BM contenant les nanoparticules afin de vérifier la présence d'agrégats moléculaires du BM à la surface des NOFs. En outre, les expériences d'adsorption ont été accompagnées de mesures de concentrations d'ions sodium et Cit dans le surnageant afin de vérifier l'échange de contre-ions induit par l'adsorption du BM et le déplacement possible des ions Cit fixés à la surface des NOFs par l'adsorption des molécules de BM. Le sodium a été détecté par l'ICP-AES comme décrit dans la Sec. III.3.2, tandis que le Cit présent dans le surnageant des échantillons FF-Cit-BM a été déterminé par titrage acide HCl de la base de citrate de sodium à l'aide d'un titreur automatique Mettler Toledo G20S. Pour cela, nous plaçons dans le titreur une solution basique de citrate de sodium d'une

concentration molaire initiale c_b et de volume initiale $V_b = 48$ mL et commandons un ajout automatique des volumes variables, V_a , de la solution HCl à une concentration molaire donnée $c_a = 44$ mM. L'appareil mesure le pH du mélange en fonction du volume V_a ajouté. Nous obtenons ainsi une courbe expérimentale de titration $\text{pH}(V_a)$. L'équilibre thermodynamique des réactions acido-basiques nous permet d'établir une fonction théorique inverse $\text{pH}(V_a)$ pour le titrage de notre tri-base que l'on corrige en imposant la valeur mesurée $\text{pH}_0 = \text{pH}(V_a = 0)$ de notre solution basique à volume nul de l'acide ajouté :

$$V_a(\text{pH}) = V_b \frac{3c_b[\Gamma(\text{pH}_0) - \Gamma(\text{pH})] + [10^{-\text{pH}} + 10^{\text{pH}-14}] - [10^{-\text{pH}_0} - 10^{\text{pH}_0-14}]}{c_a - (3c_b[\Gamma(\text{pH}_0) - 1] + [10^{-\text{pH}} - 10^{\text{pH}-14}] - [10^{-\text{pH}_0} - 10^{\text{pH}_0-14}])}, \quad (3.14a)$$

$$\Gamma(\text{pH}) = \frac{\frac{1}{3} \times 10^{-\text{pKa}_1+\text{pH}} + \frac{2}{3} \times 10^{-\text{pKa}_1-\text{pKa}_2+2\text{pH}} + 10^{-\text{pKa}_1-\text{pKa}_2-\text{pKa}_3+3\text{pH}}}{1 + 10^{-\text{pKa}_1+\text{pH}} + 10^{-\text{pKa}_1-\text{pKa}_2+2\text{pH}} + 10^{-\text{pKa}_1-\text{pKa}_2-\text{pKa}_3+3\text{pH}}}, \quad (3.14b)$$

avec $\Gamma(\text{pH})$ étant le degré d'ionisation du citrate de sodium à pH donné et pour les constantes d'acidités (pKa) données.

Tout d'abord, nous titrons la solution aqueuse du Cit de la concentration donnée, $c_b = 6,24$ mM et ajustons la courbe expérimentale par la courbe théorique [Eq. (3.14a)] avec les 3 valeurs de pKa comme paramètres ajustables. Puis nous titrons le surnageant de l'échantillon FF-Cit sans BM ajouté et déterminons la concentration du Cit libre c_b comme paramètre ajustable du fit de notre courbe expérimentale par l'Eq. (3.14a) en prenant les valeurs de pKa précédemment trouvées. Finalement nous titrons le surnageant de l'échantillon FF-Cit-BM à la plus grande concentration de BM ajouté et y déterminons la concentration c_b du Cit libre de même façon que pour l'échantillon FF-Cit.

III.4.2 ADSORPTION DE CURCUMINE

Tout d'abord, puisque le CUR est insoluble dans l'eau pure, nous avons préparé une solution stock de CUR dans de l'éthanol pur à une concentration molaire de CUR de 10^{-2} mol/L. Ensuite, nous avons mélangé la solution mère CUR/éthanol

avec des ferrofluides FF- β CD; en ajoutant une quantité appropriée d'eau MilliQ et d'éthanol pur, nous avons réalisé des mélanges (notés échantillons FF- β CD-CUR) avec un rapport fixe d'éthanol / (eau + éthanol), $w = 0,3$, à la concentration massique des NOFs souhaitée $c_w = 1$ ou 8 g/L, à différentes concentrations molaires de CUR ($C_{CUR,0}$) et deux différents degrés θ de fonctionnalisation en β CD. Le rapport $w = 0,3$ a assuré une bonne solubilité CUR dans les échantillons aux concentrations les plus élevées $C_{CUR,0} = 1,2 \times 10^{-3}$ mol/L, par rapport à la limite de solubilité CUR dans le solvant éthanol/eau à 25°C , comme on peut s'en assurer en inspectant le diagramme de solubilité construit à partir des données thermodynamiques de SHEN et al. (2019) (Fig. III.3).

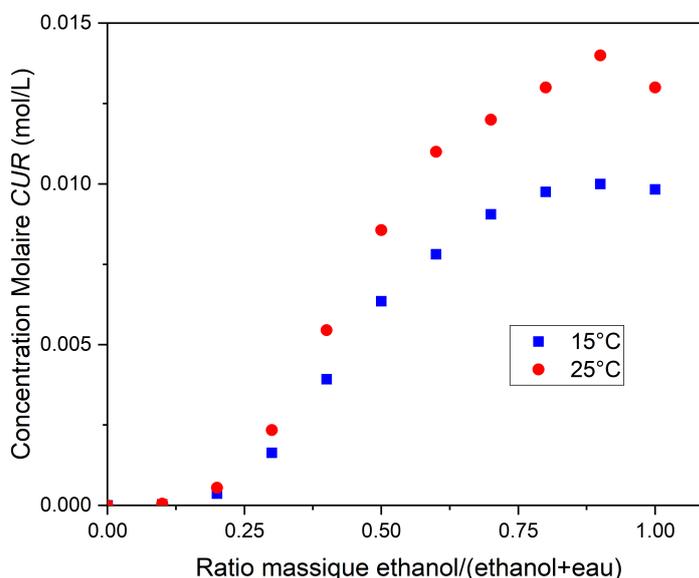


Figure III.3

Diagramme de solubilité de CUR dans un mélange eau-éthanol à deux températures différentes. La zone en-dessous des courbes correspond à la solubilité de la CUR, la zone au-dessus des courbes à l'insolubilité. Le diagramme a été simulé à partir des données expérimentales de SHEN et al. (2019) sur la solubilité molaire.

Les échantillons FF- β CD-CUR ont été préparés selon la séquence suivante : d'abord, des échantillons mère de ferrofluides FF- β CD ont été mélangés avec des quantités appropriées d'eau et d'éthanol; ensuite, une quantité appropriée de la solution CUR/éthanol mère a été ajoutée suivie d'une agitation à l'aide d'un agitateur rotatif à 20 tr/min pendant 20 min.

La plupart des techniques analytiques standard semblaient inappropriées pour l'étude de l'adsorption de la CUR aux NOFs dû à l'abondance du signal de fer

(spectrophotométrie UV-visible, RMN) et/ou l'impossibilité de séparer efficacement le surnageant des échantillons FF- β CD-CUR à l'aide de filtres de centrifugation Macrosep Advance (VWR, France) réagissant avec la CUR et affectant son dosage. Ces contraintes expérimentales entravent également l'évaluation de la stoechiométrie des complexes d'inclusion β CD :CUR en présence de NOFs. Ainsi, la cinétique d'adsorption de CUR sur les NOFs fonctionnalisées avec de la β CD et l'équilibre d'absorption ont été évalués par des expériences de fluorescence menées sur les échantillons contenant des nanoparticules. À cette fin, nous avons placé les échantillons FF- β CD-CUR dans un lecteur de plaques de fluorescence Clariostar Plus de BMG Labtech. Chaque échantillon a été excité avec un faisceau de lumière d'une longueur d'onde de 430 nm pour une durée de 3 μ s et l'intensité de fluorescence induite a été mesurée de manière synchrone avec un éclairage à la longueur d'onde de 590 nm. Les échantillons ont été insérés dans le lecteur de plaques à différents moments après la préparation de l'échantillon (fin de l'agitation) allant de 0 à 12 heures. Cela a permis d'observer l'évolution de l'intensité de fluorescence, $F(t)$ avec le temps t et de la relier à la concentration molaire C_{CUR} de CUR libre (non liée) et à la densité surfacique n_{CUR} (en nm^{-2}) de CUR liée à la surface de NOFs en fonction du temps. Les valeurs C_{CUR} et n_{CUR} correspondant au plateau de la courbe $F(t)$ ont été considérées comme des valeurs d'équilibre permettant de tracer une isotherme d'adsorption $n_{CUR} = f(C_{CUR})$. De plus, la cinétique d'adsorption de la CUR a été corrélée à la cinétique de l'agrégation de NOFs mesurée par DLS (Sec. III.4.4). Les dépendances expérimentales du diamètre hydrodynamique des agrégats $d_H(C_{CUR})$ ont finalement été corrélées avec les isothermes expérimentaux d'adsorption $n_{CUR}(C_{CUR})$.

III.4.3 CAPTURE DES ANTIGÈNES

Les mélanges de NOFs fonctionnalisées par les AC (FF-PEG-AC) et avec les AG (échantillons FF-PEG-AC-AG) ont été préparés en ajoutant des AG (Influenza Hemagglutinin (HA) Peptide, $M_w = 1102$, 15 g/mol, Aldrich) aux ferrofluides FF-PEG-AC. À la différence des systèmes physico-chimiques précédents (FF-Cit-BM et FF- β -CUR), nous ne mesurons pas la quantité d'AG couplés aux AC sur la surface des NOFs. Nous allons vérifier ce couplage indirectement par mesures de

la taille hydrodynamique des agrégats primaire (Sec. VI.2) et par l'inspection de morphologie des agrégats secondaire sous champ tournant (Sec. VI.3). Pour ce faire, nous avons préparé une solution mère d'AG à 1 mg/ml) puis nous prélevons 50 μ l de cette solution afin de les rajouter à l'échantillon FF-PEG-AC afin d'obtenir une concentration d'AG de 0,01 mg/ml dans un volume total de 5 ml. S'en suit une agitation à l'aide d'un agitateur rotatif à 20 tr/min pendant 1 heure. Dans toutes les expériences, nous avons utilisé des échantillons liquides FF-PEG-AC-AG à un degré de fonctionnalisation théorique de PEG $\theta_{th} = 5$ %mol (pourcentage molaire des groupes carboxyles du PAA engagés dans la réaction avec les PEGs – cf. Sec. III.2.3) et une concentration massique en NOFs fixée à $c_w = 8$ g/L, correspondant à la fraction volumique des nanoparticules $\varphi = 0,16$ %vol.

III.4.4 AGRÉGATION PRIMAIRE VIA DIFFUSION DYNAMIQUE DE LA LUMIÈRE

L'agrégation primaire (agrégations des NOFs sous forces colloïdales en absence de champ magnétique) est caractérisée par la taille des agrégats de NOFs qui peut évoluer au cours du temps. Pour cela, la diffusion dynamique de la lumière (DLS) s'avère être un moyen probant pour faire une estimation de la taille finale des NOFs. Pour faire cette caractérisation nous avons utilisé deux appareils. Tout d'abord le Zeta sizer Nano ZS de marque Malvern permet de connaître la distribution de taille des échantillons à faible concentration volumique, le ferrofluide à analyser est dilué avec de l'eau milliQ à la concentration volumique $\varphi = 0,0023$ %vol. D'autre part on utilise l'appareil Cordouan Vasco^γ afin d'effectuer la même analyse cependant avec un échantillon concentré du ferrofluide. L'utilisation de deux appareils permet de vérifier la distribution de taille pour deux gammes différentes de concentration de NOFs et donc de voir si la dilution de NOFs influe considérablement sur leur état de dispersion.

De manière générale, la DLS permet de mesurer la distribution de petites particules soumises à un mouvement brownien. Dans le cas du Zeta sizer Nano ZS, l'appareil émet un faisceau laser qui traverse la suspension précédemment diluée.

Lorsque le faisceau intercepte une particule, celui-ci est diffusé dans toutes les directions, cela est dû à la différence d'indice de réfraction entre la particule et le solvant. Un récepteur placé à 173° par rapport à la source laser capte l'intensité de la lumière qui est diffusée par diverses particules. Le mouvement brownien des particules permet à celle-ci de se déplacer en permanence de manière aléatoire et donc l'intensité de la lumière diffusée dans la suspension varie d'un point à un autre et en fonction du temps. Cette variation d'intensité de la lumière diffusée crée des interférences constructives et destructives, l'appareil mesure alors l'intensité moyenne de la lumière diffusée $I(t)$ au cours du temps. Grâce à cette intensité moyenne, il est possible de retrouver la taille des particules dans la suspension. En effet plus une particule est grande plus l'intensité moyenne $I(t)$ varie lentement ; cela est dû au déplacement lent de la particule. A contrario, plus la particule est petite plus l'intensité moyenne varie rapidement.

En ce qui concerne la technologie du Cordouan, celui-ci permet de faire des analyses à des concentrations beaucoup plus élevées allant jusqu'à $\varphi \simeq 2\% \text{vol}$, ainsi que de déterminer des tailles de particules allant de 1 nm à 10 μm . Pour ce faire, une goutte d'échantillon (50 μl) est placée dans le centre du lecteur de l'appareil, l'appareil permet ensuite de créer un film plat de l'échantillon en aplatissant la suspension à une épaisseur de 100 μm . Cette méthode permet donc de faire des analyses sur de très faibles quantités de ferrofluide. Le logiciel NanoQ fourni avec l'appareil permet de calculer la distribution de tailles de particules présentes dans le ferrofluide grâce à un algorithme nommé Padé-Laplace. La méthode d'analyse employé par le logiciel du Zeta sizer Nano ZS est un peu différente : d'une part le diamètre moyen d_H dénommé "Z-average" ainsi que l'indice de polydispersité (PDI) sont trouvés par un fit du corrélogramme mesuré par une méthode cumulant d'ordre 2 ; d'autre part, la distribution de taille en intensité diffusée est obtenue par l'ajustement multi-exponentiel en utilisant l'algorithme CONTIN.

La cinétique d'agrégation au cours du temps a aussi été étudiée par DLS. L'étude réside sur la variation de taille hydrodynamique au cours du temps pour chaque système physico-chimique considéré. La concentration massique de NOFs $c_w = 0,184 \text{ g/L}$ reste constante pour tous les systèmes. Pour l'adsorption du

BM sur la surface des NOFs recouvertes de Cit, une quantité C_0 de BM finale a été variée dans la phase $0 \leq C_0 \leq 1$ mmol/L. En ce qui concerne l'encapsulation de CUR par les NOFs recouvertes de β CD, des échantillons dilués (à la fraction massique de NOFs $c_w = 0,184$ g/L, deux concentrations molaires de CUR, $C_{CUR,0} = 5,34 \times 10^{-4}$ mol/L et $9,34 \times 10^{-4}$ mol/L et deux degrés de fonctionnalisation de β CD, θ) ont été introduits à différents temps écoulés t dans le Zeta sizer et le diamètre hydrodynamique moyen d_H (Z-average) a été tracé en fonction de t . En même temps, les mesures DLS ont été effectuées à un temps écoulé fixe $t = 12$ h (lorsque la taille finale d'équilibre a été établie) en fonction de la concentration de CUR. Pour l'étude sur la capture d'AG sur des AC couplés au NOFs, une concentration fixe d'AG = 0,01 mg/ml a été ajoutée au ferrofluide FF-PEG-AC à $c_w = 0,184$ g/L, puis nous relevons la taille hydrodynamique d_H à différents temps écoulés t grâce au Zeta sizer.

III.5 EXPÉRIENCES SUR LES COMPORTEMENTS DES NOFS SOUS CHAMP MAGNÉTIQUE

Dans cette section, nous décrivons les protocoles des expériences sur l'agrégation secondaire en champ permanent (Sec. III.5.1) ou tournant (Sec. III.5.2) et sur la séparation magnétique (Sec. III.5.3). Nous décrivons par la suite le protocole de la fabrication de canaux microfluidiques (Sec. III.5.4) utilisés dans chacune de ces expériences et terminerons cette section sur les protocoles de traitement d'images obtenues lors de l'enregistrement des phénomènes observés (Sec. III.5.5). Dans toutes les expériences, nous utilisons les solutions de NOFs fonctionnalisées avec (et sans) les trois espèces moléculaires adsorbées ou capturées sur la surface de NOFs (échantillons FF-Cit-BM, FF- β CD-CUR, FF-PEG-AC-AG appelés par la suite les ferrofluides dilués) avec différents taux de recouvrement de surface. Pour tous les échantillons la concentration massique de NOFs a été fixée à $c_w = 8$ g/L correspondant à la fraction volumique de $\varphi = 0,16$ vol %.

III.5.1 CINÉTIQUE D'AGRÉGATION SECONDAIRE EN CHAMP PERMANENT

Les ferrofluides dilués sont injectés dans des canaux microfluidiques fabriqués selon le procédé décrit ci-après dans la Sec. III.5.4. Les concentrations en BM, CUR ou AG sont adaptées en fonction de chaque système. Le canal pour l'expérience sur l'agrégation secondaire (canal (a), Fig. III.4.a) a une longueur de 1 cm, une largeur de 1 mm et une épaisseur de $200 \pm 5 \mu\text{m}$.

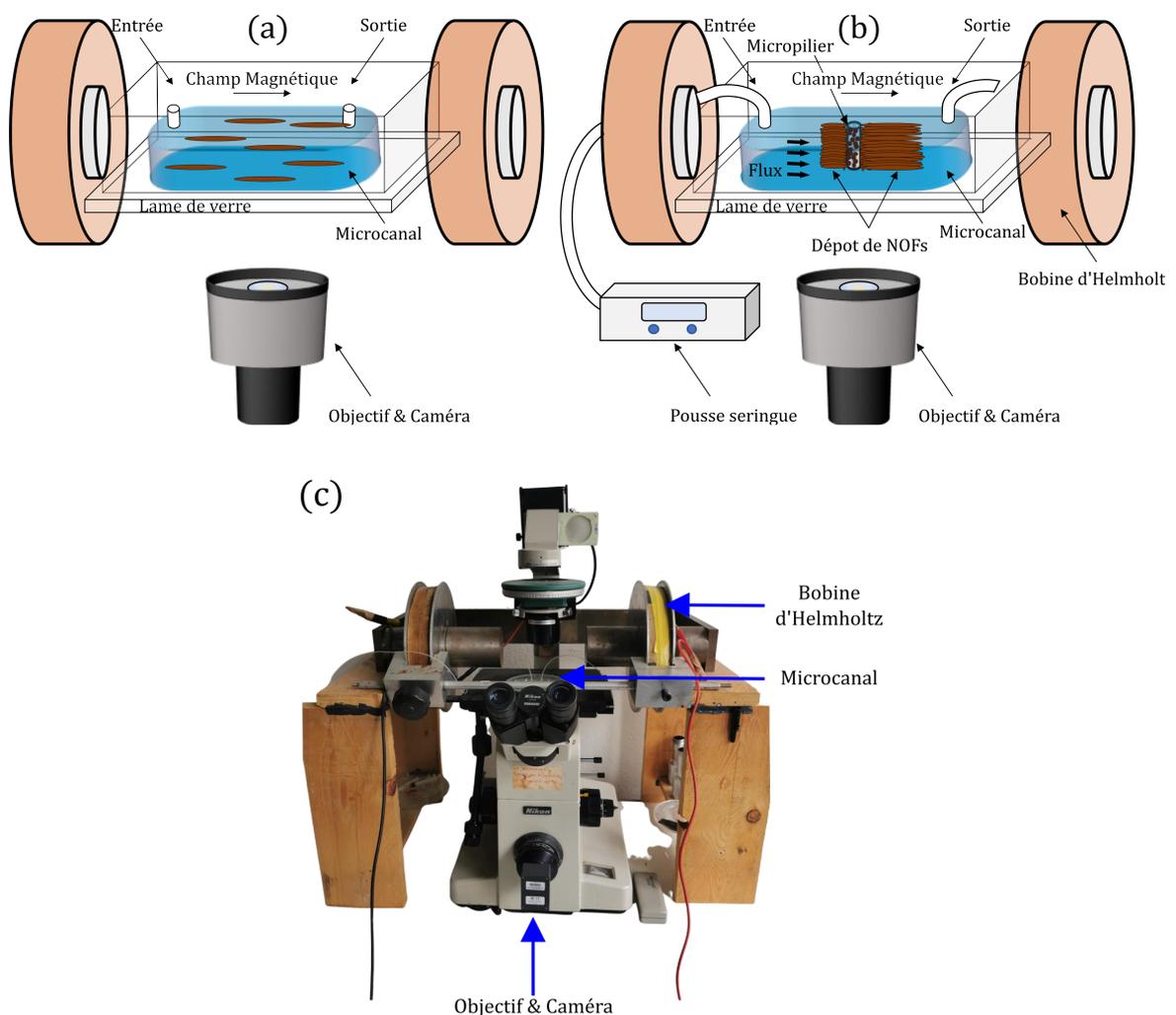


Figure III.4

Croquis de la configuration expérimentale avec deux types de canaux microfluidiques (représentés à échelle élargie) : sans micropilier utilisé pour l'agrégation induite par le champ lorsque des agrégats en forme d'aiguille sont visualisés (a), avec un micropilier utilisé pour la séparation magnétique lorsque les agrégats induits par le champ s'accumulent autour du micropilier magnétisé et sont séparés du liquide suspendant sous écoulement (b). Photo du système expérimental (c).

Lors des expériences, après remplissage, le canal (a) a été placé sur le support d'un microscope inversé Daphot (Nikon, Ohi Japon, Fig. III.4.c). Le champ magnétique externe (uniforme au niveau du canal) avec des intensités H variant en fonction des systèmes physico-chimiques (mais ne dépassant pas 13,5 kA/m) a été appliqué à l'aide d'une paire de bobines d'Helmholtz placée autour du microscope. Une fois le champ magnétique appliqué, les agrégats primaires de nanoparticules (formés en l'absence de champ) commencent à interagir fortement les uns avec les autres et forment des agrégats secondaires allongés de taille micrométrique alignés parallèlement avec le champ magnétique. Des clichés du processus d'agrégation ont été enregistrés toutes les dix secondes pour une durée totale de 20 min. Un objectif de grossissement quadruple et une caméra PL-B742U (PixelLink, Ottawa, ON, Canada) équipée d'un capteur de type « Supplementary Metal Oxide Semiconductor » (CMOS) ajustée au microscope ont été utilisés. Les clichés ont ensuite été traités à l'aide du logiciel ImageJ afin d'en extraire l'évolution temporelle de la distribution de taille des agrégats et de leur taille moyenne, selon le protocole détaillé dans la Sec. III.5.5.

III.5.2 CINÉTIQUE D'AGRÉGATION SECONDAIRE EN CHAMP TOURNANT

Pour les expériences de cinétique d'agrégation en champ tournant le système utilisé est composé de deux paires de bobines d'Helmholtz et d'un circuit microfluidique à l'intérieur duquel est introduit l'échantillon FF-PEG-AC-AG (Fig. III.5). Les bobines d'Helmholtz sont alimentées par un courant alternatif avec un déphasage de $\pi/2$ entre les courants envoyés dans chaque pair. Ceci permet de générer un champ homogène tournant à une fréquence de rotation de 5 Hz et d'intensité $H = 6$ kA/m. Le circuit microfluidique est fabriqué comme décrit ci-dessous dans la Sec. III.5.4.

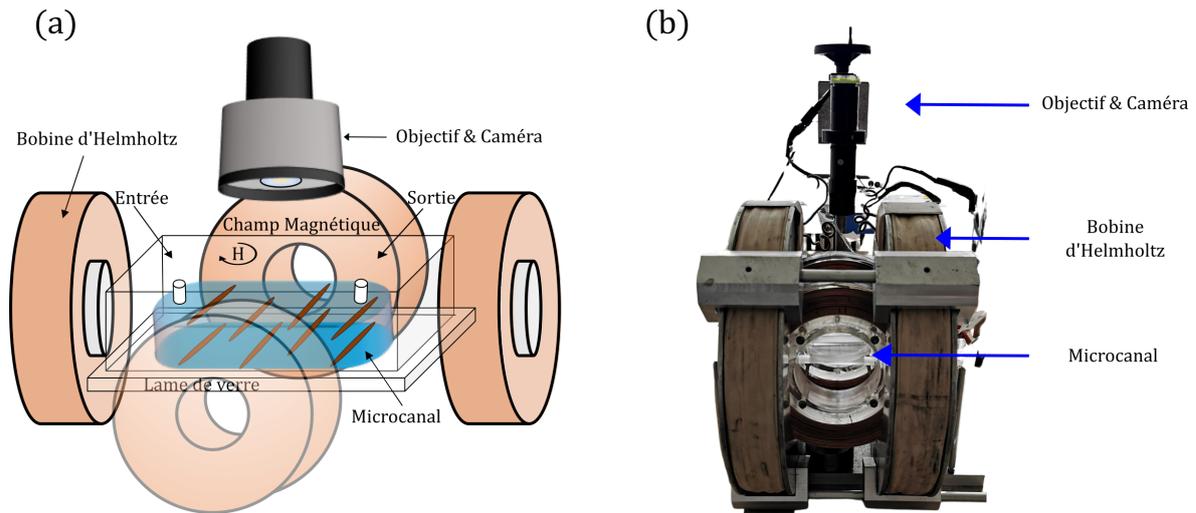


Figure III.5

Croquis de la configuration expérimentale pour l'étude d'agrégation dans le champ magnétique tournant avec un canal microfluidique représentés à échelle élargie (a). Photo du système expérimental (b).

Une fois le champ magnétique appliqué, les agrégats primaires de nanoparticules (formés en l'absence de champ) commencent à former des agrégats secondaires allongés qui sont entraînés en rotation par le champ magnétique tournant. La séquence d'images a ensuite été traitée à l'aide du logiciel ImageJ, qui a calculé la distribution de longueur et la longueur moyenne des agrégats induits par le champ tournant en fonction du temps comme décrit dans la Sec. III.5.5.

III.5.3 SÉPARATION MAGNÉTO-MICROFLUIDIQUE

Lors d'expériences de séparation magnétique, l'entrée du canal (b) (d'épaisseur théorique $50 \mu\text{m}$, Fig. III.4.b) a été reliée à une seringue de 5 ml et a été placée sur le même microscope équipé de bobines Helmholtz et de la caméra CMOS (Fig. III.4.b). Des mesures interférométriques ont permis de déterminer que l'épaisseur réelle du canal est de $78 \mu\text{m}$. Le canal (b) était équipé d'un micropilier cylindrique en polydiméthylsiloxane (PDMS) avec des microbilles de fer (BASF, Allemagne, diamètre moyen $\sim 1 \mu\text{m}$) incorporées. Le micropilier a été placé perpendiculairement aux parois inférieure et supérieure du canal couvrant toute la hauteur du canal et ayant un diamètre $D_m = 50 \pm 3 \mu\text{m}$. Des tubes flexibles d'un diamètre interne/externe égal à 0,5/1 mm ont été introduits aux deux extrémités du canal

pour former l'entrée et la sortie.

Le flux de ferrofluides dilués à travers le canal a un débit souhaité $5 \leq Q \leq 30 \mu\text{l}/\text{min}$ et la vitesse superficielle $u = Q/A$ (appelé ci-après vitesse de débit avec $A = 7,8 \times 10^{-8} \text{ m}^2$ étant la section transversale du canal) a été induite par une pompe à seringues PHD Ultra (Harvard Apparatus, Holliston, MA, USA). Quelques minutes après la mise en marche de la pompe, le champ magnétique externe d'intensité $H = 18 \text{ kA}/\text{m}$ a été appliqué parallèlement à la direction du canal. Le micropilier s'est magnétisé et a commencé à capturer les NOFs avec les différentes espèces adsorbées sur leur surface. Elles se sont accumulées autour du micropilier et ont formé des dépôts de taille micrométrique étendus le long du champ magnétique appliqué. La croissance des dépôts a été enregistrée toutes les 10 secondes pendant 20 minutes. Les images ont ensuite été traitées à l'aide du logiciel ImageJ, comme détaillé dans la Sec. III.5.5 et la surface horizontale de la zone de dépôt S , schématiquement affichée sur la Fig. III.4.b a été mesurée à chaque temps écoulé. La surface relative du dépôt,

$$s = \frac{4S}{\pi D_m^2}, \quad (3.15)$$

a finalement été calculée comme le rapport de la surface de dépôt S et de la section transversale du micropilier, et a été tracée en fonction du temps écoulé t . Les dépendances $s(t)$ nous ont permis de quantifier l'efficacité de séparation magnétique en fonction du taux de recouvrement θ , du BM ou de CUR adsorbé sur la surface des NOFs.

III.5.4 FABRICATION DE CANAUX MICROFLUIDIQUES

Pour les expériences sur la cinétique d'agrégation sous champ (Secs. III.5.1, III.5.2), un canal en PDMS d'une hauteur de $200 \mu\text{m}$ et d'une largeur de 1 mm (canal (a)) a été fabriqué en salle blanche. Nous utilisons le principe de photolithographie. Dans un premier temps, un wafer en silicium est placé 3 minutes à $95 \text{ }^\circ\text{C}$ sur une plaque chauffante; cela a pour but de retirer l'humidité du wafer. Par la suite, le wafer est déposé dans le plasma d'oxygène sous vide afin de nettoyer sa

surface. Cette étape permet également d'augmenter la probabilité d'adhésion avec la résine. À présent, une couche de résine photosensible négative SU8-2025 déjà sèche est déposée sur le wafer puis passée dans le laminoir afin de la coller au wafer. L'épaisseur est obtenue grâce au laminage. Nous déposons le masque sur lequel est imprimé le canal sur le wafer afin d'imprimer celui-ci sur la résine disposée sur le wafer. L'ensemble est déposé sous irradiation UV. Le rayonnement UV a pour but de durcir les parties non couvertes par le masque et donc de créer le moule dans lequel nous coulerons le PDMS avec le réticulant. Cependant, il est nécessaire de déterminer l'intensité des UVs que transmet la lampe afin de l'adapter aux données fournies pour la réticulation de la résine sèche. On mesure une intensité de 10 mW.cm^{-2} , la valeur préconisée de la densité d'énergie à fournir à la résine est de 1300 mJ.cm^{-2} . Pour obtenir le temps d'exposition au rayonnement UV, on divise la valeur préconisée par l'intensité des UVs. On expose le wafer à l'UV pendant 2 min et 10 sec afin d'imprimer les canaux. Une fois cette étape finie, nous devons retirer le surplus de matière en utilisant un solvant (PGMEA = Propylène Glycol Methyl Ether Acetate) spécifique à la résine puis le wafer est placé sur une plaque chauffante pendant 5 minutes à $65 \text{ }^\circ\text{C}$ puis 10 minutes à 95°C afin de retirer les résidus de solvant. De plus, un rinçage à l'isopropanol est effectué afin d'assurer l'élimination complète du PGMEA. Enfin, nous allons développer le moule du canal avec du PGMEA pendant 15 minutes. La préparation du moule est finie. La procédure du moulage du canal s'effectue comme suit : une base de PDMS et de réticulant, à la proportion de réticulant équivalant à $1/10$ de celle de la base est mélangé. Le mélange est ensuite dégazé sous vide afin de retirer l'air. Le mélange est ensuite coulé sur le wafer. Puis, nous plaçons le tout à l'étuve (2 heures à $90 \text{ }^\circ\text{C}$) afin de réticuler le mélange. Le canal est démoulé et les entrées/sorties sont percées afin d'y introduire des tubes flexibles. Une couche de PDMS est appliquée au niveau des tubes afin d'assurer l'étanchéité. Nous collons le canal sur une lame de verre en utilisant une torche plasma. Le canal qui résulte de cette fabrication est présenté schématiquement sur la Fig. [III.4.a](#).

Pour les expériences sur la séparation magnéto-microfluidique, nous fabriquons un canal en PDMS d'une hauteur de $50 \text{ }\mu\text{m}$ et de largeur 1 mm avec un microplot de diamètre $50 \text{ }\mu\text{m}$ et de hauteur $50 \text{ }\mu\text{m}$ réalisé en PDMS rempli d'une

limaille de fer (canal (b)). Le principe de photolithographie est utilisé comme pour les canaux de cinétique d'agrégation. Cependant, l'utilisation du laminoire ne pouvant être faite, le spincoater est employé. La résine (SU82075 négative) est déposée sur le wafer puis placée dans le spincoater. L'épaisseur souhaitée ($50 \mu\text{m}$) est atteinte en utilisant la variation de vitesse de rotation du spincoater. Cette méthode permet d'obtenir une épaisseur uniforme. La rampe des vitesses est répartie comme suit : step1 : 10s/100tr/min; step2 : 10s/1000tr/min; step3 : 40s/1700tr/min. La valeur préconisée de la densité d'énergie à fournir à la résine est de 150 mJ.cm^{-2} . Le canal est donc exposé 15 secondes aux UVs. Le développement du moule est le même que pour les canaux de cinétique d'agrégation. La préparation du moule est finie. Le moulage et le démoulage des canaux s'effectuent comme pour les canaux de cinétique d'agrégation. Des microbilles de limaille de fer d'une taille moyenne de $1 \mu\text{m}$ (BASF, Allemagne) sont déposées dans le puits correspondant au futur pilier. Afin de retirer le surplus de fer déposé sur le wafer, on utilise de l'air comprimé rasant le wafer. Une fois le puits rempli par la limaille de fer, un mélange réticulant-PDMS est versé sur le wafer. L'ensemble est ensuite chauffé 2 heures à $90 \text{ }^\circ\text{C}$ afin de réticuler le PDMS. Pour finir, le canal est collé sur une lame de verre sous plasma; des tubes sont introduits comme pour les canaux de cinétique d'agrégation. Le schéma du canal ainsi obtenu est présenté sur la Fig. III.4.b.

III.5.5 TRAITEMENT D'IMAGE

La distribution de longueurs des agrégats induite par le champ magnétique a été déterminée à l'aide du logiciel ImageJ. Tout d'abord, les images à $t = 0$ (Fig. III.6.a) et à un temps $t > 0$ (Fig. III.6.b) sont converties en images 8 bits en niveaux de gris et la seconde image ($t > 0$) est soustraite de la première ($t = 0$), avec le résultat indiqué dans la Fig. III.6.c. La soustraction permet de supprimer les impuretés statiques de l'image à $t > 0$. Cette image résultante est ensuite inversée (Fig. III.6.d) et son contraste est amélioré (Fig. III.6.e). Un rectangle noir montrant la région d'intérêt (ROI) est défini autour d'un agrégat ciblé et agrandi (Fig. III.6.f). Une ligne droite est tracée manuellement le long de l'axe central de l'agrégat; la longueur de cette ligne est choisie pour être de 2 à 3 fois plus grande que la longueur visible de l'agrégat ciblé (Fig. III.6.g). Ensuite, le profil d'intensité est tracé le long de

l'axe central, puis un ajustement gaussien (avec décalage) est appliqué (Fig. III.6.h). Après cela, la valeur quadratique moyenne (RMS) du bruit de fond est déterminée et une ligne horizontale correspondant au bruit de fond est tracée sur le profil d'intensité au-dessus de la ligne de base de l'ajustement gaussien (Fig. III.6.h).

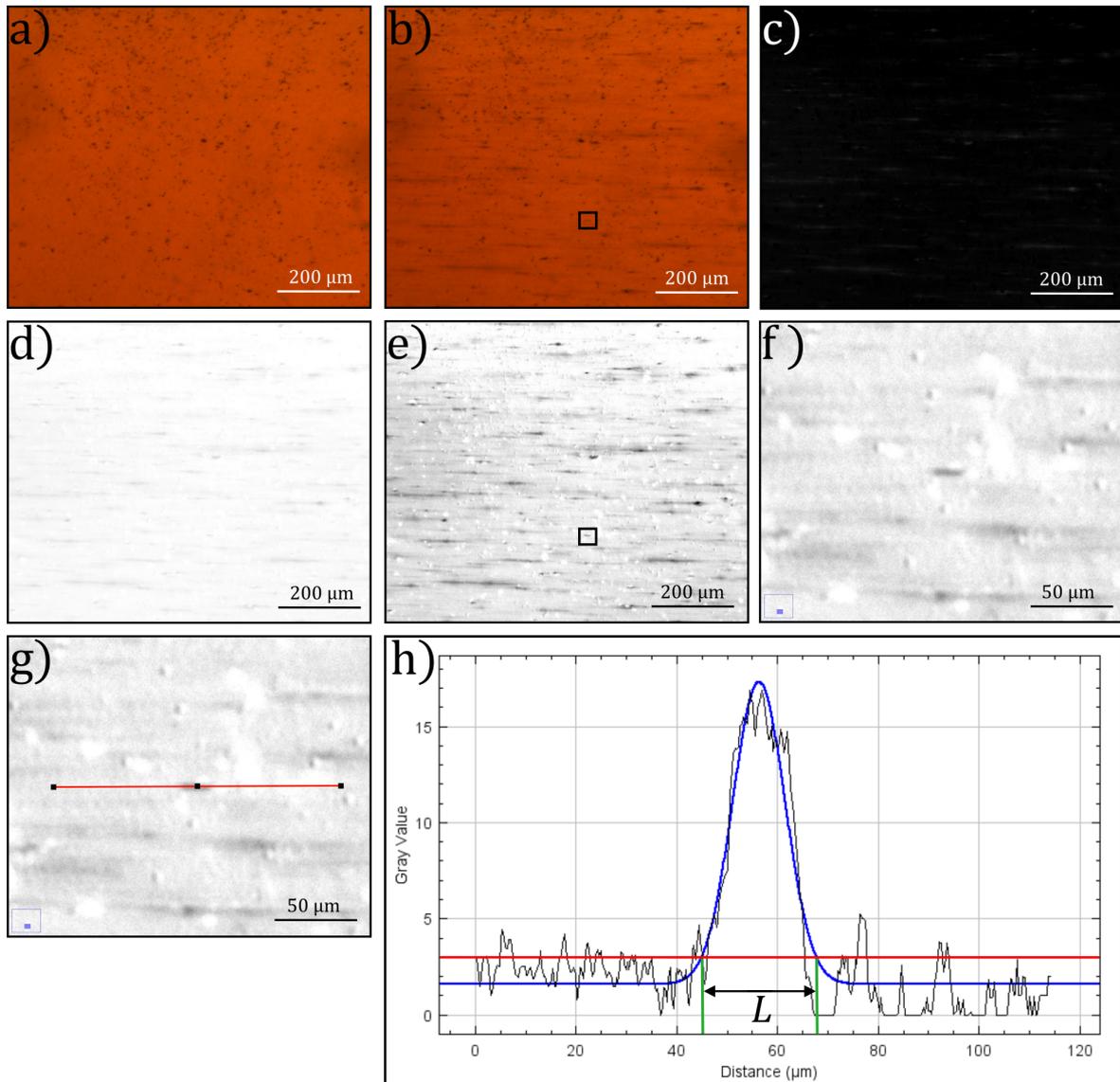


Figure III.6
Détail du protocole pour la mesure de la longueur d'agrégat.

La longueur de l'agrégat est attribuée au segment de cette ligne situé à l'intérieur de la courbe gaussienne. Nous avons vérifié que cette définition donnait les valeurs de longueur cohérentes avec les estimations visuelles, contrairement à la largeur à mi-hauteur (LMH) de la courbe gaussienne, qui sous-estime considérablement la longueur de l'agrégat. La procédure est répétée à partir de la définition de

la ROI pour tous les autres agrégats dans la même image. Enfin, toutes les valeurs de longueur d'agrégat sont répertoriées pour chaque cliché, la longueur moyenne L est évaluée comme la moyenne arithmétique.

Dans les expériences de séparation magnétique, la mesure de la zone de dépôt est effectuée sur les dépôts de nanoparticules autour du pilier magnétique en utilisant le logiciel ImageJ. Tout d'abord, les images (Fig. III.7.a) sont converties en images 8 bits en niveaux de gris (Fig. III.7.b). Un seuillage est appliqué afin de faire disparaître le fond des images (Fig. III.7.c). Par la suite, la commande «Analyse particles» permet de collecter la surface de «l'objet» détecté correspondant ici à la surface horizontale S_t zone de dépôt des nanoparticules ainsi que celle du pilier magnétique (Objet n° 31 sur Fig. III.7.d). Finalement, on soustrait à cette aire la surface S_0 du micropilier magnétique mesurée par la même méthode sur l'image à $t = 0$ et on obtient la surface du dépôt $S = S_t - S_0$ figurant dans l'Eq. (3.15).

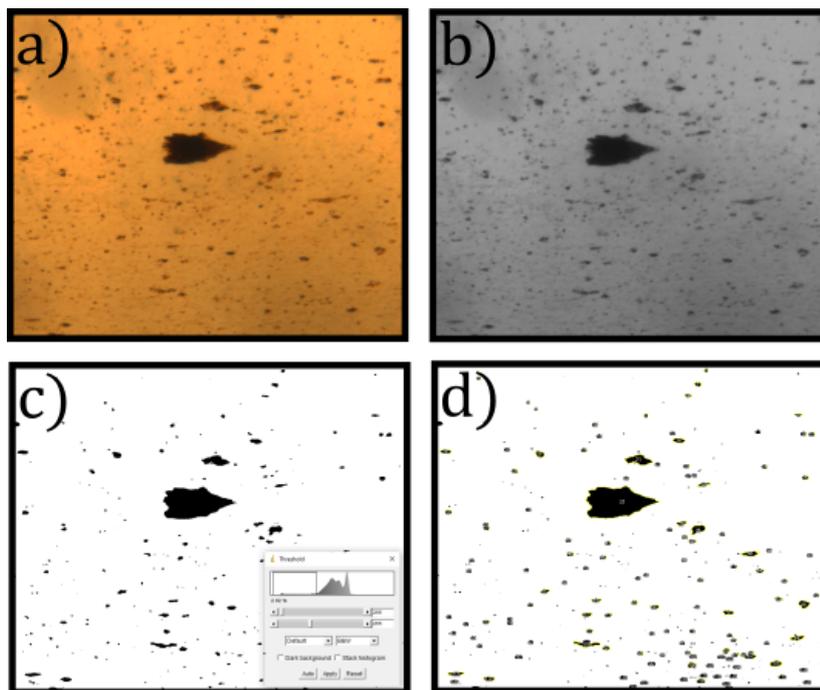


Figure III.7
Détail du protocole pour la mesure de la surface de dépôt.

Chapitre IV

ADSORPTION DE BLEU DE
MÉTHYLÈNE SUR DES
NANOPARTICULES
CITRATÉES

IV

ADSORPTION DE BLEU DE MÉTHYLÈNE SUR DES NANOPARTICULES CITRATÉES ¹

IV.1	Caractérisation des NOFs/ferrofluides	84
IV.2	Équilibre d'adsorption du BM	89
IV.3	Agrégation primaire	91
IV.3.1	Taille des agrégats via DLS	92
IV.3.2	Charge de surface	94
IV.3.3	Condensation et échange de contre-ions à la surface	96
IV.3.4	Organisation spatiale des molécules de BM à la surface des NOFs	102
IV.3.5	Mécanismes possibles de l'agrégation primaire	105
IV.4	Agrégation secondaire (induite par le champ)	107
IV.4.1	Seuil d'agrégation. Diagramme de phase	107
IV.4.2	Cinétique d'agrégation secondaire	110
IV.4.3	Prédiction de l'évolution de taille des agrégats secondaires	115
IV.5	Séparation magnétique	120
IV.5.1	Résultats d'observation et cinétique de séparation	120
IV.5.2	Efficacité de capture : détermination expérimentale	124
IV.5.3	Efficacité de capture : loi d'échelle théorique	125
IV.6	Conclusion	129

1. Les principaux résultats de ce chapitre sont publiés dans les articles suivants :

1) Talbot, D., Queiros Campos, J., Checa-Fernandez, B. L., Marins, J. A., Lomenech, C., Hurel, C., Godeau G., Raboisson-Michel, M., Verger-Dubois, G., Obeid, L., Kuzhir, P., & Bee, A. (2021). Adsorption of organic dyes on magnetic iron oxide nanoparticles. Part I : Mechanisms and adsorption-induced nanoparticle agglomeration. *ACS omega*, 6(29), 19086-19098.

2) Queiros Campos, J., Checa-Fernandez, B. L., Marins, J. A., Lomenech, C., Hurel, C., Godeau, G., Raboisson-Michel, M., Verger-Dubois, G., Bee, A., Talbot, D., & Kuzhir, P. (2021). Adsorption of organic dyes on magnetic iron oxide nanoparticles. Part II : Field-induced nanoparticle agglomeration and magnetic separation. *Langmuir*, 37(35), 10612-10623.

Dans ce chapitre nous allons vérifier comment l'adsorption du bleu de méthylène (BM) à la surface des NOFs citratées modifie leur manipulation par le champ magnétique appliqué. Dans ce but, tout d'abord nous rapportons les résultats de caractérisation de NOFs nues et fonctionnalisées avec du citrate de sodium (Cit) (Sec. IV.1). Puis nous décrivons les résultats d'adsorption du BM (Sec. IV.2) et inspectons en détail comment et pourquoi l'adsorption du BM induit l'agrégation primaire des NOFs en absence de champ appliqué (Sec. IV.3). Nous considérons par la suite l'agrégation secondaire (induite par le champ, Sec. IV.4) et la manipulabilité des NOFs en termes de séparation magnétique sur un micropilier magnétisable (Sec. IV.5) avant d'arriver aux conclusions du chapitre (Sec. IV.6).

IV.1 CARACTÉRISATION DES NOFS / FERROFLUIDES

Rappelons que dans ce chapitre nous avons utilisé les ferrofluides fournis par nos collègues du laboratoire PHENIX (Paris). Les NOFs constituant les ferrofluides acides (FFA) ou stabilisés par le citrate de sodium (FF-Cit) ont été soigneusement caractérisés avant d'étudier leurs propriétés d'adsorption, d'agrégation ainsi que la séparation magnétique. Même si nous n'étudierons pas l'agrégation et la séparation magnétiques des échantillons FFA, nous nous sentons obligés de présenter les résultats de leur caractérisation car ces nanoparticules « nues » nous servent de matière première pour les trois types de fonctionnalisation (Cit, β CD et AC) et donc la comparaison des nanoparticules fonctionnalisées avec nanoparticules « nues » semble indispensable. D'autre part, nous présenterons très brièvement (ou ne présenterons pas) certaines caractérisations qui ne sont pas en lien direct avec les objectifs de la thèse (XRD, FTIR, ATG, titrage conductimétrique de la surface des NOFs «nues»). Ces mesures ont été réalisées par nos collaborateurs au laboratoire PHENIX et sont bien détaillées dans les articles communs cités dans le renvoi n°1. Les paramètres physico-chimiques des deux ferrofluides sont rapportés dans le Tableau IV.1. La concentration en fer des ferrofluides mères, 1,70 mol/L et 1,15 mol/L respectivement pour le FFA et le FF-Cit, conduit à la concentration massique d'oxyde de fer (c_w) et à la fraction volumique des NOFs $\varphi = c_w/\rho$, rapportées dans le Tableau IV.1,

avec $\rho = 5,074 \text{ g/cm}^3$ la densité de la maghémite.

Tableau IV.1

Propriétés physico-chimiques des ferrofluides mères.

	FFA	FF-Cit
C_{Fe} (mol/L)	$1,70 \pm 0,05$	$1,15 \pm 0,05$
c_w (g/L)	136 ± 5	92 ± 5
φ	$2,7 \pm 0,1 \%$	$1,8 \pm 0,1 \%$
$d_{M,V}$ (σ) (nm)	$7,8 (0,4)$	$7,6 (0,36)$
M_s (A/m)	$(3,1 \pm 0,1) \times 10^5$	$(3,1 \pm 0,1) \times 10^5$
d_H (PDI) (nm)	$21 (0,21)$	$22 (0,23)$
c_w (g/L) de l'échantillon DLS	$0,2$	$0,18$
S (m ² /g)	152	$123-148$
Q_{tot} (mmol/g)	$0,39 \pm 0,01$	$0,51 \pm 0,08$
Z_{tot} (nm ⁻²)	$+1,5 \pm 0,1$	$-2,2 \pm 0,5$

Les images du MET des deux ferrofluides dilués (Fig. IV.1) sont similaires et montrent que la forme des NOFs est grossièrement sphérique avec un diamètre compris entre 4 et 20 nm. On constate donc que la présence du Cit ajouté après la synthèse des NOFs ne modifie pas la taille, ni la morphologie des particules.

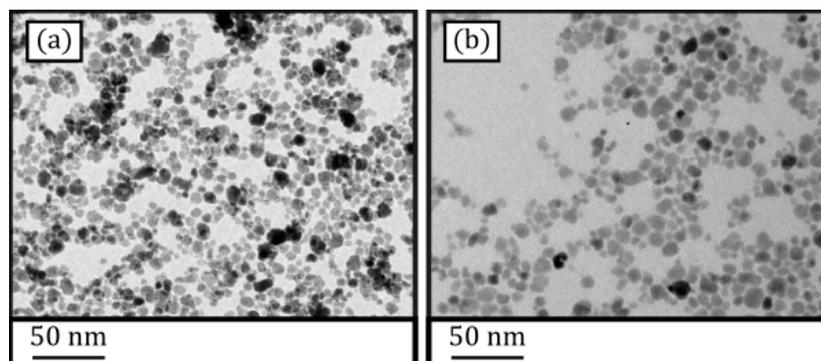


Figure IV.1

Images de microscopie électronique à transmission (MET) d'échantillons FFA (a) et FF-Cit (b).

Les courbes d'aimantation $M(H)$ sont présentées sur la Fig. IV.2 et ont été utilisées pour déterminer l'aimantation de saturation et le diamètre moyen (pondéré en volume) des noyaux d'oxyde métallique des NOFs, tel que $M_S^p = (3,1 \pm 0,1) \times 10^5 \text{ A/m}$ et $d_{M,V} = 7,6 \pm 2,7 \text{ nm}$. Le diamètre moyen pondéré en

nombre $d_{M,N}$ est légèrement inférieur à $d_{M,V}$, mais la différence rentre dans l'intervalle confidentiel ($\pm\sigma$). La surface spécifique des NOFs non citratées (FFA), estimée en modélisant chaque particule comme une sphère de diamètre $d_{M,V}$, est approximativement égale à $S \approx 152 \text{ m}^2/\text{g}$. Pour les NOFs citratées (FF-Cit), nous avons utilisé le diamètre « extérieur » des NOFs revêtues de Cit qui a été évalué comme $d_O = d_{M,V} + 2\delta = 8,0 - 9,6 \text{ nm}$ en prenant l'épaisseur de la couche de Cit adsorbée dans la plage correspondant à deux conformations extrêmes (étendue et aplatie) sur la surface de NOFs [FRESNAIS et al. (2008), EZZAIER et al. (2018a)]. Cela a donné la surface spécifique $S \approx 123 - 148 \text{ m}^2/\text{g}$ pour les NOFs citratées. Cette grande surface spécifique permet l'activation d'un grand nombre de sites actifs sur les nanoparticules conduisant ainsi à une grande capacité d'adsorption du BM. Les mesures DLS effectuées sur les deux ferrofluides dilués ($c_w \sim 0,2 \text{ g/L}$) montrent de tout petits agrégats de nanoparticules. Le diamètre hydrodynamique Z-average est égal à $d_H = 21$ et 22 nm respectivement pour FFA et FF-Cit; cette taille n'évolue pas à l'échelle de plusieurs mois.

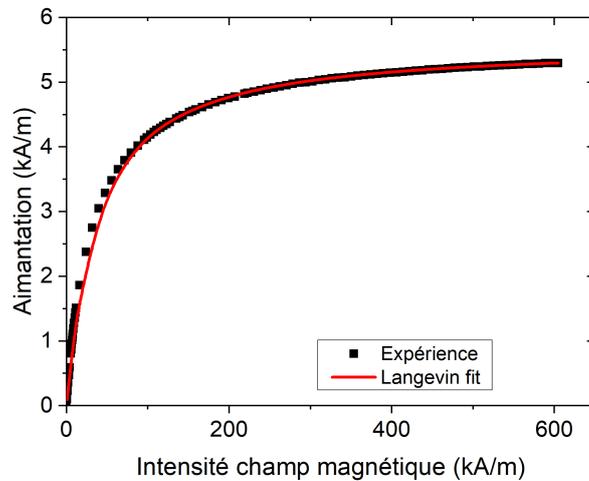


Figure IV.2

Courbe d'aimantation du ferrofluide mère FF-Cit (points) à la fraction volumique d'oxyde de fer $\varphi = 1,8 \pm 0,1 \%$ conforme à la loi d'aimantation de Langevin (courbe rouge solide) en supposant une distribution log-normale des volumes des noyaux d'oxyde de fer. Les paramètres ajustables sont l'aimantation de saturation de NOFs $M_S^p = (3,1 \pm 0,1) \times 10^5 \text{ A/m}$, le diamètre moyen pondéré en volume du noyau d'oxyde de fer $d_{M,V} = 7,6 \text{ nm}$ et la largeur de distribution $\sigma = 0,36$. Une courbe d'aimantation similaire est obtenue pour l'échantillon FFA mère.

La stabilité colloïdale des ferrofluides FFA (NOFs « nues ») est assurée par la répulsion électrostatique entre nanoparticules chargées. La méthode pour détermi-

ner la charge structurale des NOFs dépend de la nature du ferrofluide. Pour les NOFs non revêtues (échantillon FFA), la charge de surface est due aux propriétés acido-basiques des groupes hydroxyles de surface. La charge de surface est positive pour une valeur de pH inférieure au point de charge nulle (PCZ) et négative pour un pH supérieur à PCZ conduisant à des ferrofluides stables. Le ferrofluide floccule pour une valeur de pH proche de PCZ située autour de $\text{pH} \approx 7,5$ pour la maghémite. La charge structurale des NOFs « nues » a été estimée à partir de mesures conductimétriques et potentiométriques et donne la densité surfacique de la charge structurale égale à $Z_{tot} = 1,5 \text{ nm}^{-2}$ ce qui correspond à la densité des groupes hydroxyles protonés égale à $0,39 \text{ mmol/g}$ au pH du ferrofluide environ égal à 2.

Pour FF-Cit, la stabilité colloïdale est assurée par répulsion électrostatique entre les ions Cit chargés négativement et adsorbés sur la surface des NOFs. La structure moléculaire du citrate trisodique (Fig. II.5.d) montre que le Cit dispose de 3 fonctions carboxylates. Leurs valeurs de pKa ont été déterminées par titrage de l'acide HCl dans la plage de travail de la force ionique (cf. Sec. III.4.1), et les valeurs obtenues, $\text{pKa}_1 = 3,14$, $\text{pKa}_2 = 4,60$ et $\text{pKa}_3 = 6,10$, concordent avec celles rapportées par HIDBER et al. (1996).

La courbe d'ionisation correspondant à ces valeurs de pKa et calculée à l'aide de l'Eq. (3.14b) est représentée sur la Fig. IV.3.

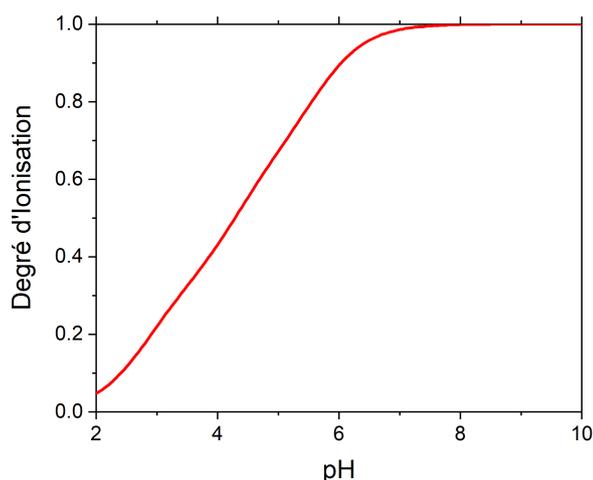


Figure IV.3

Courbe d'ionisation (fraction des sites déprotonés en fonction du pH calculée à l'aide des valeurs de pKa) du citrate trisodique.

La quantité de Cit adsorbé par unité de masse de NOFs a été déterminée par l'ATG et s'élève à $Q_{cit} = 0,55 \pm 0,01$ mmol/g ce qui correspond à la densité surfacique de Cit adsorbé $Z_{cit} = 2,1$ nm⁻². On en déduit que l'aire occupée par un ion de Cit adsorbé est de $1/2,1 \approx 0,5$ nm² et se situe entre deux limites correspondant à l'arrangement linéaire des groupes carboxyles lorsque la molécule est « étalée » sur la surface ($\sim 0,8$ nm²) [HIDBER et al. (1996)] ou l'orientation verticale avec un seul groupe carboxylate attaché à la surface ($\sim 0,3$ nm²). L'adsorption des ions Cit sur les NOFs se produit via une complexation de surface impliquant du fer de surface et une partie des groupes carboxylates d'ions Cit, qui remplacent les groupes hydroxyles à la surface de NOFs. Les groupes carboxylates libres restants sont responsables de la charge superficielle des NOFs. Au pH $\approx 7,6$ de FF-Cit, presque tous les groupes carboxylates libres d'ions Cit à la surface de NOFs sont déprotonés, comme on peut le voir sur Fig. IV.3, ce qui conduit à un ferrofluide stable. En ajoutant une solution alcaline, le ferrofluide reste stable jusqu'à pH 11. En milieu acide (pH < 4,5), la protonation du Cit adsorbé induit une diminution de la charge superficielle et les ferrofluides flocculent.

La charge structurelle de surface des nanoparticules revêtues de Cit est déduite de la quantité de contre-ions de sodium déterminée par ICP-AES [Eq. (3.13)] $Q_{Na} = 0,51 \pm 0,08$ mmol/g. Si l'on compare la concentration de sodium avec la quantité d'ions Cit adsorbés obtenue par l'ATG ($Q_{Cit} \approx 0,55$ mmol/g), on obtient un rapport proche de 1 indiquant que parmi les trois fonctions carboxylates d'un ion Cit adsorbé, deux fonctions carboxylates sont impliquées dans la liaison de l'ion Cit à la nanoparticule, tandis qu'un carboxylate libre restant par ion Cit est à l'origine de la charge négative des nanoparticules. Cela ne semble pas contredire l'hypothèse ci-dessus sur la conformation de surface intermédiaire des ions Cit entre la conformation horizontale entièrement étendue et la conformation verticale entièrement étendue. Ces carboxylates libres représentent les sites d'adsorption des NOFs pour les cations en général et le BM en particulier. La charge structurelle pourrait également être exprimée par unité de surface [Eq. (3.3)], $Z_{tot} = -(2,2 \pm 0,5)$ nm⁻². La densité de charge effective Z_{eff} évaluée à partir de mesures de mobilité électrophorétique [Eq. (3.12)] est considérablement plus faible (environ $-0,1$ nm⁻²) en raison de la condensation possible des contre-ions sodium autour de la surface des nanoparticules chargées. [cf. Sec. IV.3.3].

IV.2 ÉQUILIBRE D'ADSORPTION DU BM

Les études extensives de cinétique d'adsorption du BM sur les NOFs citratées, de l'effet du pH ainsi que les cycles d'adsorption/désorption ont été faites en collaboration avec le laboratoire PHENIX dans l'optique de l'application à la dépollution de l'eau des colorants (bleu de méthylène et méthyle orange). Ces résultats sont rapportés dans la publication commune citée dans le renvoi n°1. Très brièvement, on établit que l'équilibre d'adsorption est atteint au bout de 30 min tandis que la décroissance de la capacité d'adsorption avec la diminution de pH ainsi que la réversibilité de l'adsorption/désorption par rapport au changement du pH suggèrent des interactions électrostatiques entre le BM positivement chargé et la surface négative des NOFs citratées comme mécanisme principale de l'adsorption. Dans cette section, nous exposerons les résultats de l'équilibre d'adsorption à pH qui est soit maintenu constant lors de l'ajout du BM (et fixé à la valeur du pH du ferrofluide à $C_{tot} = 0$), soit sans contrôle de pH lors de l'ajout de BM.

Les isothermes d'adsorption de BM à la surface des NOFs citratées sont représentées sur la Fig. IV.4.a pour trois concentrations différentes de NOFs, $c_w = 0,18$ g/L; 2 g/L et 8 g/L. Les mesures ont été effectuées à une valeur de pH indiquée dans les Tableaux IV.2 et IV.3.

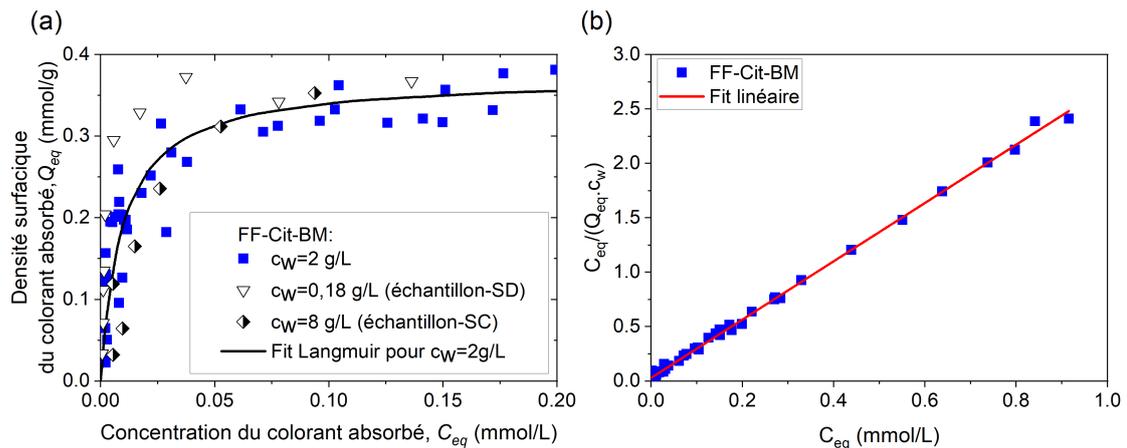


Figure IV.4

Isothermes d'adsorption de BM sur les NOFs citratées (échantillon FF-Cit) à différentes concentrations massiques c_w des NOFs (a). L'isotherme linéarisée pour $c_w = 2$ g/L (b). Les données expérimentales sont représentées par des symboles et l'ajustement de l'isotherme à $c_w = 2$ g/L par la loi d'adsorption de Langmuir (ligne pleine). Les valeurs de pH de chaque solution de NOFs sont données dans les Tableaux IV.2 et IV.3.

Tout d'abord nous observons que les isothermes d'adsorption à deux concentrations de NOFs relativement grandes ($c_w = 2$ et 8 g/L) sont assez similaires, tandis que la courbe pour une faible concentration, $c_w = 0,18$ g/L se situe légèrement au-dessus montrant le taux d'adsorption légèrement plus grand. Comme nous le verrons par la suite (Sec. IV.3, Tableau IV.3) l'échantillon à $c_w = 0,18$ g/L a une concentration de sodium libre bien plus petite que les échantillons concentrés ce qui diminue probablement la compétition entre les contre-ions de sodium et le BM lors de son adsorption à la surface des NOFs. De manière générale, la quantité de BM adsorbé, Q_{eq} , augmente avec l'augmentation de la concentration de BM non-adsorbé, C_{eq} , jusqu'à atteindre un plateau, ce qui correspond à la capacité d'adsorption maximale des NOFs, $Q_{eq}(C_{eq} \rightarrow \infty) = Q_{max}$. Ce maximum s'explique par une quantité définie de sites actifs sur les NOFs. À titre d'exemple, les données expérimentales pour la concentration intermédiaire de NOFs, $c_w = 2$ g/L est ajustée de manière satisfaisante par l'isotherme de type Langmuir [HILL (1986)] :

$$Q_{eq} = Q_{max} \frac{K_L C_{eq}}{1 + K_L C_{eq}}, \quad (4.1a)$$

$$\frac{C_{eq}}{Q_{eq}} = \frac{1}{Q_{max} K_L} + \frac{C_{eq}}{Q_{max}}, \quad (4.1b)$$

avec l'Eq (4.1b) étant la forme linéaire de l'Eq (4.1a), où K_L est la constante de Langmuir reliée à l'énergie d'adsorption du BM. Le diagramme de Langmuir linéarisé est présenté sur la Fig. IV.4.b et les valeurs des paramètres d'ajustement Q_{max} et K_L sont résumées dans le Tableau IV.2.

Tableau IV.2

Paramètres de Langmuir et densité surfacique du BM adsorbé vs densité surfacique des sites d'adsorption disponibles.

c_w (g/L)	pH	Q_{max} (mmol/g)	Q_{max} (mg/g)	Z_{max} (nm ⁻²)	K_L (L/mmol)	Q_{tot} (mmol/g)	Z_{tot} (nm ⁻²)
2	$7,5 \pm 0,2$	$0,37 \pm 0,01$	139 ± 4	$1,6 \pm 0,2$	93	$0,51 \pm 0,08$	$2,2 \pm 0,5$

Pour une analyse plus approfondie, nous présentons également dans le Tableau IV.2 la capacité d'adsorption maximale en termes de densité surfacique maximale $Z_{max} = Q_{max} N_A / S$. Les valeurs $Q_{max} = 0,37 \pm 0,01$ mmol/g et $Z_{max} = 1,6 \pm 0,2$ nm⁻² sont inférieures à la densité de sites d'adsorption estimée ($Q_{tot} =$

$Q_{Na} = 0,51 \pm 0,08$ mmol/g, $Z_{tot} = 2,2 \pm 0,5$ nm⁻²), et cette différence sera examinée en détail dans la Sec. IV.3 en relation étroite avec l'étude de l'agrégation de NOFs induite par l'adsorption du BM.

IV.3 AGRÉGATION PRIMAIRE

La question très importante qui ne peut être ignorée lors de l'adsorption du BM est l'agrégation de NOFs induite par cette adsorption. Rappelons-nous que cette agrégation en absence de champ magnétique est dénommée agrégation primaire. D'une part, l'adsorption de BM sur les NOFs revêtues de Cit devrait favoriser des interactions colloïdales attractives entre les nanoparticules induisant l'agrégation. D'autre part, cette agrégation pourrait avoir un impact sur la distribution spatiale des molécules de BM adsorbées et influencer d'une manière ou d'une autre l'équilibre d'adsorption. Enfin, cette agrégation induite par adsorption facilite l'agrégation de nanoparticules (agrégation secondaire) et la séparation magnétique en présence d'un champ magnétique, comme nous le verrons en détail dans les Secs. IV.4 et IV.5. Nous commençons par une description empirique de l'agrégation primaire (Sec. IV.3.1) et essayons de l'expliquer par la diminution des répulsions électrostatiques dans le cadre de la théorie de Derjaguin-Landau Verwey-Overbeek (DLVO) (Sec. IV.3.2). Nous verrons que ce mécanisme n'a pas lieu dans notre système. Dans la recherche d'explications, nous inspecterons en détail le comportement des ions à la surface des NOFs (Sec. IV.3.3), ainsi que l'organisation des molécules de BM à la surface de NOFs (Sec. IV.3.4) avant de pouvoir émettre certaines hypothèses sur la(les) vraie(s) raison(s) d'agrégation primaire des NOFs (Sec. IV.3.5).

Ces études ont été réalisées avec les ferrofluides dilués de concentrations massiques $c_w = 0,18$ g/L (échantillon dilué – SD) et 8 g/L (échantillon concentré – SC). La concentration la plus faible a permis d'obtenir une taille hydrodynamique fiable et des mesures de mobilité électrophorétique par le Zeta Sizer Nano ZS, tandis que la concentration la plus élevée a permis de déterminer de manière fiable des concentrations de sodium et de Cit dans le solvant qui a été utilisé dans les études d'agrégation secondaire (Sec. IV.4) et de séparation magnétique (cf. Sec. IV.5). Toutes

les caractérisations pertinentes des échantillons SD et SC du ferrofluide FF-Cit sont résumées dans le Tableau IV.3.

Tableau IV.3
Caractérisations physico-chimiques des échantillons SD et SC des ferrofluides FF-Cit.

Échantillon	SD	SC
c_w (g/L)	0,18	8,0
d_H (nm)	22	N/A
PDI	0,23	N/A
pH	6,50	7,60
μ_E ($10^8 \times m^2 s^{-1} V^{-1}$)	-3,3	-3,2
γ (mS/cm)	0,074	2,36
$C_{N_d}^*$ (mM)	$0,60 \pm 0,10$	$24,9 \pm 0,1$
$Q_{N_d}^*$ (mM/g)	$0,51 \pm 0,10$	$0,57 \pm 0,03$
I (mM)	$1,2 \pm 0,2$	$49,8 \pm 0,2$
κ^{-1} (nm)	$8,8 \pm 0,8$	$1,5 \pm 0,1$
Z_{tot} (nm ⁻²)	$2,2 \pm 0,4$	$2,5 \pm 0,3$
Z_{eff} (nm ⁻²)	0,12	0,23

* obtenu par ICP-AES.

IV.3.1 TAILLE DES AGRÉGATS VIA DLS

Nous introduisons le taux de recouvrement $\theta = Q_{eq}/Q_{max}$ comme une grandeur sans dimension de la densité de surface Q_{eq} des molécules BM adsorbées. L'agrégation primaire des NOFs à la suite de l'adsorption de BM a été testée à l'aide de mesures de distribution de taille hydrodynamique montrées en Fig. IV.5.a pour les échantillons SD-BM pour différents taux de recouvrement θ et à un temps écoulé égal à 1 h après la fin du mélange des solutions BM et FF-Cit.

La distribution de taille semble se déplacer progressivement vers les tailles hydrodynamiques plus élevées avec un taux de recouvrement croissant. Initialement la distribution est monomodale en l'absence de BM mais devient multimodale avec une augmentation de θ . Le diamètre moyen « Z-average » et l'indice de polydispersité (PDI) sont représentés à la Fig. IV.5.b en fonction du taux de recouvrement ou de la

densité surfacique du BM adsorbé. La taille moyenne «Z-average» présente une augmentation exponentielle avec θ , clairement observée à l'échelle semi-logarithmique :

$$d_H = d_{H_0} \exp(\alpha_0 \theta), \quad (4.2)$$

avec d_{H_0} et α_0 étant la taille hydrodynamique en l'absence de BM ($d_{H_0} = 17 \pm 5$ nm) et $\alpha_0 = 6,0 \pm 0,3$ deux paramètres ajustables.

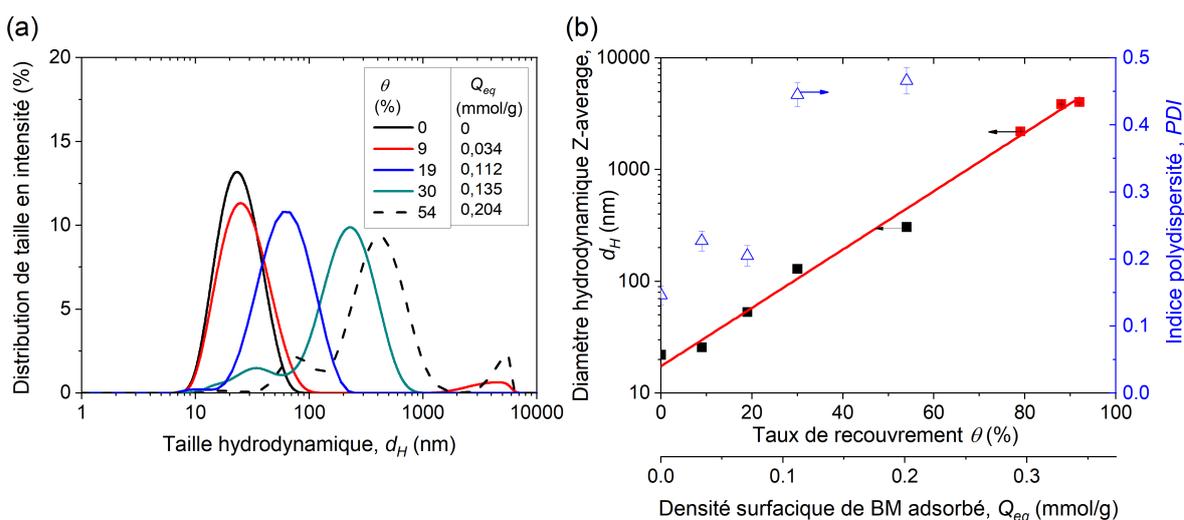


Figure IV.5

Distribution de taille hydrodynamique des agrégats primaires mesurée dans les échantillons SD-BM par DLS (a) et dépendances de la taille moyenne « Z-average » (sur l'axe des ordonnées gauche) et PDI (sur l'axe des ordonnées droite) sur le taux de recouvrement de surface/densité surfacique du BM adsorbé (b). La ligne rouge dans (b) représente l'ajustement exponentiel de la dépendance $d_H(\theta)$. Les points de la dépendance $d_H(\theta)$ correspondant à des échantillons fortement agrégés sont marqués en rouge; les mesures DLS sont soumises à de grandes erreurs pour ces points.

Notons que la valeur expérimentale de la taille hydrodynamique en l'absence de BM (22 nm) entre dans l'intervalle de confiance de la valeur ci-dessus de d_{H_0} obtenue par l'ajustement. Un tel comportement ainsi qu'une augmentation prononcée du PDI avec θ indique clairement l'agrégation des NOFs avec une quantité croissante de molécules de BM adsorbées. Une telle agrégation pourrait soit entraîner des agrégats denses ressemblant à des gouttelettes, comme on le rapporte souvent pour les NOFs avec de la répulsion électrostatique écrantée [DUBOIS et al. (2000); COUSIN et al. (2003)] ou des amas fractals.

Néanmoins, pour chacune de ces deux morphologies, le rayon hydrodynamique $d_H/2$ des agrégats révélés par DLS est relativement proche de leur rayon de giration [LATTUADA et al. (2003)], de sorte que d_H peut encore être associé à la taille géométrique.

Les expériences montrent également qu'à $\theta < 54\%$, la taille hydrodynamique des agrégats augmente considérablement lors du mélange des solutions BM et NOFs et n'évolue pas substantiellement avec le temps (3 h après la fin de l'agitation du BM avec FF-Cit) mais, il évolue à l'échelle de quelques jours. Cela peut être associé à une floculation induite par le cisaillement plus rapide pendant l'agitation que la floculation brownienne après agitation.

IV.3.2 CHARGE DE SURFACE

À première vue, la raison la plus intuitive de l'agrégation primaire des NOFs est une diminution de la charge électrique effective sur la surface des NOFs chargées négativement lorsque le BM chargé positivement s'adsorbe sur cette surface. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons mesuré la mobilité électrophorétique des agrégats des NOFs en présence de BM adsorbé et l'avons convertie en densité de charge effective à la surface de nanoparticules individuelles constituant des agrégats à l'aide du modèle de MILLER et al. (1992), tel que décrit dans la Sec. III.3.2. La mobilité électrophorétique μ_E (l'axe des ordonnées gauche) et la densité de charge effective Z_{eff} (axe des ordonnées droit) sont tracées en fonction soit de la concentration surfacique du BM adsorbé Q_{eq} , soit du taux de recouvrement θ de la Fig. IV.6.a pour les échantillons SD-BM.

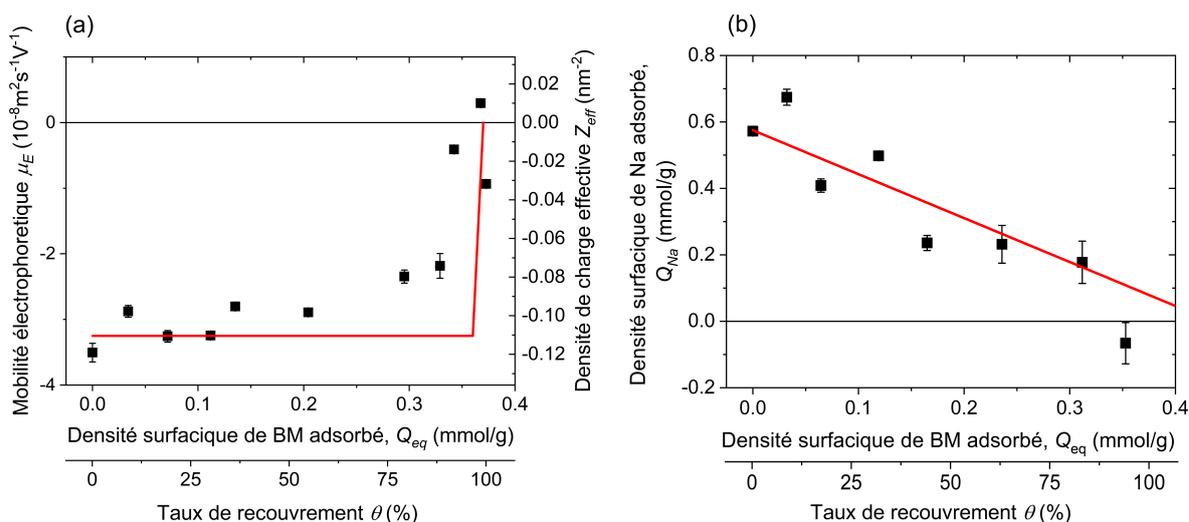


Figure IV.6

Dépendances de la mobilité électrophorétique et de la densité de charge effective (a) ainsi que de la densité surfacique des contre-ions sodium adsorbés (condensés) sur la surface des NOFs (b) sur le taux de recouvrement de la surface des NOFs par le BM adsorbé. Les expériences sont réalisées sur des échantillons SD-BM (a) et SC-BM (b). La ligne rouge en (a) correspond à la prédiction de la théorie de condensation de contre-ions. La ligne rouge continue en (b) représente l'ajustement linéaire de la densité surfacique des contre-ions sodium adsorbés (condensés) par rapport à la densité surfacique des contre-ions BM adsorbés (condensés).

Nous remarquons que, contrairement à ce qui était attendu, Z_{eff} reste presque constante sur la large plage du taux de recouvrement de surface $0 \leq \theta < 60\%$, sa valeur absolue ne diminue à une valeur proche de zéro qu'à θ proche de 100%. De plus, la valeur de la charge effective $Z_{eff} \approx 0,1 \text{ nm}^{-2}$ au plateau de la courbe $Z_{eff}(\theta)$ est beaucoup plus petite que la valeur de la charge totale (structurale) $Z_{tot} = 2,2 \pm 0,4 \text{ nm}^{-2}$ pour l'échantillon SD-BM ou $Z_{tot} = 2,5 \pm 0,3 \text{ nm}^{-2}$ pour l'échantillon SC-BM, tel que révélé par le dosage du sodium [Sec. III.3.2, Tableau IV.3].

Ces résultats soulèvent immédiatement les trois questions suivantes :

(1) Comment expliquer la constance de la charge effective de surface malgré l'adsorption des contre-ions BM ?

(2) Comment expliquer une petitesse relative de Z_{eff} au plateau ?

(3) Quelle est la raison possible de l'agrégation primaire des NOFs dans la plage du taux de recouvrement de surface $0 \leq \theta < 60 \%$, à l'intérieur de laquelle la charge de surface et la longueur de Debye (Fig. IV.7) ne montrent qu'une légère variation avec θ , de sorte que la répulsion électrostatique entre les NOFs devrait être presque inchangée, du moins dans la limite de la théorie DLVO [EVANS et WENNERSTROM (1999)] ?

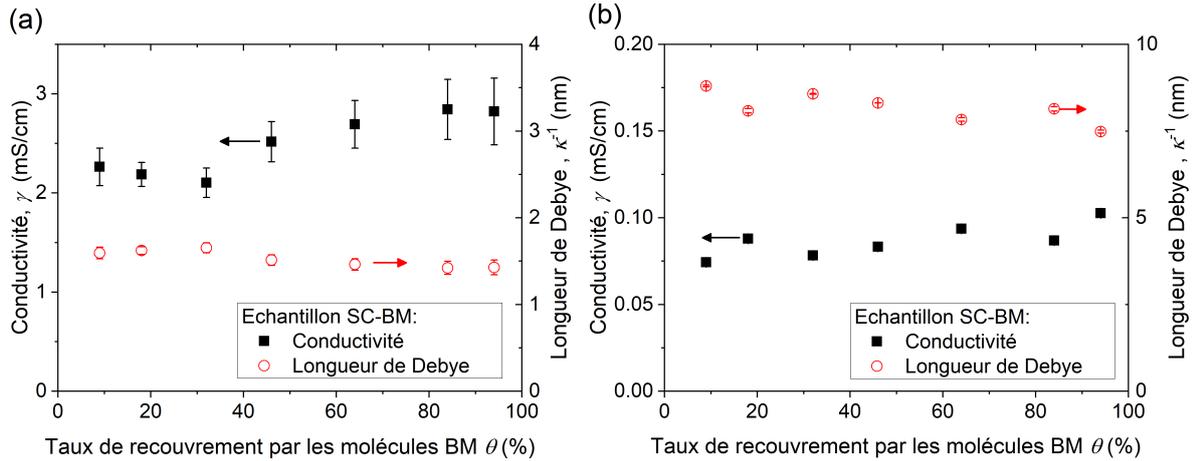


Figure IV.7 Conductivité électrique (axe des ordonnées gauche) du surnageant des échantillons SC-BM (a) et SD-BM (b) mesurée en fonction du taux de recouvrement de la surface par le BM. La longueur de Debye évaluée par Eq. (3.7) est indiquée sur l'axe des ordonnées droit.

Nous pouvons répondre aux deux premières questions en tenant compte de la condensation et de l'échange de contre-ions de sodium sur la surface des NOFs recouvertes de Cit.

IV.3.3 CONDENSATION ET ÉCHANGE DE CONTRE-IONS À LA SURFACE

En général, la condensation des contre-ions est définie comme la formation d'une phase de contre-ions dense près d'une surface chargée lorsque les contre-ions ne s'adsorbent pas spécifiquement sur un site de surface mais possèdent une liberté de translation le long de cette surface [MANNING (1969); ZIMM et BRET (1983)]. En l'absence de BM, la densité de charge effective des nanoparticules est égale

à la différence entre la densité de charge structurale et la densité de charge des contre-ions de sodium condensés : $|Z_{eff}| = |Z_{tot}| - |Z_{Na}|$. Selon la théorie de la condensation des contre-ions [MANNING (1969)], les contre-ions commencent à se condenser sur la surface chargée si la charge de surface structurale $|Z_{tot}|$ surmonte une valeur critique Z_c . Si $|Z_{tot}| \geq Z_c$, la charge effective reste presque constante et égale à $|Z_{eff}| \approx Z_c$. Si $|Z_{tot}| < Z_c$, les contre-ions ne forment plus une phase condensée et la charge effective est égale à la charge structurale totale $|Z_{eff}| \approx Z_{tot}$. La valeur absolue de la densité de charge critique pour le cas présent de contre-ions monovalents condensés sur une nanoparticule sphérique est évaluée à travers de l'équation suivante [MANNING (2007)] :

$$Z_c = - \left(1 + \frac{\kappa d_o}{2} \right) \frac{\ln(\kappa \lambda_B)}{\pi \lambda_B d_o}, \quad (4.3)$$

où $\lambda_B \approx 0,71$ nm est la longueur de Bjerrum, $d_o = 8,0 - 9,6$ nm est le diamètre de NOFs comprenant la coque de citrate (Sec. IV.1), et les valeurs de la longueur de Debye κ^{-1} sont fournies dans le Tableau IV.3 et la Fig. IV.7.

Nous évaluons $Z_c \approx 0,2 \text{ nm}^{-2}$ pour les échantillons SC et SD. Cette valeur est d'un ordre de grandeur inférieur à la valeur expérimentale de la charge structurale $|Z_{tot}| \approx 2,2 - 2,5 \text{ nm}^{-2}$ et suggère une condensation de contre-ions. La valeur théorique ($|Z_{eff}| \approx Z_c \approx 0,2 \text{ nm}^{-2}$) de la charge effective est du même ordre de grandeur que la valeur expérimentale $|Z_{eff}| \approx 0,1 \text{ nm}^{-2}$, les deux étant beaucoup plus faibles que la charge structurale. Lorsque le BM est ajouté aux échantillons FF-Cit, il devrait se lier aux groupes carboxylates libres des ions Cit adsorbés. Cela devrait réduire le nombre de carboxylates libres disponibles à la surface ainsi que la densité de charge de surface $Z_{COO} < 0$ associée aux carboxylates déprotonés libres. La condensation de sodium est probablement régie par la densité de charge Z_{COO} plutôt que par la charge structurale totale Z_{tot} avant l'adsorption de BM (notez que Z_{tot} est égale à Z_{COO} en l'absence de BM). Avec des quantités croissantes de Q_{eq} (ou θ) de BM adsorbé, $|Z_{COO}|$ diminue progressivement jusqu'à une certaine valeur critique Z_c à une certaine densité surfacique critique Q_c de BM adsorbé.

Selon la théorie de MANNING (1969), les contre-ions sodium sont condensés et la densité de charge effective reste constante $|Z_{eff}| \approx Z_c \approx 0,1 \text{ nm}^{-2}$ à

$Z_c \leq |Z_{COO}| \leq |Z_{tot}|$ et dans la plage de densité surfacique BM $0 \leq Q_{eq} \leq Q_c$. Au-dessus de la valeur Q_c , les contre-ions sodium ne devraient plus être condensés sur la surface des NOFs mais sont présents en excès dans la double couche électrique diffuse. À $Q_{eq} > Q_c$, la valeur absolue de la densité de charge effective $|Z_{eff}|$ devrait diminuer progressivement avec l'augmentation de Q_{eq} . Ce raisonnement explique qualitativement la forme de la courbe expérimentale $Z_{eff}(Q_{eq})$ illustrée à la Fig. IV.6.a. Pour l'évaluation quantitative de cette courbe, nous devons connaître la relation entre $|Z_{COO}|$ et Q_{eq} . À première vue, la quantité de carboxylates déprotonés libres est égale à la différence de la charge structurale totale et de la quantité de BM adsorbé : $|Z_{COO}| = |Z_{tot}| - Q_{eq}N_A/S$, $N_A \approx 6,0 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$ étant le nombre d'Avogadro et $S = 123 - 148 \text{ m}^2/\text{g}$ étant l'aire géométrique spécifique des NOFs citratées (Tableau IV.1). Cependant, à l'adsorption maximale de BM, $Q_{eq} = Q_{max} = 0,37 \text{ mmol/g}$, nous obtenons $|Z_{COO}| = 0,6 - 0,9 \text{ nm}^{-2}$, ce qui est nettement supérieur à la densité de charge critique trouvée expérimentalement ($Z_c \approx 0,1 \text{ nm}^{-2}$). Cela implique que les contre-ions de sodium doivent être à l'état condensé et que la densité de charge effective doit être constante dans tous les taux de recouvrement en BM, ce qui est incompatible avec la courbe expérimentale de la Fig. IV.6.a.

La valeur du Z_{COO} doit être vérifiée et peut être évaluée par dosage des contre-ions de sodium condensés par ICP-AES, comme décrit dans la Sec. III.3.2. La densité surfacique Q_{Na} des contre-ions de sodium condensés sur la surface des NOFs est tracée en fonction de la densité surfacique du BM adsorbé, Q_{eq} (ou du taux de recouvrement de surface θ) à la Fig. IV.6.b, pour les échantillons SC-MB. Malgré une certaine dispersion des données (liée à des erreurs d'analyse), elles semblent converger sur une ligne droite, $Q_{Na} \approx Q_{tot} - 1,5Q_{eq}$, où $Q_{tot} = 0,57 \pm 0,03 \text{ mmol/g}$ est la densité surfacique de la charge structurale des échantillons SC (Tableau IV.3), déterminée par ICP-AES. Une pente négative de la dépendance Q_{Na} vs Q_{eq} est à peu près égale à 1,5, ce qui signifie qu'environ 1,5 ion sodium est déplacé pour chaque molécule de BM adsorbé. Si nous supposons que la densité de charge de surface $|Z_{COO}|$ des carboxylates libres déprotonés correspond approximativement à la quantité de contre-ions de sodium condensés, nous pouvons évaluer la densité surfacique critique Q_c du BM adsorbé au-dessus de laquelle la charge particulière effective

diminue significativement à zéro. Cela se fait en égalisant $|Z_{COO}| = Q_{Na}N_A/S$ à la densité surfacique de charge critique $Z_c \sim 0,1 \text{ nm}^{-2}$. Cela nous donne la concentration du sodium condensé $Q_{Na} \approx 0,03 \text{ mmol/g}$ et correspond à la concentration de BM adsorbé $Q_c = (Q_{tot} - Q_{Na})/1,5 \approx 0,36 \text{ mmol/g}$ et pour le taux de recouvrement de surface $\theta \approx 0,97$. La dépendance théorique de $Z_{eff}(Q_{eq})$ prend la forme finale comme suit :

$$Z_{eff} = \begin{cases} Z_c & \text{avec } Q_{eq} \leq Q_c. \\ Z_{COO} = (Q_{tot} - 1,5Q_{eq})N_A/S & \text{avec } Q_{eq} > Q_c. \end{cases} \quad (4.4)$$

La dépendance théorique $Z_{eff}(Q_{eq})$ est tracée sous forme d'une ligne rouge continue à la Fig. IV.6.a. Nous voyons que la théorie surestime la valeur Q_c ce qui est probablement dû au fait que la concentration de sodium condensé ne reflète pas correctement la quantité de carboxylates libres déprotonés au voisinage de Q_c .

La Fig. IV.6.b mérite une analyse plus approfondie. Il révèle l'échange de contre-ions entre le sodium et le BM et montre que l'équilibre 1 : 1 de l'échange de contre-ions est violé (tant que 1 BM^+ déplace 1,5 Na^+). Un tel déséquilibre de charge est cohérent avec le déséquilibre d'adsorption, c'est-à-dire l'inégalité entre les quantités de sites d'adsorption, $Q_{tot} = 0,57 \pm 0,03 \text{ mmol/g}$ et la capacité d'adsorption maximale $Q_{max} = 0,37 \pm 0,01 \text{ mmol/g}$, avec le rapport $Q_{tot}/Q_{max} = 1,55 \pm 0,12$. Le déséquilibre d'adsorption peut être assez facilement compris à partir de simples considérations stériques. Du point de vue géométrique, au plateau d'adsorption, une molécule de BM occupe une surface égale à $S_{BM} = S/(Q_{max}N_A) \approx 0,54 - 0,69 \text{ nm}^2$. La valeur évaluée de S_{BM} est cohérente avec la couche dense de molécules BM adsorbées orientées vers la surface par leur face C ayant une aire $S_C \approx 0,55 - 0,70 \text{ nm}^2$ [IMAMURA et al. (2002)]. Une telle orientation avec des cycles aromatiques perpendiculaires à la surface de l'adsorbant est schématiquement présentée à la Fig. II.5.b et a été rapportée pour les agrégats de type H (Fig. II.5.c) du BM adsorbé sur des dendrimères anioniques [JOCKUSCH et al. (1995)]. Ainsi, la densité de compaction maximale $Z_{max} = 1,6 \pm 0,2 \text{ nm}^{-2}$ des molécules BM adsorbées au plateau d'adsorption semble être inférieure à la densité surfacique des sites d'adsorption disponibles ($|Z_{tot}| = 2,5 \pm 0,3 \text{ nm}^{-2}$ pour les échantillons SC ou $2,2 \pm 0,4 \text{ nm}^{-2}$ pour les échantillons SD). Dans le même ordre d'idées, les ions sodium hydratés de diamètre

$\sim 0,5$ nm n'ont pas assez de place à la surface des NOFs lorsqu'elle est entièrement recouverte par la couche de BM adsorbé, de sorte qu'ils devraient être complètement expulsés de la surface des NOFs par l'effet d'encombrement stérique. Cela explique en partie le déséquilibre de charge lors de l'échange de contre-ions.

Cependant, à la stoechiométrie observée 1 BM^+ vs 1,5 Na^+ , nous nous attendons à ce que la densité de charge effective au taux de recouvrement maximal ($\theta = 1$) soit égale à $|Z_{eff}| = (Q_{tot} - Q_{max})N_A/S \sim 1 \text{ nm}^{-2}$. Cela impliquerait une mobilité électrophorétique extrêmement élevée (potentiel $\xi \sim -300$ mV). Ceci est en contradiction flagrante avec les valeurs expérimentales $|Z_{eff}| \ll 1 \text{ nm}^{-2}$ à $\theta \sim 1$ illustrées sur la Fig. IV.6.a. La charge effective reste faible et le déséquilibre de charge doit être compensé d'une manière ou d'une autre. Il pourrait exister différents mécanismes d'une telle compensation. En général, l'adsorption du BM pourrait impliquer des changements dans les équilibres d'adsorption des ions Cit ou des protons. Premièrement, le déplacement partiel des ions Cits par les molécules de BM pourrait diminuer le nombre de groupes carboxylates chargés négativement à la surface des NOFs. Cependant, par titrage HCl du Cit de trisodium (cf. Sec. III.4.1 et Fig. IV.8), nous avons vérifié que la quantité d'ions Cit libres dans le solvant ne change pas avec l'adsorption de BM; ainsi, nous pouvons exclure une possible désorption du Cit.

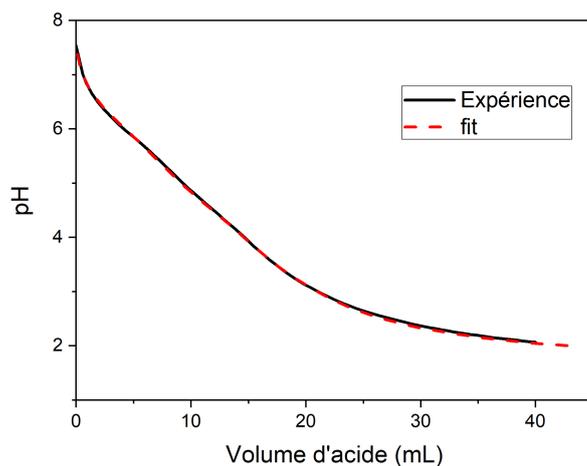


Figure IV.8

Courbe de titrage potentiométrique de Cit de sodium dans le surnageant de l'échantillon FF-Cit-BM à la concentration totale de BM $C_0 = 2,92$ mM. La courbe expérimentale (noire) est ajustée par Eq. (3.14a) avec la concentration de Cit libre $c_b = 7,1$ mM ce qui est très proche de la concentration 6,3 mM du Cit libre en absence de BM (l'écart entre les deux valeurs rentre dans les barres des erreurs).

Deuxièmement, certains des groupes carboxylates libres (COO^-) des ions Cit pourraient s'adsorber progressivement sur la surface de l'oxyde de fer à mesure que les molécules de BM envahissent la surface des nanoparticules. Cela réduirait la charge structurale $|Z_{tot}|$ et compenserait la différence de charge entre les ions BM^+ et Na^+ . Néanmoins, selon KALLAY et MATIJEVIC (1985), une triple liaison de l'ion Cit à la surface de l'oxyde de fer nécessiterait une surface beaucoup plus grande par citrate adsorbé qu'une double liaison, ce qui est probablement incompatible avec la densité surfacique élevée du Cit à la surface des NOFs, $Q_{cit} = 0,55 \text{ mmol/g}$ et $Z_{cit} = 2,1 \text{ nm}^{-2}$, trouvée dans nos expériences. Troisièmement, les arguments du minimum d'énergie peuvent en principe déplacer de manière significative l'équilibre de protonation en fonction de la charge de surface et de la présence de contre-ions adsorbés ou condensés [GUNNARSSON et al. (2004)]. Il est donc possible que l'adsorption de BM et la répulsion de Na de la surface fassent adsorber les protons sur certains des groupes carboxylates libres compensant la différence de charge entre les ions BM et Na. Une faible diminution du pH lors de l'adsorption de BM sur les NOFs recouvertes de Cit a été systématiquement observée dans les expériences d'adsorption sans ajustement du pH (de $\text{pH} = 7,7$ à $\theta = 0$ à $\text{pH} = 6,8$ à $\theta = 94 \%$ pour les échantillons SC). Cependant, sans connaissance du pK_a des groupes carboxylates libres des Cit liés à la surface des NOFs, nous ne pouvons pas dire si la variation de pH observée est adéquate pour confirmer ce scénario. La deuxième et la troisième hypothèse sont schématisées en Fig. IV.9 et nécessitent une inspection plus approfondie.

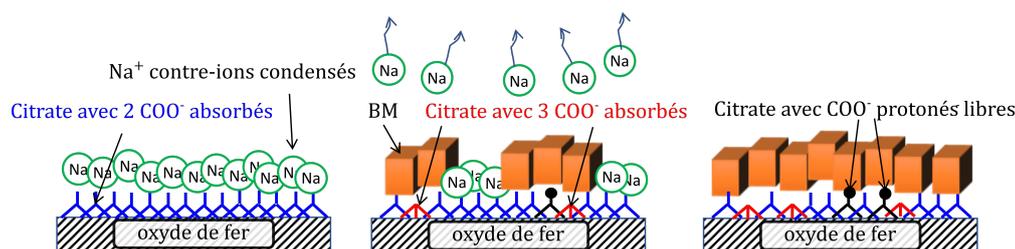


Figure IV.9

Représentation schématique du procédé d'adsorption du BM sur les NOFs revêtues de Cit. Sur la gauche, la surface recouverte de Cit avec une couche condensée de contre-ions de sodium sans molécules de BM adsorbées est montrée. Au milieu, le début de l'adsorption du BM est montré avec la formation d'agrégats de type H, un échange de contre-ions déséquilibré ($1 \text{ BM}^+ : 1,5 \text{ Na}^+$) et une protonation ou une adsorption possible de quelques groupes carboxylates libres (d'ions Cit déjà adsorbés) permettant de maintenir une faible densité de charge effective $Z_{eff} \sim 0,1 \text{ nm}^{-2}$. Sur la droite, on montre l'étape finale de l'adsorption du BM formant une monocouche compacte des molécules orientées «perpendiculairement» à la surface et attachées par la face C.

La troisième question concernant l'agrégation des NOFs induite par l'adsorption du BM est étroitement liée à l'organisation spatiale des molécules de BM adsorbées à la surface. Nous inspectons cette organisation dans la section suivante.

IV.3.4 ORGANISATION SPATIALE DES MOLÉCULES DE BM À LA SURFACE DES NOFS

Nous pouvons sonder le comportement des molécules de BM adsorbées à l'aide d'une analyse approfondie des spectres UV-visibles d'absorption du BM montrés sur Fig. IV.10.

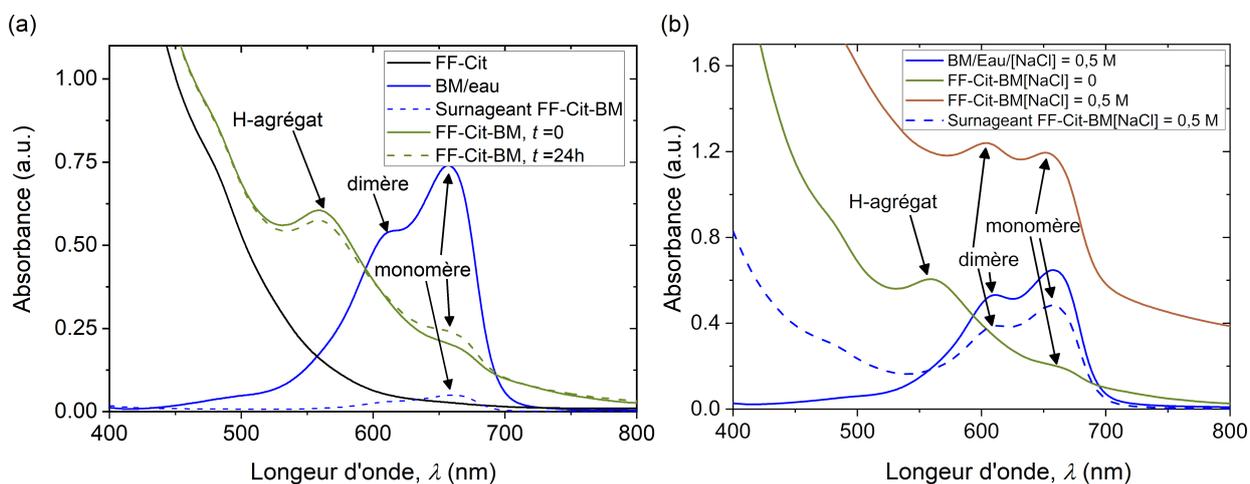


Figure IV.10

Spectres d'absorption UV-visible des solutions contenant $C_0 = 0,0141$ mM de BM et/ou $c_w = 0,18$ g/L de NOFs citratées (échantillon SD) correspondant au taux de recouvrement de surface $\theta = 19$ % sans ajout de sel (a) et avec l'ajout de 0,5 M de NaCl (b). L'ajout de sel fait partiellement désorber le BM de la surface des NOFs, et le taux de recouvrement de surface se réduit à $\theta = 5$ % pour l'échantillon SD-BM-NaCl en (b).

La Fig. IV.10.a montre les spectres UV visibles sans ajout de sel pour les échantillons SD-BM contenant la quantité totale de $C_0 = 0,0141$ mM de BM et/ou $c_w = 0,18$ g/L de NOFs enrobées de citrate (échantillon FF-Cit). Les échantillons témoin contenant une solution de NOF dans l'eau sans BM et a une solution de BM dans l'eau sans NOFs sont respectivement représentés par des lignes noire et bleues. La solution de BM pur montre deux bandes d'absorption à ~ 660 nm et ~ 610 nm correspondant respectivement aux dimères et aux monomères BM, comme habi-

tuellement observé à la concentration de BM $C_{eq} > 0,01$ mM [OVCHINNIKOV et al. (2016)]. Le surnageant du mélange BM/FF-Cit-BM est analysé après élimination des NOFs par centrifugation à l'aide de filtres Macrosep et est montré en ligne pointillée bleue. Son absorbance est beaucoup plus petite que celle de la solution de BM pur car une grande partie de BM a été adsorbée sur la surface des NOFs et la concentration en BM libre devient $C_{eq} = 0,0010$ mM. À une faible concentration, seuls les monomères BM devraient être présents dans le surnageant. Nous avons également testé les spectres des échantillons contenant à la fois du BM et des NOFs enrobées de Cit (échantillon FF-Cit) à deux temps différents comptés à partir de la fin de l'agitation du BM et avec la solution FF-Cit : $t = 0$ (courbe verte continue) et $t = 24$ h (courbe verte pointillée). Le mélange FF-Cit-BM présente une bande d'absorption à ~ 560 nm, correspondant aux agrégats du BM de type H formés par les interactions de l'empilement $\pi - \pi$ et la forme du spectre n'évolue pas de manière significative avec le temps. Notons que la bande est clairement distinguée du signal émanant de la bande d'absorption des NOFs. L'absence de dimères et d'agrégats de type H dans le liquide suspendant (courbe bleue pointillée) et présence de la bande d'absorption associée aux agrégats de type H dans le mélange FF-Cit-BM indique que les agrégats de type H sont probablement présents sur la surface des NOFs recouvertes de Cit.

La Fig. IV.10.b montre les spectres d'absorption des rayons UV visibles des mêmes échantillons après l'ajout de sel de chlorure de sodium (NaCl) à une concentration de 0,5 M. L'échantillon témoin contenant une solution de BM dans l'eau salée est représenté par la ligne bleue continue. Dans les expériences, les mélanges FF-Cit-BM (avec BM partiellement adsorbé sur la surface des NOFs recouvertes par le Cit) ont été attaqués par l'addition de sel, et les spectres d'absorption UV visibles du surnageant (ligne bleue pointillée) et du mélange FF-Cit-BM (ligne rouge) ont été mesurés 24 heures après addition de NaCl. On peut remarquer que les deux surnageants et le mélange FF-Cit-BM-NaCl montrent des bandes d'absorption correspondant aux monomères et aux dimères, mais pas aux agrégats de type H, par opposition au mélange FF-Cit-BM sans addition de sel présentant des agrégats de type H (courbe verte continue dans la Fig. IV.10.b). De plus, le spectre des surnageants (ligne bleue pointillée) est très semblable à celle de la solution BM

dans l'eau salée (ligne bleue continue) sauf pour le domaine de faible longueur d'onde (< 500 nm) où le signal d'oxyde de fer est présent dans le surnageant en raison d'une séparation non parfaite des NOFs (cependant la concentration d'oxyde de fer dans le surnageant est de deux ordres de grandeur inférieure à celle du mélange original FF-Cit-BM, tel que mesuré par ICP-AES). En outre, la comparaison des niveaux d'absorbance montrent clairement qu'une certaine quantité de BM a été désorbée après l'ajout du NaCl. Quantitativement, nous constatons que le taux de recouvrement de la surface des NOFs par le BM diminue de $\theta = 19$ % jusqu'à environ 5 %. Les mesures indiquées à la Fig. IV.10.b ont été effectuées pour trois autres concentrations initiales de BM de $C_0 = 0,0217$; $0,0262$ et $0,0395$ mM correspondant au taux de recouvrement initial de $\theta = 30, 36$ et 54 %. Dans tous les cas, en présence de sel, le taux de recouvrement a diminué d'un facteur de 3 – 10, ce facteur étant progressivement augmenté avec des valeurs initiales de θ . Une telle diminution du taux de recouvrement au moment de l'ajout de NaCl et la disparition de la bande d'absorption associée aux agrégats de type H ont déjà été signalées pour l'adsorption du BM aux polyélectrolytes contenant des groupes sulfonates [MORENO-VILLOSLADA et al. (2009); MORENO-VILLOSLADA et al. (2010)] et ont été interprétées en termes de désorption du BM causée par les interactions électrostatiques entre le BM et les polyélectrolytes. Le reste des molécules BM non-désorbées peut provenir soit d'un changement de l'équilibre d'adsorption des molécules BM en présence d'une grande quantité de sel dissous (auquel cas la présence de BM sur la surface des NOFs est toujours thermodynamiquement favorable même en l'absence d'interactions attractives avec la surface) ou des interactions non-électrostatiques comme la liaison hydrogène entre l'atome d'hydrogène d'un groupe hydroxyle des ions Cit recouvrant la surface de NOF et l'atome d'azote de la molécule BM. À la base de cette description du spectre d'absorption du BM, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

(1) Dans la plage de concentration étudiée, $C_0 = 0,0141 - 0,0395$ mmol/L, le BM est présent dans une phase monomère dans le liquide suspendant et sous forme des agrégats de type H sur la surface des NOFs. Ces agrégats correspondent à l'empilement latéral des molécules de BM en raison des interactions de l'empilement $\pi - \pi$ favorisées à cause de la concentration locale relativement élevée de BM à

la surface. Une telle agrégation a été rapportée pour l'adsorption du BM sur des polyélectrolytes, argiles chargées, ou nano fils de titanate [JOCKUSCH et al. (1995), MORENO-VILLOSLADA et al. (2009), MORENO-VILLOSLADA et al. (2010), GESSNER et al. (1994), NEUMANN et al. (2002), HORVÁTH et al. (2014)]. Une structure chimique de l'agrégat de type H est présentée en Fig. II.5.c

(2) L'interaction des molécules de BM avec la surface chargée des NOFs semble être principalement électrostatique car, à l'ajout de 0,5 M de sel NaCl, l'interaction semble être écrantée, ce qui entraîne la désorption de la majeure quantité de BM et la disparition des agrégats de type H à la surface des NOFs. Un effet similaire a été rapporté pour l'adsorption de BM sur les polyélectrolytes [MORENO-VILLOSLADA et al. (2009), MORENO-VILLOSLADA et al. (2010)] et l'adsorption du méthyle orange sur des billes composites d'oxyde de fer/chitosane [OBEID et al. (2013)].

IV.3.5 MÉCANISMES POSSIBLES DE L'AGRÉGATION

PRIMAIRE

Sur la base de la condensation de contre-ions (Sec. IV.3.3) et de l'organisation spatiale de la couche du BM adsorbé (Sec. IV.3.4), nous pouvons enfin proposer différents mécanismes d'agrégation primaire des NOFs induite par l'adsorption de BM.

La première raison possible de l'agrégation primaire des NOFs provient d'interactions électrostatiques attractives dues à des corrélations de domaines de surface, au-delà du modèle DLVO classique, tel que décrit dans le livre d'EVANS et WENNERSTROM (1999). Par analogie avec l'adsorption d'agrégats micellaires de tensioactifs chargés sur une surface solide chargée de manière opposée, on pourrait s'attendre à une adsorption hétérogène de molécules de BM formant des agrégats de type H sur la surface des NOFs, comme le montre schématiquement la Fig. IV.9. Cela crée une distribution de charge de surface non-uniforme, et deux nanoparticules qui s'approchent tenteront de s'adapter à une position dans laquelle les domaines de surface à faible charge d'une particule sont orientés vers des domaines de charge

élevée d'une autre particule. Cela pourrait réduire considérablement la répulsion électrostatique entre les particules par rapport au cas de la distribution de charge uniforme à même densité surfacique moyenne de charge (Fig. IV.11.a). Si certains domaines deviennent chargés positivement, l'interaction électrostatique globale peut devenir attractive. L'hétérogénéité de charge affecte l'interaction interparticulaire sur l'échelle de longueur égale à la taille des agrégats du BM adsorbé. En prenant la plus grande dimension de la molécule de BM ($R \approx 1,7$ nm) [HILL (1986)], nous voyons que l'échelle de longueur caractéristique de la corrélation du domaine de surface est approximativement la même que la longueur d'écrantage de Debye, $\kappa^{-1} \approx 1,5 - 2$ nm, pour les échantillons SC-BM (Tableau IV.3 et Fig. IV.7.a). Ainsi, avec une diminution de la répulsion stérique (en raison du masquage des ions citrate par les molécules BM adsorbées), la corrélation du domaine de surface pourrait réduire la barrière répulsive entre les nanoparticules et favoriser leur agrégation sous les forces de van der Waals.

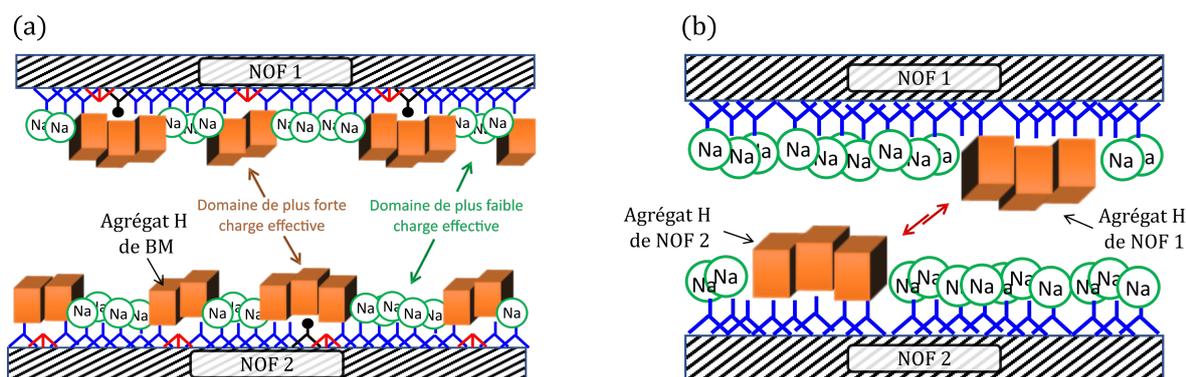


Figure IV.11

Mécanismes possibles d'agrégation primaire de NOFs en présence du BM : (a) la formation des agrégats de type « H » du BM, peut induire des zones de charge effective plus forte et des zones de charge effective plus faible. À titre d'exemple, un agrégat « H » du BM composé de 3 molécules peut « couvrir » la surface d'environ $3 \times 1,5 = 4,5$ sites « négatives » de la charge structurale à la surface des NOFs. On verrait donc la charge effective (égale à $-1,5e$) plus élevée (en valeur absolue) dans l'emplacement des agrégats du BM plutôt que dans l'espace dépourvu des agrégats où les ions sodium condensés compenseraient davantage la charge structurale. (b) Les interactions aromatiques entre les agrégats (ou même les molécules individuelles) du BM adsorbés aux surfaces de deux NOFs différents pourraient ponter ces NOFs

La deuxième raison possible de l'agrégation primaire provient d'interactions attractives d'empilement $\pi - \pi$ entre deux molécules de BM (ou deux agrégats de type H), chacune « appartenant » à des surfaces de NOFs opposées, et « reliant » ainsi les deux particules (Fig. IV.11.b). Un tel mécanisme peut prétendre contribuer

de manière significative à l'auto-assemblage des contre-ions de colorants aromatiques multivalents [WILLERICH et al. (2010), MARIANI et al. (2016)], bien que la complexation électrostatique ait également été importante pour les colorants multivalents, contrairement à notre cas de colorant BM monovalent. Alternativement, un agrégat peut se lier aux deux surfaces chargées grâce à l'équivalence de leurs deux faces C liées à deux particules opposées (Fig. II.5.c). Cependant, nous devons garder à l'esprit que les interactions d'empilement $\pi - \pi$ sont à très courte portée (par opposition à la corrélation du domaine de surface) et ne peuvent peut-être pas favoriser un auto-assemblage efficace au début de l'agrégation primaire. Il est possible que le mécanisme de corrélation du domaine de surface domine à petit taux de recouvrement par le BM et/ou au début de l'agrégation des NOFs lorsque la distribution hétérogène de charge à la surface est attendue. À un taux de recouvrement élevé proche de la limite de compactage des molécules de BM à la surface, la charge ne doit plus être hétérogène et les interactions d'empilement $\pi - \pi$ à courte portée pourraient dominer. Dans tous les cas, il est très probable que l'adsorption de BM et l'agrégation de particules soient des processus interconnectés se produisant à des échelles de temps similaires. Une analyse plus détaillée utilisant des simulations numériques est nécessaire pour mieux comprendre ce problème.

IV.4 AGRÉGATION SECONDAIRE (INDUITE PAR LE CHAMP)

IV.4.1 SEUIL D'AGRÉGATION. DIAGRAMME DE PHASE

Dans ces expériences, les mélanges FF-Cit-BM sont placés dans le canal microfluidique et leur fraction volumique φ ainsi que le champ magnétique appliqué H sont modifiés jusqu'à trouver le champ magnétique minimum à une fraction volumique donnée φ' nécessaire pour l'apparition des agrégats de type aiguille de la taille de plusieurs microns (cf. Sec. III.5.1). Notons que φ' (fraction volumique de NOFs au seuil d'agrégation) ne doit pas être confondu avec φ (fraction volumique de NOFs au-delà du seuil). Les dépendances expérimentales $H(\varphi')$ sont tracées

à la Fig. IV.12.a pour différentes valeurs de taux de recouvrement de surface pour le BM, θ . Nous observons clairement que pour chaque θ , l'intensité seuil du champ magnétique diminue avec l'augmentation de la fraction volumique des NOFs. Cela s'explique par le fait que des distances plus courtes entre les agrégats primaires associées à l'augmentation de φ' favorisent des interactions dipolaires plus fortes entre eux, de sorte qu'un champ magnétique plus faible est nécessaire pour provoquer l'agrégation [BUYEVICH et IVANOV (1992); HYNINEN et DIJKSTRA (2005); SHERMAN et al. (2018)]. En général, les courbes de $H(\varphi')$ sur la Fig. IV.12.a correspondent à la décomposition binodale du colloïde magnétique et la figure peut être vue comme une partie du diagramme de phase. Pour une valeur fixe de θ , la phase diluée sans agrégats en forme d'aiguille est située du côté gauche de la courbe $H(\varphi')$ correspondant au θ donné, le mélange des phases concentrées (agrégats en forme d'aiguille) et diluées (milieu entourant ces agrégats) est situé à droite de la courbe, tandis que la phase concentrée et la deuxième courbe binodale ne sont pas accessibles dans les présentes expériences.

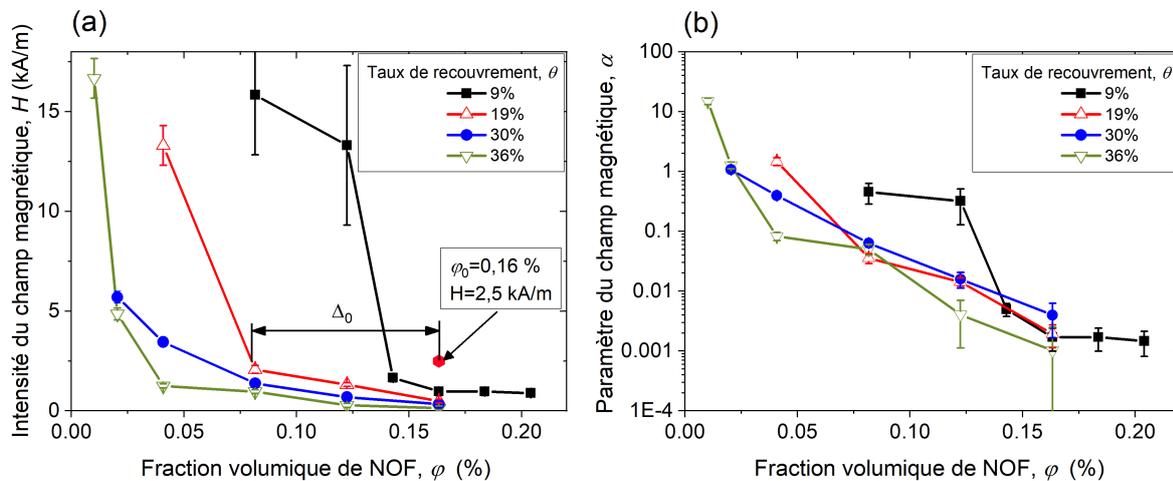


Figure IV.12

Diagrammes de phase des suspensions FF-Cit-BM à différents taux de recouvrement par BM, tracés en coordonnées $H - \varphi$ (a) ou $\alpha - \varphi$ (b). La sursaturation de la suspension Δ_0 est représentée graphiquement sur (a) pour un cas particulier de la fraction volumique initiale de NOFs $\varphi = 0,16$ vol%, du champ magnétique appliqué $H = 2,5$ kA/m et du taux de recouvrement en BM $\theta = 19\%$.

Comme le montre également la Fig. IV.12.a, les courbes $H(\varphi')$ et, par conséquent, le seuil d'agrégation sont déplacés vers des fractions volumiques de NOFs plus faibles lors de l'augmentation de la quantité de BM adsorbé. Un tel effet peut être facilement compris par l'augmentation des interactions dipolaires magnétiques

entre les agrégats primaires, car leur taille effective $\langle d_H \rangle$ (diamètre hydrodynamique moyen « Z-average » mesuré par la DLS) augmente avec l'augmentation du taux de recouvrement de surface [Eq. (4.2); Fig. IV.5.b]. D'un point de vue théorique, l'agrégation induite par le champ est régie par le rapport entre l'énergie des interactions dipolaires magnétiques entre les agrégats primaires [ROSENSWEIG (1985)] (de diamètres identiques d_H), $U_d \sim m^2 / (\mu_0 d_H^3)$ et l'énergie d'agitation thermique $k_B T \approx 4 \times 10^{-21}$ J (à température ambiante), avec $\mu_0 = 4\pi \times 10^{-7}$ H/m étant la perméabilité magnétique du vide; $m = \mu_0 M v \sim \mu_0 \beta H d_H^3$ le moment magnétique des agrégats primaires d'un volume v ; $\beta = (\mu - 1) / (\mu + 2)$ le facteur de contraste magnétique des agrégats primaires supposant leur forme sphérique, μ et M - la perméabilité magnétique relative et l'aimantation des agrégats primaires évaluée dans une limite d'aimantation linéaire appropriée pour la gamme de champs magnétiques considérée. En raison d'une large distribution hydrodynamique des agrégats primaires, il est commode de considérer les quantités $\langle m \rangle$ et $\langle d_H^3 \rangle$ moyennes sur la distribution de tailles dans la définition de U_d . Le rapport de ces deux énergies est appelé ci-après paramètre de champ magnétique. Il prend la forme suivante pour la distribution de taille log-normale observée expérimentalement :

$$\alpha = \frac{\mu_0 \beta^2 H^2 \langle d_H^6 \rangle}{k_B T \langle d_H^3 \rangle} = \frac{\mu_0 \beta^2 H^2 d_H^3}{k_B T} \exp(12\sigma^2), \quad (4.5)$$

avec $\sigma \approx \text{PDI}^{1/2}$ étant la largeur adimensionnée de distribution de taille et PDI - l'indice de polydispersité révélé par DLS [Fig. IV.5.b]. De cette définition, il est clair qu'à champ magnétique externe fixe H , le taux de recouvrement θ affecte le paramètre α par la taille hydrodynamique moyenne $d_H = \langle d_H \rangle$ des agrégats primaires, par la largeur de distribution de taille σ et par le facteur de contraste magnétique β . Le premier (d_H) augmente exponentiellement avec le taux de recouvrement de surface θ [Eq. (4.2), Fig. IV.5.b, axe des ordonnées gauche], le second (σ) montre une augmentation modérée avec θ [Fig. IV.5.b, axe des ordonnées droit], tandis que le dernier (β) diminue légèrement avec θ . Cela s'explique par le fait que la monocouche de BM adsorbé augmente légèrement la distance entre les noyaux d'oxyde de fer des nanoparticules, ce qui diminue la fraction volumique de matériau magnétique par agrégat, diminue les interactions dipolaires entre les NOFs et, par conséquent, la perméabilité magnétique μ de l'agrégat. En effet, en utilisant la théorie modifiée du champ moyen du second ordre (MMF2) [SZALAI et al. (2015)], nous évaluons que

la monocouche de BM d'une épaisseur de 0,76 nm (correspondant à l'empilement latéral schématisé sur Fig. IV.9) diminue le facteur de contraste de $\beta = 0,92$ à $\theta = 0$ jusqu'à $\beta = 0,87$ à $\theta = 1$. Par conséquent, ce dernier effet peut être négligé, tandis que la croissance exponentielle de d_H peut être considérée comme une contribution dominante de θ au paramètre de champ magnétique α . En mettant $\beta \approx \text{const} \approx 1$, l'expression pour α [Eq. (4.5)] est écrite dans sa forme finale comme suit :

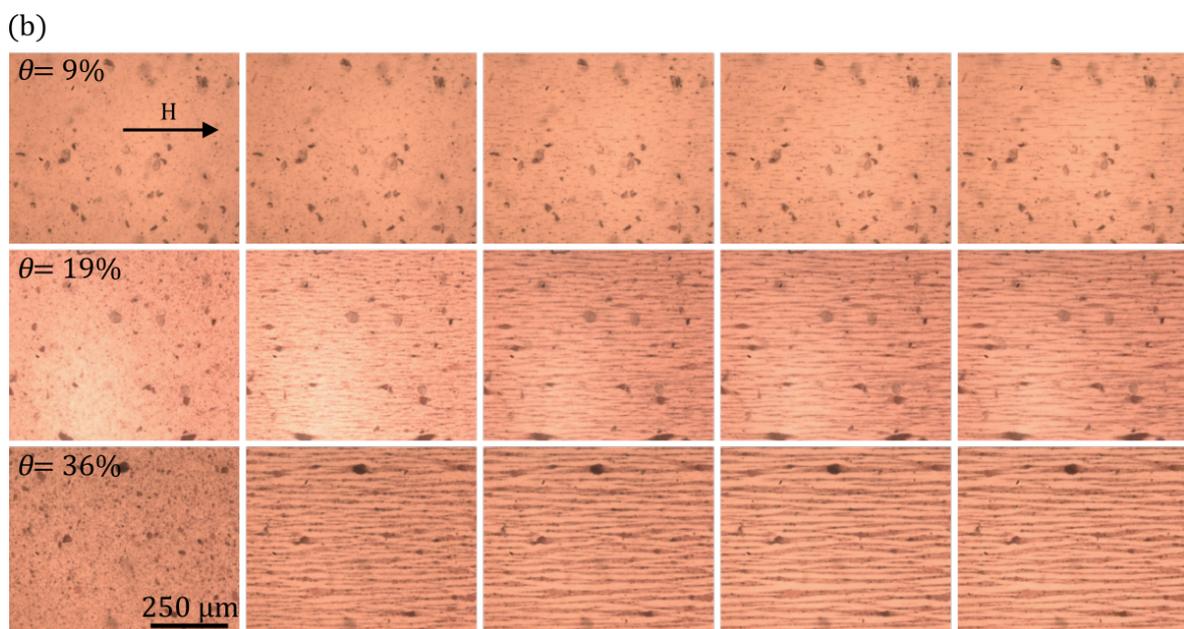
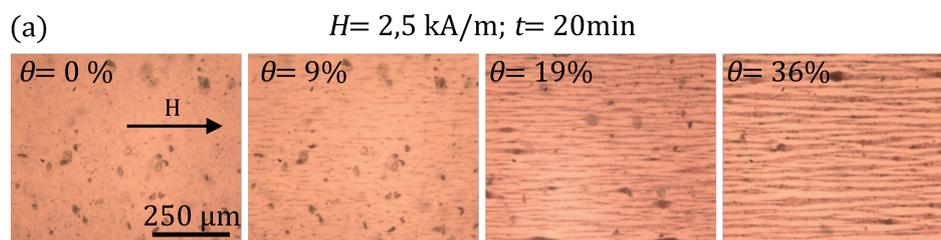
$$\alpha = \frac{\mu_0 H^2 d_H^3}{k_B T} \exp(12\sigma^2). \quad (4.6)$$

Nous tentons donc de renormaliser le diagramme de phase représenté à la Fig. IV.12.a en utilisant le paramètre de champ magnétique α [Eq. (4.6)] au lieu de l'intensité du champ magnétique H . Les dépendances expérimentales $\alpha(\varphi')$ sont montrées à la Fig. IV.12.b et semblent se rejoindre plus ou moins sur une seule courbe pour toutes les valeurs du taux de recouvrement de surface θ , à l'exception de quelques points à $\theta = 9\%$ (correspondant aux erreurs les plus importantes sur les quantités de BM adsorbé). Un tel rassemblement des courbes indique que l'agrégation secondaire induite par le champ est principalement régie par les interactions magnétiques entre les agrégats primaires, et α est le seul paramètre gouvernant ce phénomène. Ceci est cohérent avec l'évaluation de l'énergie d'interaction de van der Waals entre les agrégats primaires qui est 4,5 – 110 fois inférieure à l'énergie magnétique à $\theta = 9 - 36\%$.

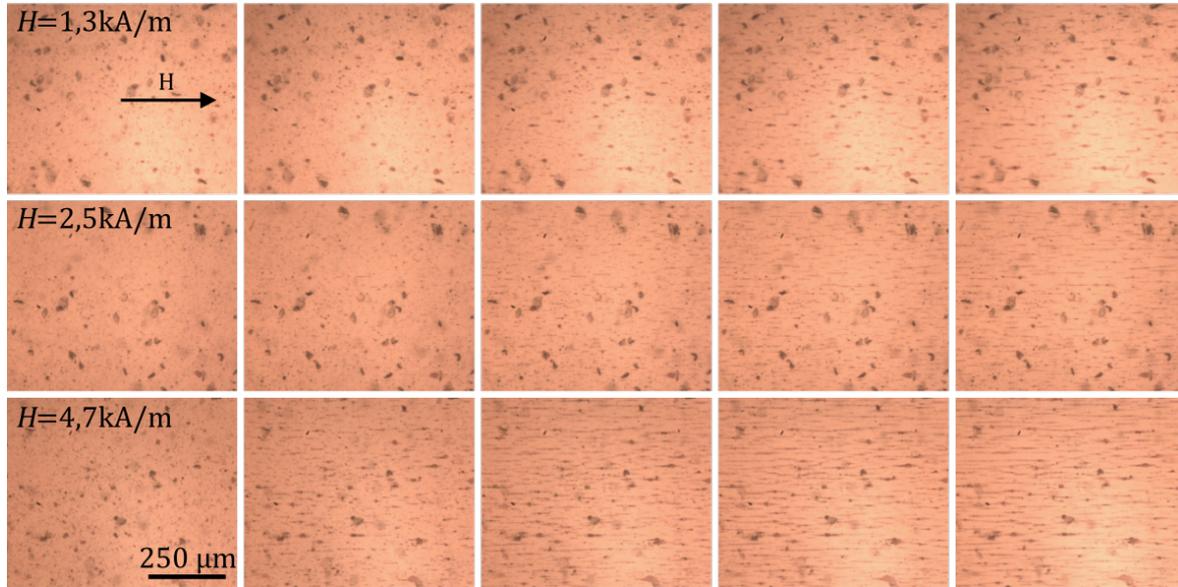
IV.4.2 CINÉTIQUE D'AGRÉGATION SECONDAIRE

Dans les expériences d'agrégation secondaire, le champ magnétique est appliqué aux mélanges FF-Cit-BM (échantillons SC) au temps écoulé $t_0 = 1$ h après le mélange de la solution de BM avec la solution des NOFs. Ce temps est plus grand que le temps caractéristique de l'adsorption du BM (< 30 min, cf. sec. IV.2), de sorte que la cinétique d'adsorption n'interfère pas avec la cinétique d'agrégation induite par le champ magnétique. Une fois que le champ magnétique externe est appliqué, les agrégats primaires sont aimantés et forment des agrégats secondaires en forme d'aiguille étendus le long de la direction du champ magnétique et dont la taille augmente progressivement avec le temps. Les clichés des agrégats secondaires

pris au temps écoulé (après l'application du champ) $t = 20$ min pour l'intensité du champ magnétique $H = 2,5$ kA/m et pour les échantillons de quatre taux de recouvrement de surface θ sont présentés en Fig. IV.13.a, tandis que l'ensemble des clichés à différents temps écoulés et à trois champs magnétiques différents sont présentés sur les Figs. IV.13.b et IV.13.c. Certains objets gris visibles sur les clichés de gauche à $t = 0$ correspondent à des particules de poussière collées au fond du canal, l'aspect macroscopique de l'échantillon est resté le même avant, pendant et après l'application du champ magnétique. Cela permet d'affirmer que l'agrégation induit par le champ n'est pas observée en l'absence de BM ou, à proprement parler, que la taille des agrégats secondaires (s'ils existent) est inférieure à la limite de résolution de notre système optique (environ $1 \mu\text{m}$). À $\theta \geq 9\%$, la taille des agrégats en forme d'aiguille augmente progressivement avec l'augmentation de la quantité θ de BM adsorbé. Il est à noter que l'agrégation induite par le champ en présence de BM est totalement réversible par rapport à l'application du champ magnétique : une fois le champ magnétique coupé, les agrégats secondaires se dissocient.



(c)

**Figure IV.13**

Clichés des échantillons SC-BM montrant l'agrégation (secondaire) induite par le champ à $H = 2,5 \text{ kA/m}$ et le temps écoulé $t = 20 \text{ min}$ (a). Clichés des échantillons SC-BM au taux de recouvrement $\theta = 9 \%$ (1ère ligne), 19% (2^{ème} ligne) et 36% (3^{ème} ligne), à la fraction volumique des NOFs $\varphi = 0,16 \%$ soumis à un champ magnétique externe uniforme d'intensité $H = 2,5 \text{ kA/m}$ (b). Clichés des échantillons SC-BM au taux de recouvrement $\theta = 9 \%$ à la fraction volumique des NOFs $\varphi = 0,16 \%$ soumis à un champ magnétique externe uniforme d'intensité $H = 1,3 \text{ kA/m}$ (1ère ligne), $2,5 \text{ kA/m}$ (2^{ème} ligne) et $4,7 \text{ kA/m}$ (3^{ème} ligne) (c). Chaque colonne dans (b) et (c) correspond au temps écoulé à partir du moment de l'application du champ magnétique $t = 0$ (colonne de gauche), 60, 300, 600 et 1200 secondes (colonne de droite).

La force motrice de l'agrégation induite par le champ est la différence entre la fraction volumique initiale φ de NOFs avant le début de la séparation de phase et la fraction volumique au seuil d'agrégation φ' , $\Delta_0 = \varphi - \varphi'$ appelée sursaturation initiale. La magnitude Δ_0 est représentée graphiquement sur la Fig. IV.12.a pour un cas particulier de $\theta = 19 \%$, $H = 2,5 \text{ kA/m}$ et $\varphi = 0,16 \%$. Pour quantifier l'agrégation induite par le champ, nous avons mesuré la distribution des longueurs d'agrégats à différents temps écoulés (Fig. IV.14).

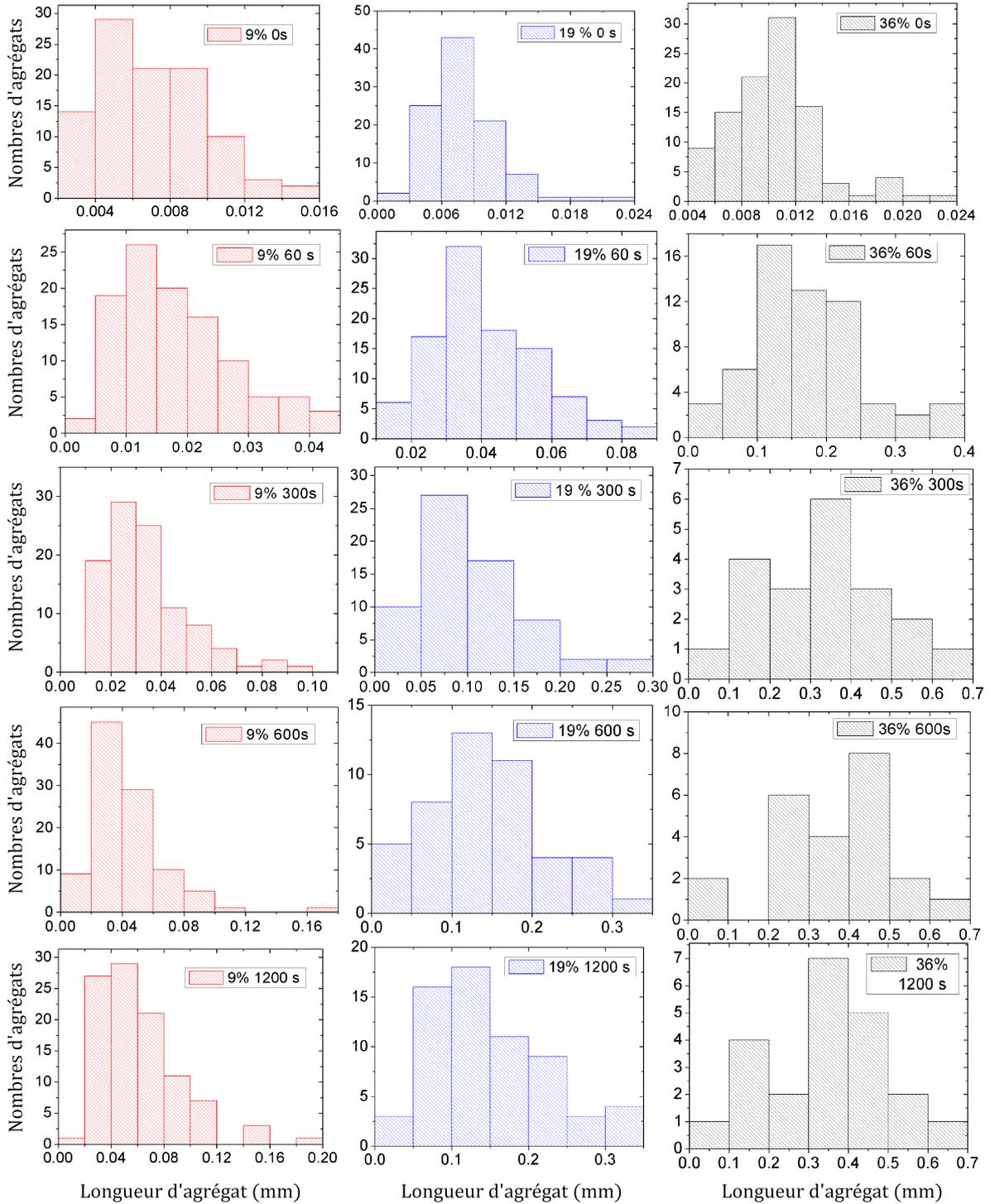


Figure IV.14

Histogrammes expérimentaux des longueurs des agrégats secondaires à différents temps écoulés (lignes) et différents taux de recouvrement de surface θ (colonnes). La fraction volumique des NOFs est $\varphi = 0,16$ %vol et l'intensité du champ magnétique appliqué est $H = 2,5$ kA/m.

Il est à noter que notre configuration expérimentale ne permet pas de détecter les agrégats de taille inférieure à $1 \mu\text{m}$. Cependant, le modèle théorique récent [KUZHIR et al. (2020)] prédit une augmentation considérable de la taille minimale des

agrégats avec le temps, de sorte que les agrégats de taille nanométrique disparaissent probablement à des temps écoulés t voisins de temps caractéristique d'agrégation τ_a (déterminé ci-dessous). Nous pensons donc que la méthode de microscopie optique choisie donne une image pertinente de la distribution de taille des agrégats au moins à $t \geq \tau_a$. Pour une détermination plus précise de la distribution de taille des petits agrégats, des expériences de diffusion de la lumière, comme celles décrites dans [SOCOLIUC et al. (2013); LASKAR et al. (2010)], pourraient être menées à l'avenir. La distribution de taille mesurée (Fig. IV.14) permet de calculer la longueur moyenne des agrégats secondaires L qui est tracée en fonction du temps écoulé t sur la Fig. IV.15.a pour un champ magnétique fixe $H = 2,5$ kA/m et trois valeurs de taux de recouvrement de surface θ et sur la Fig. IV.15.b pour un taux de recouvrement de surface fixe $\theta = 9\%$ et trois valeurs différentes de H .

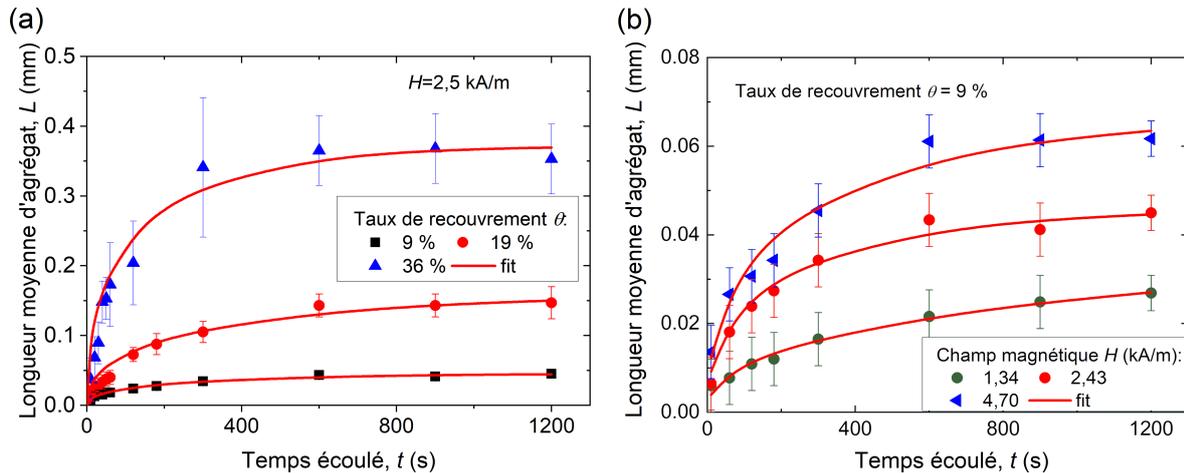


Figure IV.15

Dépendances de la longueur moyenne des agrégats induits par le champ sur le temps écoulé pour les échantillons SC à différents taux de recouvrement de surface θ et un champ magnétique fixe $H = 2,5$ kA/m (a), et aux différents champs magnétiques H et un taux de recouvrement de surface fixe $\theta = 9\%$ (b). La concentration massique et volumique de NOFs est respectivement $c_w = 8$ g/L, $\varphi = 0,16\%$ vol.

Comme on le voit sur ces deux figures, la taille moyenne des agrégats augmente progressivement avec le temps et semble se rapprocher d'un plateau horizontal à $t > 800$ s. En réalité, à des moments aussi longs, nous commençons à observer la coalescence d'agrégats voisins et la longueur de certains agrégats devient plus grande que la largeur de fenêtre d'observation, de sorte que ces grands agrégats sont exclus de la distribution de taille. Dans de telles conditions, le plateau observé ne peut pas être associé à la taille finale des agrégats mais correspond plutôt à

une transition entre l'étape de croissance et l'étape de coalescence des agrégats, comme l'ont souligné EZZAIER (2017). Au cours de la phase de croissance, les agrégats secondaires absorbent les agrégats primaires de la phase diluée et grandissent jusqu'à ce que l'équilibre thermodynamique entre les phases concentrées et diluées soit pleinement établi lorsque le plateau est atteint. Nous observons également que la longueur maximale des agrégats secondaires, L_{max} , au plateau des courbes $L(t)$ augmente progressivement avec le taux de recouvrement θ de surface par le BM adsorbé (Fig. IV.15.a) et du champ magnétique H (Fig. IV.15.b).

Il convient de noter que le confinement de la suspension FF-Cit-BM dans un canal étroit pourrait en principe influencer l'agrégation induite par le champ. En particulier, les agrégats en forme d'aiguille pourraient développer une interaction répulsive avec les parois du canal inférieur et supérieur résultant du confinement des lignes de champ magnétique dans l'espace entre l'agrégat secondaire et la paroi créant une pression plus élevée dans cet espace (rempli d'une suspension diluée d'agrégats primaires). Cet effet considéré dans [EZZAIER et al. (2017)] est similaire à la lévitation des corps magnétiques dans un ferrofluide [ROSENSWEIG (1985)] et pourrait expliquer l'absence de sédimentation gravitationnelle des agrégats secondaires dans nos expériences. Cependant, l'échelle de longueur de cette interaction est de l'ordre de l'épaisseur de l'agrégat, de sorte que l'interaction avec les parois ne devrait pas affecter la distribution de taille et la cinétique d'agrégation si l'épaisseur de l'agrégat reste beaucoup plus petite que la largeur du canal ce qui est le cas dans nos expériences. Quelques mesures effectuées aux largeurs de canal de 50, 100 et 200 μm n'ont révélé aucune différence significative dans le comportement d'agrégation. Cela nous permet de supposer que les effets de confinement n'apparaissent pas dans les intervalles donnés de nos paramètres expérimentaux.

IV.4.3 PRÉDICTION DE L'ÉVOLUTION DE TAILLE DES AGRÉGATS SECONDAIRES

Pour une compréhension plus approfondie de l'effet du taux de recouvrement de surface θ sur la cinétique d'agrégation secondaire, essayons à présent de prédire

la forme de la dépendance $L(t)$ en simplifiant le modèle de la phase de croissance des agrégats développé dans les travaux précédents de l'équipe [EZZAIER et al. (2018b)]. Puisque le flux magnétophorétique apporte une contribution négligeable au processus d'agrégation dans la gamme considérée du paramètre de champ magnétique α , l'équation cinétique décrivant la croissance du volume d'agrégat (V) se présente comme suit :

$$\varphi'' \frac{dV}{dt} \approx 2\pi \frac{L}{\ln(r_a)} D_{eff} \Delta, \quad (4.7a)$$

$$\Delta = \Delta_0 - \varphi'' n_a V, \quad (4.7b)$$

où φ'' est la fraction volumique des NOFs à l'intérieur des agrégats induits par le champ, r_a est leur rapport longueur/diamètre, $D_{eff} = k_B T / (3\pi\eta d_H)$ est la diffusivité translationnelle effective (directement évaluée par la DLS) des agrégats primaires de diamètre hydrodynamique d_H , Δ est la sursaturation du colloïde magnétique à un instant donné t , n_a est le nombre d'agrégats induits par le champ par unité de volume (supposé constant dans le temps et égal au nombre de noyaux critiques à la fin de l'étape de nucléation très rapide), $\eta = 10^{-3}$ Pa.s est la viscosité du solvant (eau). Les paramètres φ'' et n_a ne sont pas facilement accessibles dans nos expériences. L'équation (4.7b) nous donne directement le volume maximal V_{max} d'agrégats à la fin de l'étape de croissance, lorsque $\Delta = 0$:

$$V_{max} = \frac{\Delta_0}{\varphi'' n_a}. \quad (4.8)$$

L'Eq. (4.8) montre que le volume maximal V_{max} (et par conséquent, la longueur maximale L_{max}) est une fonction croissante de la sursaturation initiale Δ_0 . Puisque Δ_0 augmente progressivement avec la quantité θ de BM adsorbé et avec le champ magnétique H , la taille de l'agrégat augmente également avec θ et H , comme le confirment les expériences (voir Tableau IV.4 où les valeurs expérimentales de L_{max} et Δ_0 sont résumées pour différents θ et H).

Tableau IV.4

Caractéristiques des agrégats secondaires induits par le champ.

Champ magnétique fixe $H=2,5$ kA/m (Fig. IV.15.a)				Taux de recouvrement fixe $\theta=9\%$ (Fig. IV.15.b)			
θ (%)	9	19	36	H (kA/m)	1,3	2,5	4,7
d_H (nm)	25,8	53,3	129	d_H (nm)	25,8	25,8	25,8
Δ_0 (%)	0,019	0,08	0,13	Δ_0 (%)	0,005	0,019	0,022
L_{max} (μm)	46 ± 1	159 ± 7	371 ± 10	L_{max} (μm)	38 ± 3	46 ± 1	66 ± 3
τ_a (s)	422 ± 88	571 ± 117	262 ± 117	τ_a (s)	1960 ± 480	1960 ± 480	506 ± 130

L'analyse montre qu'à des temps écoulés $t > 10$ s, les magnitudes L et r_a varient avec le temps écoulé beaucoup plus lentement que Δ . Cela permet de remplacer L et r_a dans l'Eq. (4.7a) par leurs valeurs maximales L_{max} et r_{max} . L'intégration de l'Eq. (4.7a) en utilisant les Eqs. (4.7b) et (4.8), permet d'obtenir l'expression simple suivante pour le volume moyen des agrégats en fonction du temps :

$$V(t) = V_{max} \left[1 - \exp\left(\frac{-t}{\tau_a}\right) \right], \quad (4.9a)$$

$$\tau_a = \frac{\varphi'' V_{max} \ln(r_{max})}{2\pi D_{eff} L_{max} \Delta_0} \propto \frac{\varphi'' D_{max}^2}{D_{eff} \Delta_0}, \quad (4.9b)$$

où τ_a est l'échelle de temps caractéristique de l'agrégation induite par le champ et D_{max} est l'épaisseur moyenne de l'agrégat à la fin de l'étape de croissance. L'évolution temporelle de la longueur moyenne de l'agrégat $L(t)$ peut être obtenue à partir de la dépendance $V(t)$ [Eq. (4.9a)] si la relation entre L et V est connue. La minimisation de l'énergie libre de l'agrégat fournit l'expression approximative [EZZAIER et al. (2017)] : $L \sim \delta^{-2/7} V^{3/7}$ (δ est une épaisseur caractéristique de la couche superficielle des agrégats, de l'ordre du diamètre « extérieur », $d_O = 8,0 - 9,6$ nm des NOFs individuelles), ce qui conduit à la dépendance théorique $L(t)$ suivante :

$$L^{7/3} = L_{max}^{7/3} \left[1 - \exp\left(\frac{-t}{\tau_a}\right) \right]. \quad (4.10)$$

Toutes les courbes expérimentales des Figs. IV.15.a et b ont été ajustées par Eq. (4.10) avec deux paramètres ajustables L_{max} et τ_a . L'Eq. (4.10) semble correspondre de manière satisfaisante aux données expérimentales (lignes rouges de la

Fig. IV.15) et les valeurs des paramètres ajustables sont indiquées dans le Tableau IV.4 avec les valeurs expérimentales de Δ_0 à différents θ et H . Si la tendance croissante de L_{max} avec des valeurs croissantes de θ et H est assez claire (comme discuté ci-dessus), la variation du temps caractéristique avec θ et H semble être moins claire. La différence entre les valeurs de τ_a pour $\theta = 9\%$ et 19% (à $H = 2,5$ kA/m fixes) et pour $H = 1,3$ kA/m et $2,5$ kA/m (pour $\theta = 9\%$ fixe) rentre dans la marge d'erreurs de l'ajustement. En revanche, les valeurs sont considérablement plus faibles pour le taux de recouvrement de surface la plus élevée $\theta = 36\%$ et le champ magnétique $H = 4,7$ kA/m par rapport aux valeurs les plus faibles de $\theta = 9\%$ et $H = 1,3$ kA/m. On peut donc penser à une tendance globalement décroissante de τ_a en fonction de θ et H mais cette affirmation devrait être vérifiée dans l'avenir pour d'autres valeurs de θ et H .

Du point de vue théorique, l'échelle de temps caractéristique [Eq. (4.9b)] devrait diminuer avec la sursaturation initiale ($\tau_a \propto \Delta_0^{-1}$), et par conséquent avec le taux de recouvrement de surface θ et le champ H . D'autre part, avec l'augmentation de θ , la taille hydrodynamique des agrégats primaires augmente (Tableau IV.4 et Fig. IV.5.b) et leur diffusion devient plus lente, ce qui devrait ralentir l'agrégation induite par le champ ($\tau_a \propto D_{eff}^{-1}$). Cependant, sous champ appliqué, les agrégats primaires changent probablement leur porosité et leur forme, ce qui peut affecter leur diffusivité. Enfin, avec l'augmentation de θ et H , l'épaisseur des agrégats secondaires semble augmenter, ce qui pourrait ralentir davantage la croissance des agrégats ($\tau_a \propto D_{max}^2$). Ainsi, l'échelle de temps d'agrégation provient de la compétition entre ces trois effets, et le premier (Δ_0) semble dominer, au moins, pour le taux de recouvrement de surface et le champ magnétique les plus élevés parmi les valeurs considérées. La prédiction quantitative de $L_{max} \sim \delta^{-2/7} V_{max}^{3/7}$ et τ_a à l'aide des Eqs. (4.8) et (4.9b) n'est malheureusement guère possible en raison des grandes incertitudes ou de l'impossibilité de l'évaluation expérimentale des paramètres D_{max} , δ et φ'' associés aux agrégats secondaires, ainsi que de la diffusivité D_{eff} des agrégats primaires en cas de changements morphologiques sous champ appliqué.

Il convient de noter que la polydispersité des agrégats primaires peut sérieusement influencer l'agrégation secondaire. En particulier, la polydispersité diminue le

seuil d'agrégation, c'est-à-dire le champ magnétique minimal nécessaire pour déclencher l'agrégation induite par le champ à une concentration donnée des NOFs. Cela pourrait facilement être démontré par la définition du paramètre de champ magnétique [Eq. (4.6)] montrant une croissance exponentielle avec la largeur adimensionnée de la distribution de taille, σ . Étant donné que le seuil d'agrégation ne dépend que de α (comme on le déduit de la Fig. IV.12.b), une polydispersité plus élevée des agrégats primaires (valeurs σ plus élevées) conduira à un champ magnétique seuil inférieur à la même valeur seuil de α . Au contraire, à champ magnétique fixe H dans les expériences cinétiques, l'augmentation des valeurs α avec l'augmentation de la largeur de distribution σ devrait conduire à une augmentation de la sursaturation de la suspension et, par conséquent, à une agrégation induite par le champ plus rapide et à une plus grande taille d'agrégat, comme l'ont déduit les Eqs. (4.8) et (4.9b). Ces tendances peuvent être expliquées à partir de la considération générale que l'énergie d'interaction dipolaire magnétique entre les particules s'échelonne avec le cube de la taille des particules, de sorte qu'une petite quantité de particules plus grosses (présentes dans un échantillon polydisperse) s'agrège beaucoup plus facilement et plus rapidement sous un champ appliqué qu'une grande quantité de particules plus petites d'un échantillon monodisperse. En effet, VINOD et PHILIP (2018) ont confirmé expérimentalement que l'augmentation de la polydispersité à une taille moyenne fixe de nanoparticules conduit à une agrégation plus rapide et plus forte sous champ appliqué. Les mêmes effets sont reproduits par une approximation bidisperse [IVANOV et NOVAK (2007)] du modèle statistique d'un colloïde magnétique.

Du point de vue pratique, on peut apprendre que les agrégats induits par le champ de la taille de plusieurs dizaines de microns apparaissent déjà aux temps écoulés aussi petits que $t \sim 1$ min (Fig. IV.15) même si l'échelle de temps caractéristique τ_a de la croissance de l'agrégat varie entre environ 5 et 30 min [Tableau IV.4]. C'est un point de départ pour l'étude de la séparation magnétique, dans laquelle le temps de trajet des NOFs le long de la partie du circuit soumise au champ magnétique ne devrait pas être inférieur à 1 min afin de laisser suffisamment de temps aux agrégats primaires pour former des agrégats secondaires en forme d'aiguilles ce qui devrait considérablement améliorer l'efficacité de la séparation.

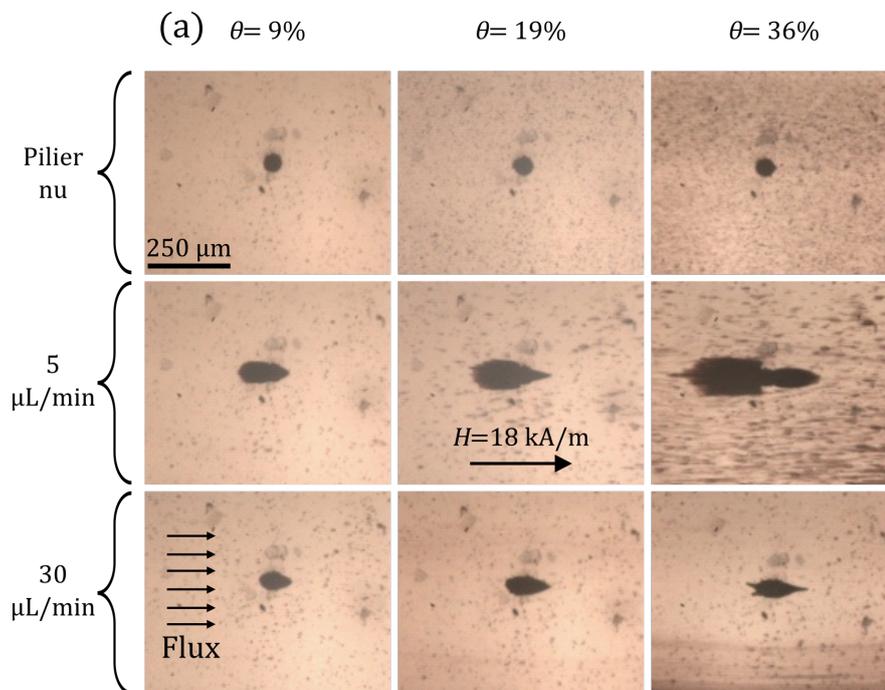
IV.5 SÉPARATION MAGNÉTIQUE

IV.5.1 RÉSULTATS D'OBSERVATION ET CINÉTIQUE DE SÉPARATION

Dans ces expériences, les mélanges FF-Cit-BM (échantillons SC) ont été poussés à travers le canal microfluidique muni d'un plot magnétisable et, en présence d'un champ magnétique externe $H = 18 \text{ kA/m}$ créé par des bobines d'Helmholtz. Une grande partie du tube reliant le pousse-seringue au canal microfluidique passe à l'intérieur des bobines, $L_{eff} \approx 15 \text{ cm}$ étant la longueur effective de tube soumise au champ magnétique uniforme créé par les bobines de Helmholtz (Fig. III.4.b). Dans la plupart des cas, les agrégats secondaires (induits par le champ) sont déjà apparus à l'intérieur du tube de raccordement bien avant d'arriver au canal microfluidique. En présence du champ externe, le micropilier à l'intérieur du canal microfluidique s'est magnétisé, a créé un gradient du champ magnétique autour de lui et a commencé à capturer les agrégats primaires et secondaires composés de NOFs avec BM adsorbé à leur surface. Les agrégats primaires et/ou secondaires ont été attirés par le micropilier magnétisable et ont donc été séparés du liquide suspendant (eau).

Les clichés montrant les dépôts de NOFs autour du micropilier sont présentés sur la Fig. IV.16.a à deux débits différents Q , pour trois valeurs différentes de taux de recouvrement de surface θ par les molécules de BM et au temps écoulé $t = 20 \text{ min}$ à partir du moment de l'application du champ magnétique, tandis que l'ensemble des clichés à différents temps écoulés et pour différents débits est présenté sur les Figs. IV.16.b, c et d. La première rangée de la Fig. IV.16.a montre des micropiliers nus au temps écoulé $t = 0$. Nous pouvons clairement voir qu'en présence du champ magnétique, les dépôts de NOFs capturées ont une forme étendue le long du champ magnétique et de la direction de l'écoulement. Les dépôts montrent une asymétrie considérable par rapport à la direction de l'écoulement : la taille des dépôts attachés à la surface du micropilier face à l'écoulement (face frontale) est plus grande que la taille des dépôts dans la direction opposée (face arrière). De tels effets de forme ont

été étudiés en détail dans les travaux précédents de l'équipe [EZZAIER et al. (2018a); MAGNET et al. (2014)]. Dans le présent Chapitre, nous portons principalement notre attention sur l'effet des molécules de BM adsorbées sur la surface de NOFs sur le processus de séparation magnétique. Notons qu'en l'absence de BM ($\theta = 0$, clichés non représentés), aucune capture de NOFs isolées n'est observée à $H = 18$ kA/m et à l'échelle de $1 \mu\text{m}$ correspondant à la résolution optique dans nos expériences. D'autre part, en présence de BM, la formation de dépôts est entièrement réversible par rapport à l'application du champ magnétique : une fois le champ coupé, les dépôts se dissocient complètement sous le mouvement brownien même en l'absence d'écoulement.



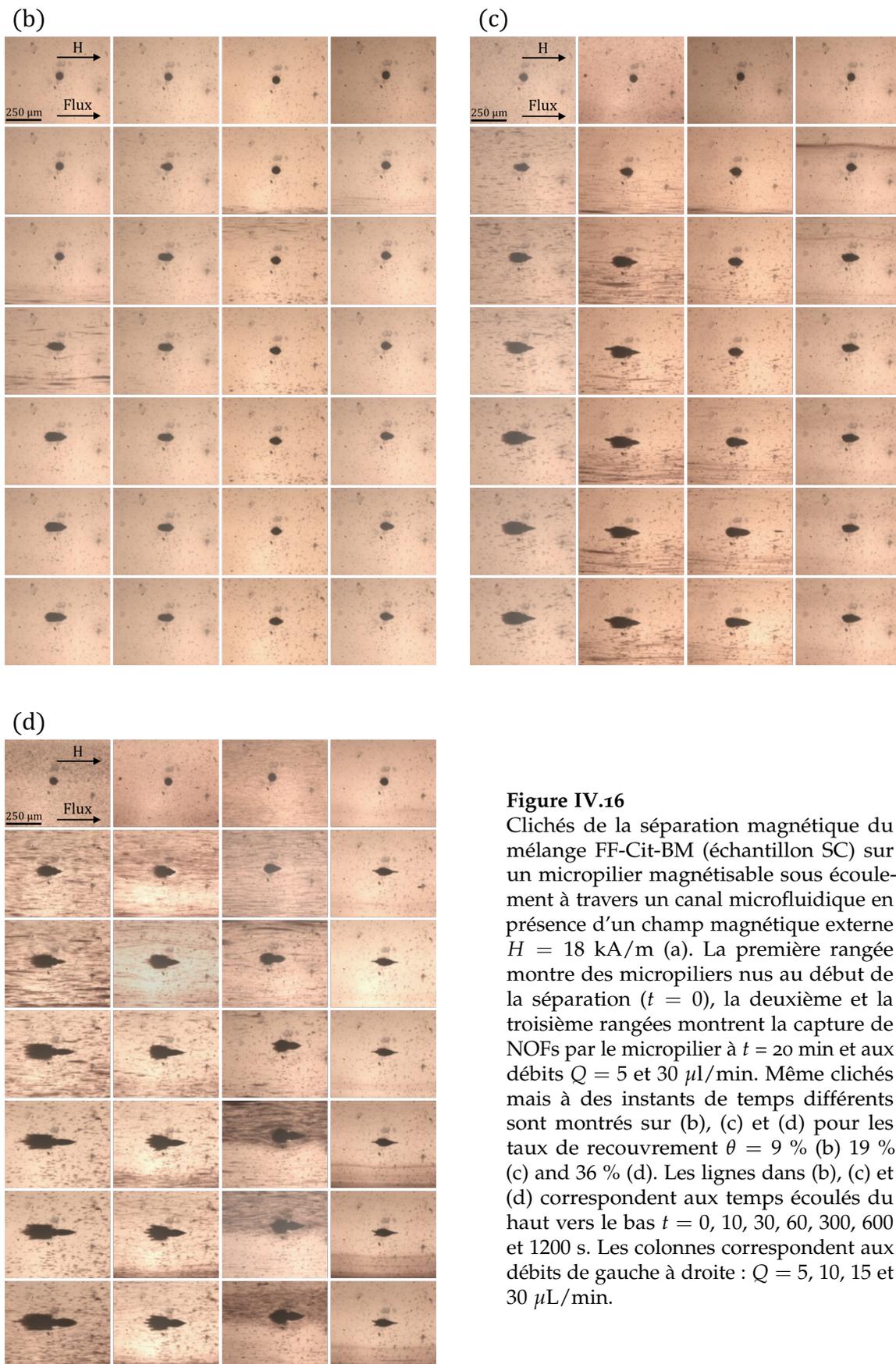


Figure IV.16

Clichés de la séparation magnétique du mélange FF-Cit-BM (échantillon SC) sur un micropilier magnétisable sous écoulement à travers un canal microfluidique en présence d'un champ magnétique externe $H = 18 \text{ kA/m}$ (a). La première rangée montre des micropiliers nus au début de la séparation ($t = 0$), la deuxième et la troisième rangées montrent la capture de NOFs par le micropilier à $t = 20 \text{ min}$ et aux débits $Q = 5$ et $30 \mu\text{l/min}$. Même clichés mais à des instants de temps différents sont montrés sur (b), (c) et (d) pour les taux de recouvrement $\theta = 9 \%$ (b) 19% (c) and 36% (d). Les lignes dans (b), (c) et (d) correspondent aux temps écoulés du haut vers le bas $t = 0, 10, 30, 60, 300, 600$ et 1200 s . Les colonnes correspondent aux débits de gauche à droite : $Q = 5, 10, 15$ et $30 \mu\text{L/min}$.

Pour quantifier ce processus, nous avons mesuré l'aire relative s des dépôts [cf. Sec. III.5.3, Eq. (3.15), pour la définition] à différents temps écoulés t , et nous traçons les dépendances expérimentales $s(t)$ dans la Fig. IV.17 pour différentes valeurs de θ et Q . En suivant le protocole décrit en détail dans EZZAIER et al. (2018a), nous ajustons chacune de ces courbes par la fonction semi-empirique suivante :

$$s(t) = s_{max} \left[1 - \exp\left(\frac{-t}{\tau_s}\right) \right], \quad (4.11)$$

Décrivant la cinétique de la croissance du dépôt autour d'un micropilier, avec deux paramètres ajustables s_{max} et τ_s ayant une signification de la surface relative maximale de dépôt (correspondant à la quantité maximale de NOFs que le micropilier peut retenir avant que les forces hydrodynamiques érosives arrachent les particules de la surface du dépôt) et l'échelle de temps caractéristique de la séparation magnétique.

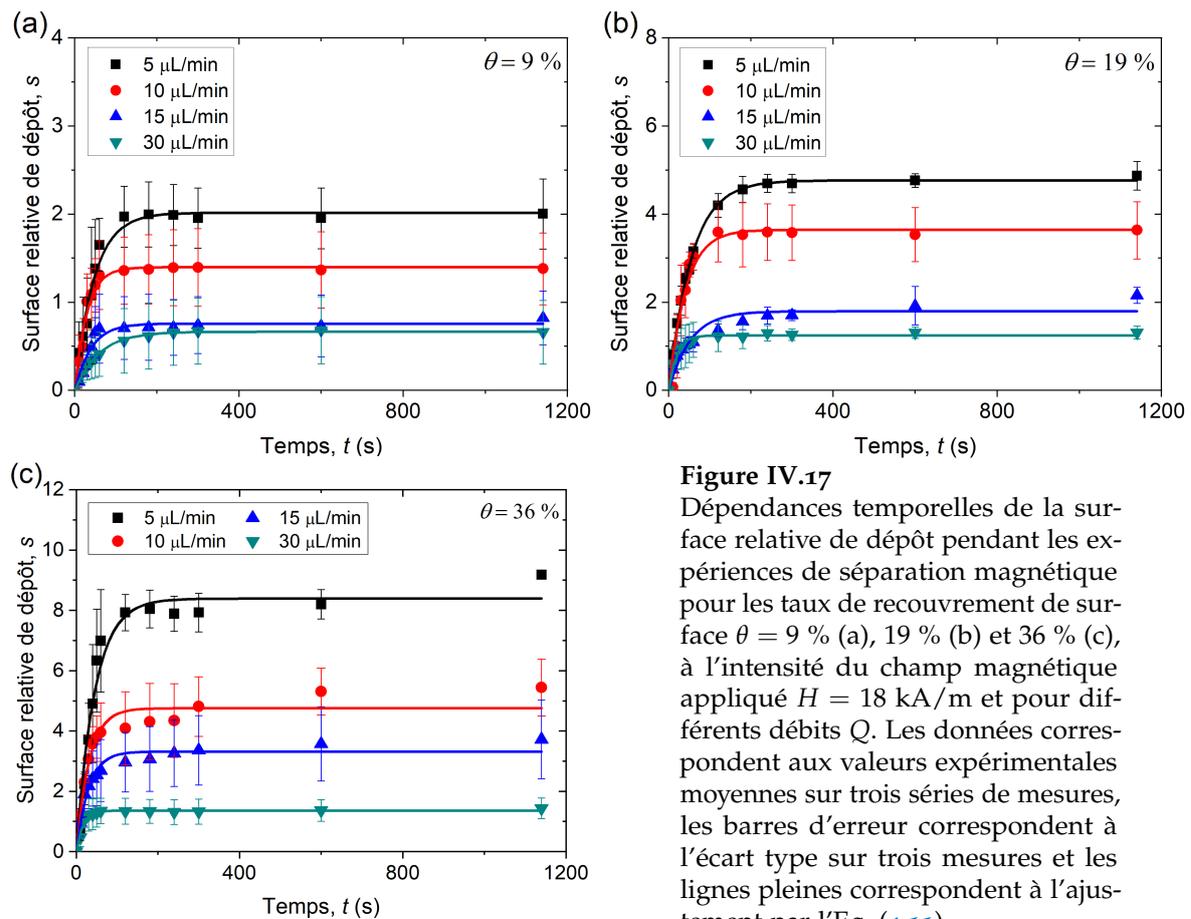


Figure IV.17

Dépendances temporelles de la surface relative de dépôt pendant les expériences de séparation magnétique pour les taux de recouvrement de surface $\theta = 9\%$ (a), 19% (b) et 36% (c), à l'intensité du champ magnétique appliqué $H = 18 \text{ kA}/\text{m}$ et pour différents débits Q . Les données correspondent aux valeurs expérimentales moyennes sur trois séries de mesures, les barres d'erreur correspondent à l'écart type sur trois mesures et les lignes pleines correspondent à l'ajustement par l'Eq. (4.11).

IV.5.2 EFFICACITÉ DE CAPTURE : DÉTERMINATION EXPÉRIMENTALE

Dans les études de filtration, il est courant d'introduire une efficacité de capture Λ comme le rapport entre le flux des NOFs capturées par le micropilier au début de la séparation magnétique et le flux convectif $\varphi u D_m h_m$ arrivant à l'aire projetée $D_m h_m$ du micropilier, où $\varphi = 1,6 \times 10^{-3}$ est la fraction volumique des NOFs dans les échantillons SC, $D_m = 50 \mu\text{m}$ et $h_m = 50 \mu\text{m}$ sont respectivement le diamètre et la hauteur du micropilier, et $u = Q/A$ est la vitesse débitante d'écoulement, avec $A = 7,8 \times 10^{-8} \text{ m}^2$ - section transversale du canal (Sec. III.5.3). L'efficacité de capture est liée à l'échelle de temps de séparation par l'expression suivante [EZZAIEH et al. (2018a)] :

$$\Lambda = \frac{\pi \varphi'' D_m s_{max}}{4 \varphi u \tau_s}, \quad (4.12)$$

où nous prenons une valeur φ'' pour la fraction volumique des NOFs à l'intérieur des dépôts (cette valeur n'a aucune importance sur l'effet de θ sur Λ tant que φ'' est considérée comme constante pour tout θ). Les paramètres s_{max} et Λ décrivant la séparation magnétique devraient dépendre du rapport entre les forces hydrodynamiques F_H et magnétiques F_M agissant sur les NOFs ; ce rapport correspond au nombre de Mason, défini dans la limite d'aimantation linéaire comme [EZZAIEH et al. (2018b)] :

$$Ma = \frac{F_H}{F_M} \sim \frac{\eta u D_m}{\mu_0 H^2 d_{M,V}^2}. \quad (4.13)$$

Ici, nous prenons le diamètre du cœur métallique $d_{M,V}$ de chaque NOF comme dimension caractéristique des entités structurales du colloïde, en gardant à l'esprit que l'efficacité de capture Λ dépend plutôt de la taille des agrégats induits par le champ, comme pris en compte dans le modèle développé ci-dessous dans la Sec. IV.5.3. Le choix pour d_M permet de définir le nombre de Mason indépendamment du taux de recouvrement de surface θ , de sorte que l'effet de θ sur l'efficacité de capture Λ est mieux visualisé par comparaison des courbes $\Lambda(Ma)$ tracées à différents θ .

La surface relative maximale de dépôt s_{max} et l'efficacité de capture Λ sont tracées en fonction du nombre de Mason sur les Figs. IV.18.a et b. Nous voyons que les paramètres s_{max} et Λ sont des fonctions décroissantes du nombre de Mason, ce qui est cohérent avec le fait que les forces hydrodynamiques croissantes arrachent plus facilement les NOFs de la surface des dépôts et rendent la capture de particules sur le micropilier plus difficile. De plus, les paramètres s_{max} et Λ augmentent progressivement avec le taux de recouvrement θ de la surface des NOFs par les molécules de BM, ce qui est qualitativement cohérent avec le fait que l'adsorption de BM favorise l'agrégation primaire et secondaire, ce qui à son tour augmente l'attraction magnétique des NOFs par le micropilier. La ligne noire horizontale avec $s_{max} = 0$ sur la Fig. IV.18.a correspond à l'absence de capture de particules en l'absence de BM ($\theta = 0$).

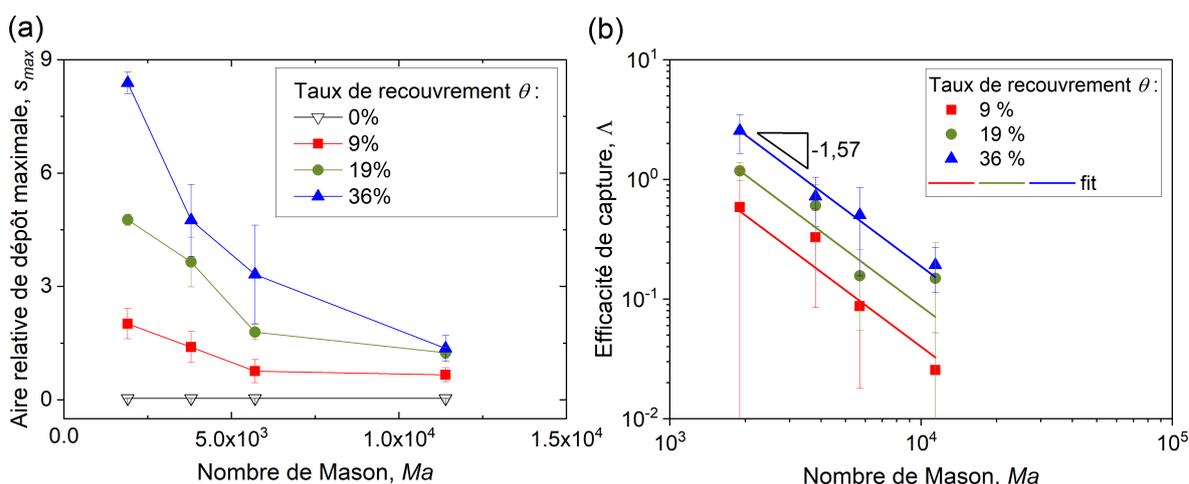


Figure IV.18

Dépendances en nombre de Mason de la surface relative maximale du dépôt (a) et de l'efficacité de capture (b) pour les mélanges FF-Cit-BM (échantillons SC) à différents taux de recouvrement de surface θ et au champ magnétique $H = 18$ kA/m.

IV.5.3 EFFICACITÉ DE CAPTURE : LOI D'ÉCHELLE

THÉORIQUE

Pour une compréhension plus approfondie de l'effet du taux de recouvrement θ sur l'efficacité de séparation magnétique, nous allons adapter le modèle théorique [EZZAIER et al. (2018a)] précédemment développé pour évaluer l'efficacité de capture Λ en fonction du nombre de Mason. Tout d'abord, nous devons nous assurer que le

temps de trajet t_{tr} de la suspension FF-Cit-BM à travers le circuit est suffisamment grand pour que les agrégats induits par le champ apparaissent. Rappelons qu'une partie du tube de raccordement d'une longueur effective $L_{eff} = 15$ cm est soumis au champ magnétique externe (Fig. III.4.b). Le temps de trajet est dominé par l'écoulement à travers le tube de raccordement plutôt qu'à travers le canal microfluidique assez court. Il est évalué comme suit :

$$t_{tr} = \frac{V_t}{Q} = \frac{A_t L_{eff}}{Q} = \frac{\pi D_t^2 L_{eff}}{4Q}, \quad (4.14)$$

où V_t , A_t et $D_t = 0,5$ mm sont respectivement le volume, la section transversale et le diamètre du tube. On obtient $t_{tr} \approx 80 - 470$ s. Ce temps de trajet apparaît comparable à l'échelle de temps de l'agrégation secondaire ($\approx 260 - 570$ s pour $H = 2,5$ kA/m, cf. Tableau IV.4; τ_a devrait être plus court pour un champ plus élevé $H = 18$ kA/m dans les expériences de séparation magnétique).

Deuxièmement, les agrégats de NOFs traversant le tube sont soumis au champ de cisaillement de l'écoulement de Poiseuille qui pourrait favoriser l'agrégation induite par le cisaillement. Pour vérifier cet effet, nous gardons à l'esprit que le tube de connexion est principalement aligné avec le champ magnétique externe, de sorte que les agrégats secondaires allongés doivent être parallèles au flux principal à travers le tube. Nous comparons le flux convectif des petits agrégats primaires vers les plus grands agrégats secondaires [VAN DE VEN (1989)], $J_{conv} = D^3 \dot{\gamma} \varphi / 6$ avec le flux diffusif – cf. partie droite de l'Eq. (4.7a), $J_{diff} = 2\pi L D_{eff} \Delta / \ln(r_a)$ avec leur rapport défini comme le nombre de Péclet :

$$Pe = \frac{J_{conv}}{J_{diff}} \approx \frac{D^3 \dot{\gamma} \ln(r_a)}{12\pi L D_{eff}}, \quad (4.15)$$

avec D et L étant le diamètre et la longueur des agrégats secondaires, $\dot{\gamma} = (2/3)\dot{\gamma}_w = 64Q/(3\pi D_t^3)$ - le taux de cisaillement moyen dans la section transversale du tube, $\dot{\gamma}_w$ - le taux de cisaillement sur la paroi du tube. L'évaluation montre que le nombre de Péclet rentre dans l'intervalle $0,05 < Pe < 0,3$ dans la plage de paramètres expérimentaux considérée. Sur la base de ces deux évaluations (t_{tr} et Pe), on peut considérer que l'agrégation des agrégats primaires induite par le champ domine l'agrégation induite par cisaillement lors de l'écoulement de Poiseuille à travers le

tube de raccordement. À ce stade, il est important de noter que le flux diffusif de particules est décisif dans l'agrégation induite par le champ car la concentration de particules à l'extérieur de l'agrégat à proximité de sa surface est plus petite que la concentration loin de l'agrégat – un problème courant de transitions de phase de type condensation – comme cela a été étudié en détail par ZUBAREV et IVANOV (1997) et EZZAIER et al. (2017). Dans ce contexte, le nombre de Péclet reste un critère approprié pour la comparaison de l'agrégation induite par cisaillement et de l'agrégation induite par le champ, comme il ressort de nos travaux récents [RABOISSON-MICHEL et al. (2020)].

Troisièmement, nous devons garder à l'esprit que la suspension de NOFs qui s'écoule à travers un canal microfluidique contient toujours à la fois des agrégats primaires et secondaires, comme on le déduit du diagramme de phase de la Fig. IV.12.a. Nous devons vérifier les contributions relatives de ces deux types d'agrégats à l'efficacité globale de capture. Ces contributions s'écrivent comme suit :

$$\Lambda_1 \approx \left(\frac{\varphi}{\varphi_0} \right) \left(\frac{d_H}{d_M} \right)^2 \Lambda_0, \quad (4.16a)$$

$$\Lambda_2 \approx \left(1 - \frac{\varphi}{\varphi_0} \right) \left(\frac{D}{d_M} \right)^2 \Lambda_0, \quad (4.16b)$$

pour les agrégats primaires [ORLANDI et al. (2016)] et secondaires [EZZAIER et al. (2018a)], respectivement, où Λ_0 est l'efficacité de capture de nanoparticules individuelles avec le cœur métallique de diamètre d_M . La fraction volumique des agrégats primaires φ peut être évaluée en fonction du temps de trajet en utilisant les Eqs. (4.7 - 4.9) :

$$\varphi(t_{tr}) = \varphi' + \Delta(t_{tr}) = \varphi' + \Delta_0 \exp\left(\frac{-t_{tr}}{\tau_a}\right), \quad (4.17)$$

où les valeurs de la sursaturation initiale Δ_0 et de la concentration φ' au seuil d'agrégation peuvent être extraites du diagramme de phase expérimental (Fig. IV.12.a) en fonction du taux de recouvrement de surface θ , tandis que l'échelle de temps d'agrégation peut être évaluée à l'aide des valeurs du Tableau IV.4.

Les évaluations montrent que la contribution de Λ_2 est supérieure d'au moins deux ordres de grandeur à Λ_1 , ce qui signifie que la quantité majeure de NOFs capturées provient des agrégats secondaires. Cela était attendu car l'efficacité de capture est proportionnelle au carré du diamètre de l'agrégat (d_H ou D) dans les deux cas d'agrégats primaires sphériques et agrégats secondaires en forme d'aiguille, D étant généralement beaucoup plus grand que d_H .

Ainsi, en négligeant la contribution des agrégats primaires et en tenant compte du fait que $\Lambda_0 \propto Ma^{-1}$ [ORLANDI et al. (2016)], l'efficacité de capture s'écrit [EZZAIER et al. (2018a)] :

$$\Lambda \approx \Lambda_2 \propto \left(\frac{D}{d_M} \right)^2 Ma^{-1}. \quad (4.18)$$

Ici, nous avons omis le terme $(1 - \varphi/\varphi_0)$ car sa variation avec le temps de trajet semble être beaucoup moins importante que celle de D^2 . L'épaisseur moyenne D des agrégats secondaires est liée à leur volume à travers l'expression $D \propto V^{2/7}$ provenant de l'hypothèse du minimum d'énergie libre à l'échelle d'un agrégat [EZZAIER et al. (2017), voir aussi Sec. IV.4.3]. Étant donné que l'agrégation induite par le champ se produit en même temps que la suspension s'écoule à travers le tube de raccordement, les agrégats secondaires devraient croître lorsqu'ils se déplacent le long du tube et leur taille devrait augmenter progressivement avec le temps de trajet $t_{tr} = A_t L_{eff}/(Au)$ [Eq. (4.14)], rappelant que $A = 7,8 \times 10^{-8} \text{m}^2$ est la section transversale du canal microfluidique. En supposant la même cinétique d'agrégation qu'en l'absence d'écoulement [Eq. (4.9a)] et en ne gardant que l'expansion d'ordre 1 sur t_{tr}/τ_a (approximation acceptable pour le développement d'une loi d'échelle), l'épaisseur de l'agrégat secondaire évolue avec le temps de trajet comme suit :

$$D = D_{max} \left[1 - \exp\left(\frac{-t_{tr}}{\tau_a}\right) \right]^{2/7} \approx D_{max} \left(\frac{A_t L_{eff}}{Au\tau_a} \right)^{2/7}. \quad (4.19)$$

En substituant l'Eq. (4.19) dans l'Eq. (4.18), on obtient la loi d'échelle pour Λ dans sa forme finale comme suit :

$$\Lambda \propto \left(\frac{D_{max}}{d_M} \right)^2 \left(\frac{A_t L_{eff}}{Au\tau_a} \right)^{4/7} Ma^{-1} \propto \frac{D_{max}^2}{(\alpha\tau_a)^{4/7}} Ma^{-11/7}, \quad (4.20)$$

où, afin d'obtenir la loi d'échelle en fonction de paramètres sans dimension, la vitesse d'écoulement a été exprimée comme $u \propto \alpha Ma$. La partie droite de l'Eq. (4.20) souligne le fait que l'efficacité de capture est proportionnelle à $Ma^{-11/7}$ (ou $Ma^{-1,57}$) uniquement au champ magnétique fixe H (ou à α fixe). De plus, dans le terme devant $Ma^{-11/7}$, seules les grandeurs importantes pour une analyse plus approfondie sont conservées, et ce terme n'est pas sans dimension.

Les dépendances expérimentales $\Lambda(Ma)$ tracées à double échelle logarithmique sur la Fig. IV.18.b ont été ajustées par la loi d'échelle théorique $\Lambda = K \times Ma^{-11/7}$, avec un paramètre ajustable K qui prend les valeurs $K = (0,9 \pm 0,1) \times 10^5$, $(1,9 \pm 0,2) \times 10^5$ et $(3,9 \pm 0,84) \times 10^5$ respectivement pour $\theta = 9\%$, 19% et 36% . La loi d'échelle théorique semble reproduire correctement les données expérimentales. Le coefficient K devant $Ma^{-11/7}$ dans l'Eq. (4.20) devrait augmenter avec l'augmentation des valeurs θ puisque l'épaisseur maximale de l'agrégat D_{max} augmente avec θ , tandis que l'échelle de temps d'agrégation τ_a est considérée comme globalement diminuant avec θ selon nos expériences sur la cinétique d'agrégation (Tableau IV.4). Ainsi, le modèle semble prédire une dépendance croissante de l'efficacité de capture au taux de recouvrement θ en accord qualitatif avec les expériences. Encore une fois, les prédictions quantitatives de Λ en fonction de θ ne sont guère possibles en raison de la grande imprécision dans l'évaluation de D_{max} et de l'incertitude sur les facteurs numériques omis dans la loi d'échelle considérée [Eq. (4.20)].

Du point de vue pratique, on apprend que l'efficacité de capture de NOFs et la capacité de rétention du séparateur magnéto-microfluidique (caractérisée par la surface maximale de dépôt) sont considérablement amplifiées (de zéro à $\theta = 0$ jusqu'à $s_{max} \approx 8$ à $\theta = 36\%$) par adsorption des molécules de BM, tant que cette adsorption favorise les agrégations primaire et secondaire.

IV.6 CONCLUSION

Ce chapitre est consacré à l'effet de l'adsorption du bleu de méthylène (BM) à la surface des NOFs magnétiques (maghémite) sur l'amélioration de leur agrégation

(secondaire) induite par le champ magnétique et de leur séparation magnétique due à l'écrantage des interactions répulsives entre nanoparticules qui implique leur agrégation primaire en l'absence de champs magnétiques. La Fig. II.3 illustre une représentation schématique du scénario envisagé d'amélioration de la séparation magnétique par adsorption moléculaire. Après la caractérisation de NOFs synthétisées et fonctionnalisées par ions Cit, les mécanismes de l'agrégation primaire induite par l'adsorption sont examinés sur un exemple particulier de colorant cationique (BM) adsorbé sur une surface de NOFs citratées. En deuxième lieu, ce chapitre examine le phénomène complexe de séparation magnétique améliorée par adsorption du point de vue général, c'est-à-dire sans tenir compte des mécanismes physico-chimiques particuliers par lesquels l'agrégation primaire est induite au fur et à mesure que les molécules sont adsorbées sur la surface des NOFs. Les résultats du présent chapitre peuvent être résumés comme suit :

(1) L'adsorption du BM sur les NOFs citratées se trouve principalement encouragée par des interactions électrostatiques relativement faibles. L'adsorption est donc très sensible aux variations de pH qui modifient la charge de surface des particules ainsi qu'aux variations de la force ionique qui définit la longueur caractéristique d'interaction. Cependant, l'adsorption n'est pas entièrement réversible par rapport au pH ou au changement de force ionique ce qui est probablement dû à la faible contribution des interactions non-électrostatiques, comme liaison hydrogène. En outre, la densité surfacique maximale Z_{max} des molécules de BM adsorbé semble correspondre à la densité d'une monocouche adsorbée. Z_{max} est plus petit que la densité de surface Z_{tot} des sites d'adsorption disponibles. Cela semble violer les hypothèses de base de la théorie d'adsorption Langmuir. Néanmoins, les isothermes expérimentaux d'adsorption s'adaptent correctement à la loi de Langmuir, à savoir que dans la plupart des cas de l'adsorption monocouche, les isothermes ont une forme similaire à celle de Langmuir [PATRYKIEJEW et JARONIEC (1984)].

(2) Les molécules de BM semblent former des agrégats de type H sur la surface des NOFs. La charge électrique effective sur la surface des NOFs reste presque constante dans une large plage de taux de recouvrement de la surface par le BM, $0 \leq \theta < 60 \%$, ce qui s'explique par une action combinée d'échange de

contre-ions Na^+/BM^+ et de condensation de contre-ions de sodium. Dans la limite classique de DLVO, la répulsion électrostatique entre NOFs semble être inchangée par l'adsorption de BM. L'agrégation primaire des NOFs (révélée par l'augmentation exponentielle de la taille hydrodynamique d_H avec le taux de recouvrement θ) provient probablement de corrélations de domaine de surface (conséquence possible de la distribution hétérogène de charge de surface à l'échelle des agrégats de BM de type H) ou de l'empilement $\pi - \pi$ des molécules du BM adsorbées ou de leurs agrégats de type H.

(3) Le diagramme de phase $\alpha - \varphi$ du colloïde magnétique semble être uniquement régi par le paramètre de champ magnétique $\alpha \sim \mu_0 H^2 d_H^3 / (K_B T)$, ce qui explique la baisse du seuil d'agrégation avec l'adsorption moléculaire progressive grâce à l'augmentation de l'énergie d'interaction dipolaire des agrégats primaires (variant comme le cube de leur taille hydrodynamique d_H) avec une augmentation de θ .

(4) La taille finale des agrégats secondaires induits par le champ semble être totalement régie par la sursaturation initiale de la suspension Δ_0 , augmentant progressivement avec le taux de recouvrement θ et conduisant à des agrégats plus grands pour des valeurs θ plus élevées. L'effet du taux de recouvrement θ sur l'échelle de temps τ_a de l'agrégation secondaire est moins évident, puisqu'il diminue avec Δ_0 ($\tau_a \propto \Delta_0^{-1}$), conduisant à une cinétique accélérée avec une croissance θ et diminue avec la diffusivité effective des agrégats primaires ($\tau_a \propto D_{eff}^{-1}$, conduisant à un ralentissement de l'agrégation avec θ). Le premier mécanisme semble dominer.

(5) La séparation magnétique des mélanges FF-Cit-BM dans un canal microfluidique muni d'un micropilier magnétisable est fortement renforcée par l'agrégation induite par le champ qui se produit lorsque la suspension se déplace à travers un long tube de connexion vers le micropilier, tandis que l'agrégation secondaire (induite par le champ), à son tour, est fortement amplifiée par l'agrégation primaire due à l'adsorption moléculaire sur la surface des NOFs. L'amélioration de la séparation magnétique est révélée par une augmentation conséquente de la taille des dépôts de NOFs autour du micropilier et par l'augmentation du flux des

nanoparticules capturées (caractérisée par l'efficacité de capture Λ) avec un taux de recouvrement croissant θ . Un modèle semi-empirique prédit que l'efficacité de capture est régie par le nombre de Mason Ma et, dans une moindre mesure, par le paramètre de champ magnétique α ($\Lambda \propto \alpha^{-4/7} Ma^{-11/7}$). De plus, Λ diminue avec l'échelle de temps d'agrégation ($\Lambda \propto \tau_a^{-4/7}$) et augmente avec l'épaisseur des agrégats secondaires ($\Lambda \propto D_{max}^2$) entraînant une augmentation substantielle de L avec le taux de recouvrement θ , en accord avec les résultats expérimentaux.

Ces conclusions nous permettent d'établir la relation de cause à effet entre le paramètre θ et l'efficacité d'agrégation induite par le champ ou de la séparation magnétique, qui peut être schématisée comme suit :

$$\theta \uparrow \rightarrow d_H \uparrow \rightarrow \alpha \uparrow \rightarrow \Delta_0 \uparrow \rightarrow \left(\begin{array}{c} L_{max}, D_{max} \uparrow \\ \tau_a \downarrow \end{array} \right) \rightarrow \Lambda \uparrow, \quad (4.21)$$

avec les symboles \uparrow et \downarrow à droite de chaque grandeur physique représentant une augmentation ou une diminution de la quantité donnée.

Chapitre V

ENCAPSULATION DE
CURCUMINE À LA SURFACE
DES NANOPARTICULES
RECOUVERTES DE
 β -CYCLODEXTRINE



ENCAPSULATION DE CUCURMINE À LA SURFACE DES NANOPARTICULES RECOUVERTES DE β -CYCLODEXTRINE²

V.1	Caractérisation des NOFs/ferrofluides	136
V.1.1	NOFs fonctionnalisées vs NOFs « nues »	136
V.1.2	Ferrofluides FF- β CD vs FFA	142
V.2	Agrégation primaire des NOFs comme conséquence de l'adsorption de CUR	145
V.2.1	Taille hydrodynamique des agrégats primaires	145
V.2.2	Étude par fluorescence de l'interaction entre la CUR et les NOFs recouvertes par β CD	147
V.2.3	Cinétique et équilibre d'adsorption de CUR	150
V.2.4	Modèle de complexation et comparaison théorie-expériences	154
V.3	Agrégation secondaire	156
V.4	Séparation magnétique	162
V.5	Conclusion	167

2. Les principaux résultats de ce chapitre sont publiés dans l'article suivant :
Queiros Campos, J., Boulares, M., Raboisson-Michel, M., Verger-Dubois, G., García Fernández, J. M., Godeau, G., and Kuzhir, P. (2021). Improved Magneto-Microfluidic Separation of Nanoparticles through Formation of the β -Cyclodextrin-Curcumin Inclusion Complex *Langmuir* 2021 37 (49), 14345-14359.

Dans ce chapitre nous étudions un deuxième système physico-chimique, dans lequel on s'attend à ce que les molécules de curcumine (CUR) vont ponter les NOFs fonctionnalisées du β -cyclodextrine (β CD) en y formant un complexe d'inclusion de type β CD : CUR = 2 : 1. Nous essayerons de vérifier expérimentalement cette hypothèse et vérifierons la manipulabilité de NOFs pour ce système particulier. Dans un premier temps, nous caractériserons les NOFs fonctionnalisées par le β CD (Sec. V.1), décrirons la capture de CUR par les NOFs et en même temps inspecterons/interpréterons l'agrégation primaire en présence de CUR mais en absence de champ (Sec. V.2), puis nous détaillerons les résultats de l'agrégation secondaire induite par le champ (Sec. V.3) et de la séparation magnéto-microfluidique (Sec. V.4). Les conclusions du chapitre seront présentées (Sec. V.5).

V.1 CARACTÉRISATION DES NOFS / FERROFLUIDES

V.1.1 NOFS FONCTIONNALISÉES VS NOFS « NUES »

À la différence du Chapitre IV, les NOFs utilisés dans ce Chapitre V ont été synthétisées par nos soins. Les images TEM des NOFs « nues » et revêtues de β CD sont montrées dans la Figure V.1.

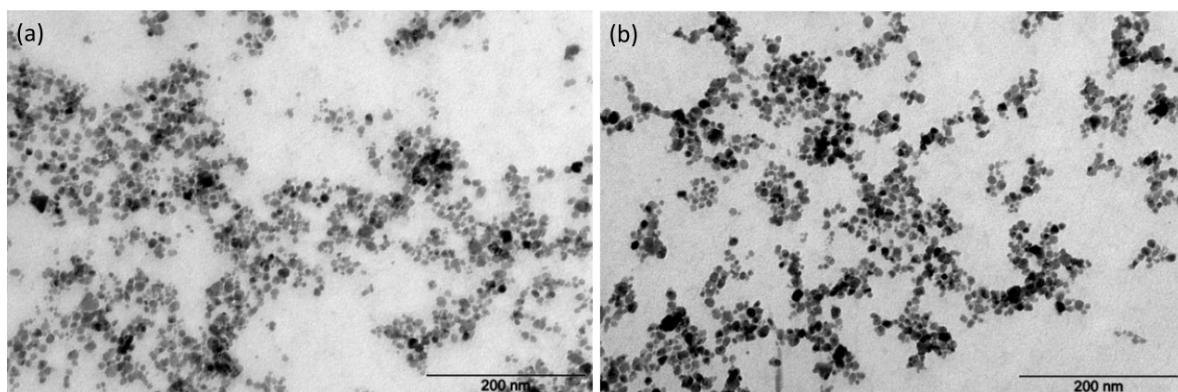


Figure V.1

Images MET de NOFs « nues » (a) et revêtues de β CD (b) représentées à la même échelle de longueur, ce qui permet d'observer une taille de nanoparticules presque égale pour les deux échantillons.

La couche de polymère PAA- β CD à la surface des particules n'est pas visible sur les images TEM en raison du faible contraste optique (par rapport au faisceau d'électrons) du polymère et d'une résolution spatiale insuffisante. Les noyaux d'oxyde métallique de NOFs nues et revêtues ont la même forme et le même diamètre moyen de $d \approx 10$ nm, de sorte que le revêtement polymère réalisé après la synthèse de nanoparticules ne modifie pas la morphologie et la taille des particules.

Les courbes d'aimantation des poudres sèches de NOFs (échantillons FFA et FF- β CD) (Fig. V.2) ont permis de déterminer l'aimantation de saturation des noyaux d'oxyde métallique de NOFs, M_S , ainsi que leur diamètre moyen pondéré en volume, $d_{M,V}$.

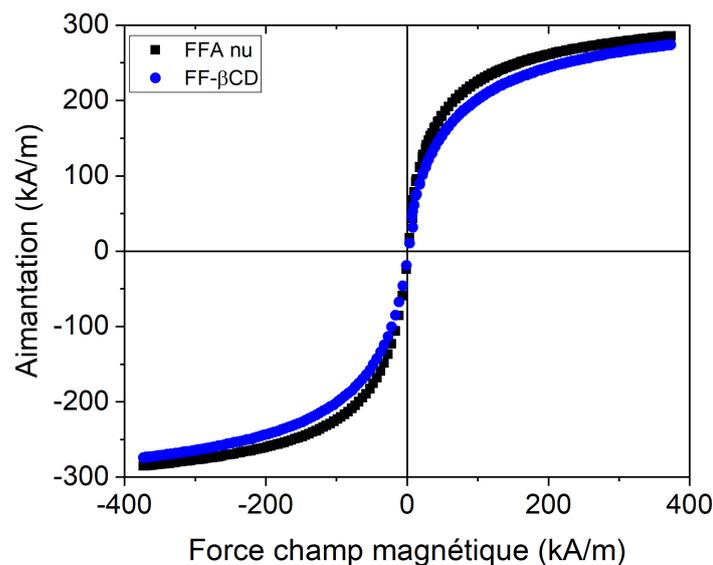


Figure V.2

Courbe d'aimantation de la poudre sèche des NOFs nues et des NOFs revêtues de β CD au degré de fonctionnalisation $\theta = 4,7$ %mol. L'axe des ordonnées correspond au moment magnétique par unité de volume (M_{NOF} , en kA/m) des noyaux d'oxyde métallique des NOFs obtenu grâce au moment magnétique par unité de masse (Σ_{pow}) en emu/g de la poudre de nanoparticules séchées (avec le polymère β CD adsorbé et éventuellement de l'eau résiduelle). Σ_{pow} a été directement mesuré dans des expériences, et M_{NOF} a ensuite été calculé comme : $M_{NOF} = \Sigma_{pow} \cdot (\rho_{Fe_2O_3} / \varphi_w)$ où, $\rho_{Fe_2O_3} \approx 5$ g/cm³ est la densité d'oxyde de fer et, φ_w est la fraction massique de cœurs d'oxyde de fer dans la poudre de nanoparticules séchées (en g par g de poudre), déterminé par l'ICP-AES.

Des valeurs de $M_S = 310 \pm 5$ kA/m (correspondant à 62 ± 1 emu/g) et $d_{M,V} \approx 8,0$ nm avec la largeur de distribution log-normal [Eq. (3.11)] $\sigma \approx 0,4$ sont obtenues pour les NOFs nues et revêtues. Le diamètre moyen pondéré en fonction des nombres $d_{M,N} \approx 7,5$ nm s'avère légèrement inférieur à $d_{M,V}$. La valeur M_S est inférieure à l'aimantation de saturation de la maghémite (≈ 380 kA/m ou ≈ 76 emu/g) probablement en raison de l'effet de « spin canting » [MORALES et al. (1997)], tandis que la valeur $d_{M,N} \approx d_{M,V}$ est en accord semi-quantitative avec la taille moyenne déterminée par MET $d \approx 10$ nm.

L'analyse thermogravimétrique (ATG) a été utilisée pour déterminer le rapport massique X_p du polymère PAA- β CD (β -cyclodextrine couplé au polyacrylate de sodium) par rapport à la masse des noyaux d'oxyde métallique des NOFs. Tout d'abord, les échantillons aqueux ont été séchés sous vide et la fraction massique φ_w des NOFs (en g NOF/g d'échantillon séché) a été déterminée en utilisant le rapport des masses de l'échantillon avant et après séchage. Une masse initiale M_0 de l'échantillon séché a ensuite été placée dans l'ATG et, selon le protocole décrit dans la Sec. III.3.3, la perte de matière organique a été identifiée comme la différence de masse, ΔM , entre les plateaux des courbes noir et bleu sur la Fig. V.3. La quantité désirée X_p a finalement été calculée comme $X_p = \Delta M / (M_0 \varphi_w)$ en g de polymère par g de NOF.

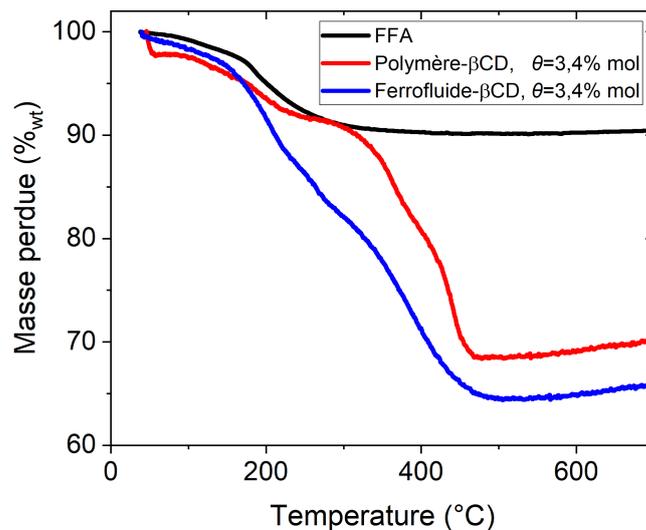


Figure V.3
Analyse thermogravimétrique (ATG) du ferrofluide acide séché (FFA), du polymère PAA- β CD et du ferrofluide FF- β CD.

Le rapport massique de la masse du polymère PAA- β CD à la masse du noyau d'oxyde métallique des NOFs est de $X_p = 0,42 \pm 0,10$ g/g, tel qu'évalué par l'ATG. D'autre part, la stœchiométrie du complexe d'inclusion de notre polymère synthétisé PAA- β CD avec des molécules de curcumine (CUR) et le degré de fonctionnalisation θ du polymère par β CD (c'est-à-dire le rapport entre le nombre de β CD greffés et le nombre de monomères PAA) ont été évalués par titrage conductimétrique des mélanges polymère/CUR en l'absence de NOFs augmentant la concentration du polymère PAA- β CD, comme décrit brièvement dans la Sec. III.3.3. Les courbes expérimentales de la conductivité des mélanges de polymère PAA- β CD avec CUR en fonction de la concentration massique du polymère PAA- β CD sont présentées sur Fig. V.4 pour deux valeurs de θ .

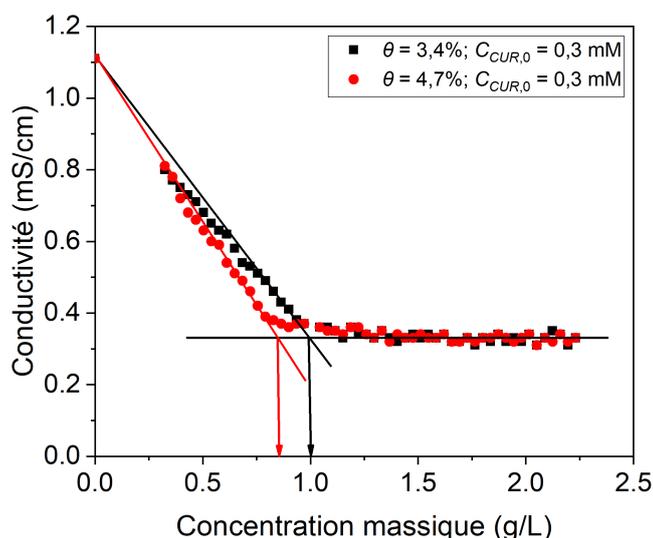


Figure V.4

Conductivité électrique du mélange de polymère PAA- β CD avec CUR en fonction de la concentration massique du polymère.

Le point de rupture unique observé représente la présence d'une seule stœchiométrie correspondant au complexe d'inclusion 1 : 1 β CD : CUR, avec une concentration molaire β CD égale à la concentration molaire de CUR au point de rupture. Puisque nous ne connaissons pas exactement la masse molaire moyenne

$\langle M_{w,m} \rangle$ du monomère du polymère PAA- β CD, le bilan de matières suivant nous permet d'obtenir simultanément θ et $\langle M_{w,m} \rangle$:

$$\theta = \frac{C_{CUR,0}}{c_{w,0}} \langle M_{w,m} \rangle, \quad (5.1)$$

$$\langle M_{w,m} \rangle = \theta M_{w1} + (1 - \theta) M_{w2}, \quad (5.2)$$

où $c_{w,0}$ représente la concentration massique du polymère PAA- β CD au point de rupture, $M_{w1} = 1260$ g/mol et $M_{w2} = 72$ g/mol sont les masses molaires du monomère PAA avec et sans molécule β CD greffée (Fig. III.1). Le point de rupture est défini graphiquement comme une intersection de deux lignes droites construites le long des deux pentes de la dépendance expérimentale $\sigma(c_{w,p})$. On trouve $c_{w,0} = 0,82$ g/L et 1 g/L pour les polymères avec des degrés de fonctionnalisation théoriques $\theta_{th} = 5$ %mol et 10 %mol. En résolvant le système d'Eqs. (5.1), (5.2), on obtient les valeurs des deux inconnues, θ et $\langle M_{w,m} \rangle$. Enfin, le rapport des masses de la β CD et de l'ensemble du polymère PAA- β CD se trouve comme suit :

$$X_{\beta CD} = \frac{M_{w,\beta CD}}{\langle M_{w,m} \rangle} \theta, \quad (5.3)$$

avec $M_{w,\beta CD} = 1160$ g/mol étant la masse molaire de l'unité β CD-N₃.

Le rapport molaire (degré de fonctionnalisation) et le rapport massique du β CD à l'ensemble du polymère β CD-PAA sont respectivement $\theta = 3,4 \pm 0,2$ %mol et $X_{\beta CD} = 0,34 \pm 0,02$ g/g pour le degré théorique de fonctionnalisation $\theta_{th} = 5$ %mol et $\theta = 4,7 \pm 0,3$ %mol; $X_{\beta CD} = 0,43 \pm 0,03$ g/g pour $\theta_{th} = 10$ %mol, tel qu'évalué par des mesures de conductivité.

De même, les spectres RMN (Fig. V.5) nous donnent accès au degré de fonctionnalisation θ_{pr} de la propargylamine qui sert de ligand entre la chaîne PAA et les molécules de β CD (Fig. III.1).

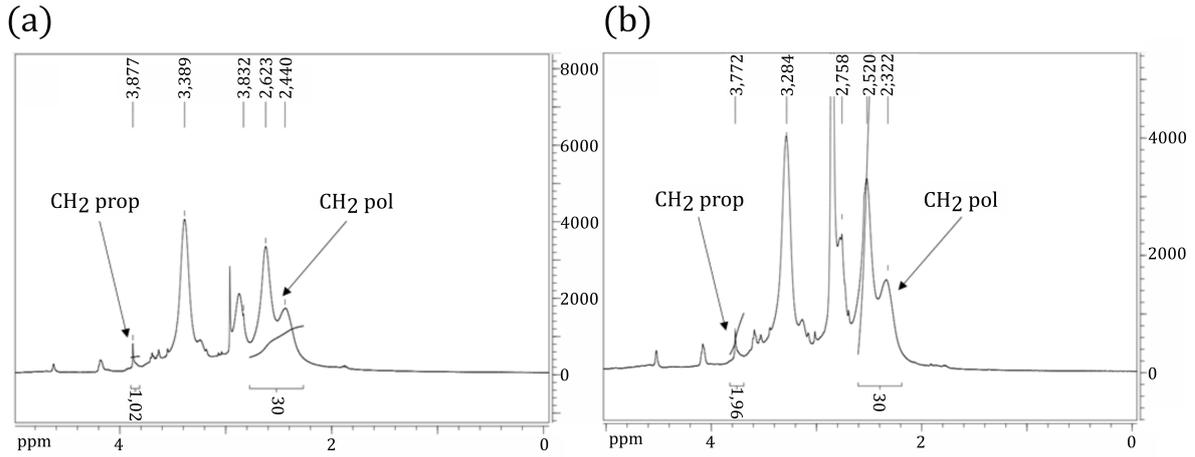


Figure V.5

Spectres RMN ^1H du polymère PAA- βCD à des degrés de fonctionnalisation théorique $\theta_{th} = 5\%$ mol (a) et 10% mol (b).

On trouve $\theta_{pr} = 3,3 \pm 0,5\%$ mol pour $\theta_{th} = 5\%$ mol et $\theta_{pr} = 6,5 \pm 0,8\%$ mol pour $\theta_{th} = 10\%$ mol. Ainsi, l'efficacité du greffage de βCD au PAA modifié avec la propargylamine est caractérisée par la grandeur $E = \theta/\theta_{pr} \times 100$ (en %) égale à pour $E \approx 84 - 100\%$ pour $\theta_{th} = 5\%$ mol et $E \approx 60 - 88\%$ pour $\theta_{th} = 10\%$ mol qui se situe dans la plage de tolérance pour le rendement de la chimie clic. Le produit des valeurs X_p et $X_{\beta\text{CD}}$ nous donne le rapport massique de la masse des molécules βCD présentes sur la surface des NOFs sur la masse du noyau d'oxyde métallique des NOFs : $X = X_p X_{\beta\text{CD}} = 0,14 \pm 0,01$ g/g et $0,18 \pm 0,01$ g/g pour les deux degrés de fonctionnalisation θ . Nous pouvons également évaluer la densité de surface des molécules βCD sur la surface des NOFs comme :

$$n_{\beta\text{CD}} = \frac{X N_A}{(M_{w,\beta\text{CD}} S)} \quad (5.4)$$

Nous obtenons $n_{\beta\text{CD}} = 0,62 \pm 0,06$ nm $^{-2}$ et $0,77 \pm 0,08$ nm $^{-2}$ pour les deux degrés de fonctionnalisation respectivement pour $\theta_{th} = 5\%$ mol et $\theta_{th} = 10\%$ mol, avec $S = 6/(\rho_{\text{Fe}_2\text{O}_3} d) \approx 120$ m 2 /g étant la surface spécifique des noyaux d'oxyde métallique des NOFs d'un diamètre MET $d = 10$ nm. Toutes ces quantités du bilan de matière sont résumées dans le Tableau V.1.

Tableau V.1

Caractérisation des quantités de polymère PAA- β CD sur la surface des NOFs.

Degré de fonctionnalisation théorique θ_{th} (%mol)	5	10
Degré de fonctionnalisation réel θ (%mol)	$3,4 \pm 0,2$	$4,7 \pm 0,3$
Efficacité de greffage du β CD E (%)	84 – 100	60 – 88
Rapport massique polymère entier/NOFs X_p (g/g)	$0,42 \pm 0,10$	$0,42 \pm 0,10$
Rapport massique β CD/polymère entier $X_{\beta CD}$ (g/g)	$0,34 \pm 0,02$	$0,43 \pm 0,03$
Rapport massique β CD/NOF X (g/g)	$0,14 \pm 0,01$	$0,18 \pm 0,01$
Densité surfacique du β CD à la surface des NOFs $n_{\beta CD}$ (nm ⁻²)	$0,62 \pm 0,06$	$0,77 \pm 0,08$

V.1.2 FERROFLUIDES FF- β CD VS FFA

Les caractéristiques physico-chimiques des solutions de ferrofluides sont résumées dans le Tableau V.2. Comme en Sec. IV.1, la stabilité colloïdale des NOFs « nues » (ferrofluide FFA) dans la solution diluée d'acide nitrique (à pH \approx 2 dans le ferrofluide FFA mère à $c_w = 9,92$ g/L, synthétisé par nos soins) est assurée par répulsion électrostatique entre nanoparticules chargées positivement.

Tableau V.2

Caractérisation physicochimique des ferrofluides dilués en l'absence (FFA, FF- β CD) et en présence (FF- β CD-CUR) de curcumine.

	Ferrofluide FFA*	Ferrofluide FF- β CD	β CD-FF-CUR			
			$\theta = 3,4 \%$ $C_{CUR,0} =$ 0,534 mM	$\theta = 3,4 \%$ $C_{CUR,0} =$ 0,934 mM	$\theta = 4,7 \%$ $C_{CUR,0} =$ 0,534 mM	$\theta = 4,7 \%$ $C_{CUR,0} =$ 0,934 mM
Concentration massique d'IONP c_w , (g/L)	0,184	0,184	0,184	0,184	0,184	0,184
pH	2,95	7,54	7,32	7,27	7,41	7,54
Conductivité, (mS/cm)	1,19	1,57	1,58	1,57	1,61	1,59
Force Ionic, (mmol/L)	15,9	21	21	21	21,5	21,2
Longueur de Debye κ^{-1} , (nm)	2,4	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1
Zeta Potentiel**, (mv)	+29,1	-31,7	-30,7	-36,2	-31,4	-35,4
Mobilité Electrophorétique μ_e ($10^8 \text{m}^2 \text{s}^{-1} \text{V}^{-1}$)	+1,37	-1,50	-1,45	-1,71	-1,48	-1,67
Densité de surface de la charge électrique $ Z_{eff} $, (nm^{-2})	0,079	0,095	0,092	0,108	0,094	0,106
Z-average Diamètre hydrodynamique d_H , (nm)	53,6	64,2	91,2	142	123	161
PDI	0,190	0,185	0,211	0,162	0,205	0,171

* Synthétisé par nous-mêmes à la différence de l'échantillon FFA du Chapitre IV fourni par le laboratoire PHENIX

** La mobilité électrophorétique et le potentiel zêta sont mesurés au pH de l'échantillon fourni à la 3^{ème} rangée (étiquetée « pH ») de ce tableau.

Lorsque le ferrofluide est dilué à $c_w = 0,184$ g/L (concentration compatible avec les mesures électrocinétiques et DLS), le pH de la solution s'élève à $\text{pH} \approx 3$, le potentiel zêta est $\zeta \approx +30$ mV, la densité de surface de la charge effective $|Z_{eff}| \approx 0,08 \text{ nm}^{-2}$ et la taille hydrodynamique moyenne est $d_H \approx 54$ nm indiquant une agrégation des NOFs même si cette solution diluée reste stable pendant quelques mois. Remarquons la différence de taille hydrodynamique entre les NOFs « nues » synthétisées dans le laboratoire PHENIX ($d_H = 21$ nm, Tableaux IV.1, IV.3) et dans notre laboratoire ($d_H = 54$ nm) pour une taille très voisine entre deux échantillons déduits des clichés MET ($d \approx 10$ nm) ou de mesures d'aimantation ($d_{M,V} \approx 8$ nm). La différence devrait provenir de l'étape de synthèse liée à l'oxydation de la magnétite en maghémite et éventuellement des étapes de lavages qui ont

été probablement conduites avec de légères différences entre les deux équipes.

En ce qui concerne l'échantillon mère FF- β CD, la concentration massique et la fraction volumique des NOFs sont respectivement $c_w = 9,92$ g/L et $\varphi = 0,20$ %, comme déterminées par ICP-AES. Lors de l'ajout de polymère PAA- β CD suivant le protocole de précipitation/redispersion (Sec. III.2.2), le polymère devrait s'adsorber sur la surface des NOFs par certains de ses groupes carboxyliques et adopter une conformation de surface de type « loop and train » [RUSSEL et al. (1991)], comme cela a été stipulé pour l'adsorption du PAA sur la surface d'oxyde de fer [CHIBOWSKI et WIŚNIEWSKA (2002); HAJDÚ et al. (2012)]. Les groupes carboxylates libres non liés à la surface et situés sur les « boucles » (« loops ») sont majoritairement déprotonés à un pH neutre (≈ 7) et contribuent à la charge électrique négative de la surface des NOFs (potentiel zêta ≈ -30 mV, et à la densité surfacique de la charge effective $|Z_{eff}| \approx 0,1$ nm⁻², cf. Tableau V.2), assurant ainsi une répulsion électrostatique entre nanoparticules, comme rapporté par ALVES MARINS et al. (2018) et schématiquement représentés sur la Fig. V.6.

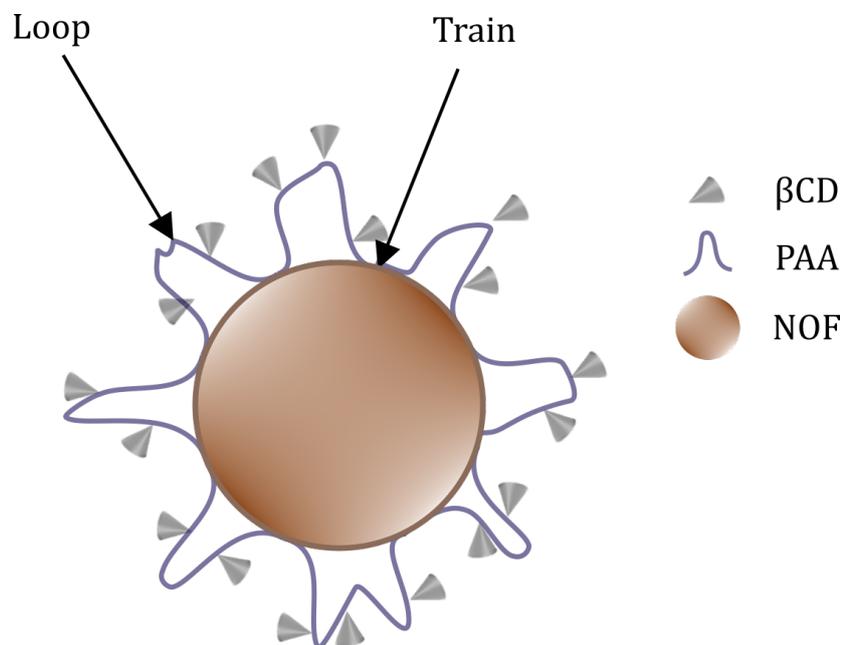


Figure V.6
Croquis de la conformation possible du polymère PAA- β CD sur la surface des NOFs.

V.2 AGRÉGATION PRIMAIRE DES NOFS COMME CONSÉQUENCE DE L'ADSORPTION DE CUR

V.2.1 TAILLE HYDRODYNAMIQUE DES AGRÉGATS PRIMAIRES

La taille hydrodynamique des NOFs $d_H \approx 64$ nm (échantillons FF- β CD, Tableau V.2) indique une certaine agrégation, probablement en raison du pontage de quelques nanoparticules voisines par des chaînes PAA relativement longues ($M_{w,PAA} = 15$ kg/mol) adsorbées à la surface d'au moins deux particules voisines. La distribution de taille hydrodynamique par rapport à l'intensité lumineuse diffusée (distribution en intensité) des NOFs nues dispersées dans une solution d'acide nitrique et de NOFs recouvertes de β CD diluées dans de l'eau MilliQ est représentée sur la Fig. V.7.a par des courbes noire continue et noire pointillée. Dans les deux cas, la distribution de taille est relativement large et correspond à des valeurs d'indice de polydispersité (PDI) relativement importantes, énumérées dans le Tableau V.2.

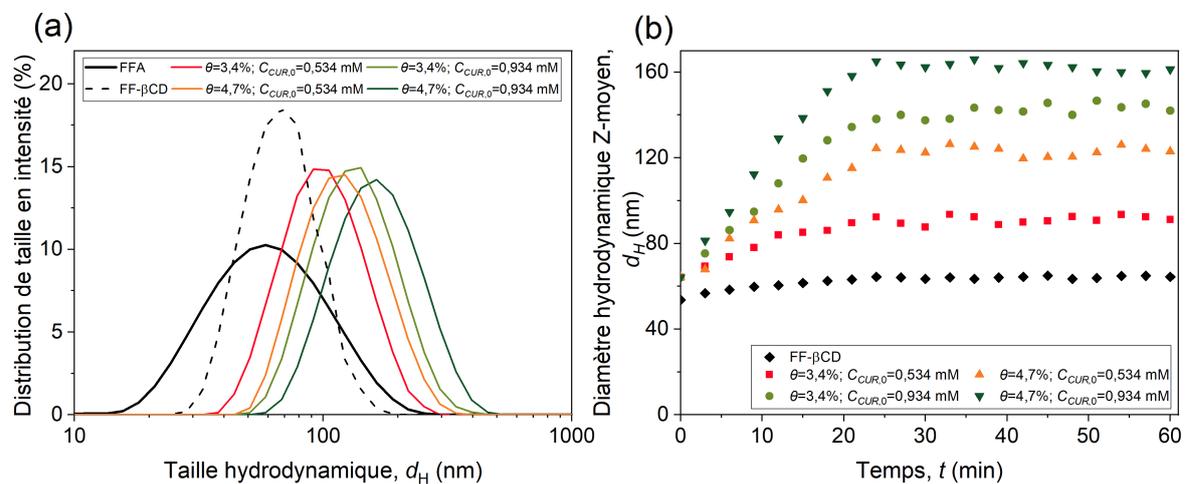


Figure V.7

Distribution en intensité de lumière diffusée de taille hydrodynamique des agrégats primaires des NOFs mesurée par DLS à la concentration massique des NOFs $c_w = 0,184$ g/L (a). Les courbes colorées présentent les données pour les échantillons FF- β CD-CUR à deux concentrations molaires différentes de CUR, $C_{CUR,0}$ et deux degrés de fonctionnalisation différents θ . Taille hydrodynamique moyenne en fonction du temps (écoulé à partir de la fin de l'agitation de l'échantillon) pour les échantillons de deux valeurs $C_{CUR,0}$ et à deux valeurs de θ (b).

L'ajout de solutions CUR/éthanol aux ferrofluides FF- β CD induit une agrégation de NOFs plus forte que celle observée pour les ferrofluides FF- β CD purs, comme le révèle un déplacement progressif de la distribution hydrodynamique vers des valeurs de taille plus élevées avec une concentration molaire $C_{CUR,0}$ et le degré de fonctionnalisation θ croissant (Fig. V.7.a). Le diamètre moyen «Z-average» passe de $d_H = 64$ nm en l'absence de CUR à 161 nm pour $C_{CUR,0} = 9,34 \times 10^{-4}$ mol/L et $\theta = 4,7$ %mol, comme indiqué dans le Tableau V.2. Les résultats présentés sur la Fig. V.7.a et dans le Tableau V.2 ont été recueillis au temps écoulé $t = 12$ h après le mélange entre le ferrofluide FF- β CD et la solution de CUR. La cinétique de l'agrégation de NOFs lors de l'addition de CUR a été suivie par la DLS et est reflétée sur la Fig. V.7.b, où la taille hydrodynamique moyenne est tracée en fonction du temps (écoulé à partir de la fin de l'agitation de l'échantillon) pour les échantillons de deux valeurs différentes de $C_{CUR,0}$ et θ . Comme on le voit sur la Fig. V.7.b, la taille de l'agrégat augmente sur l'échelle de temps de 20 min et atteint un plateau.

Comme le montrent les mesures électrocinétiques sur des mélanges dilués FF- β CD-CUR ($c_w = 0,184$ g/L), l'addition de CUR ne modifie pas de manière significative ni la densité de charge effective de surface de NOFs ni la longueur de Debye au pH ≈ 7 de la solution. Ceci est cohérent avec la charge nulle globale de la molécule CUR protonée à ce pH puisque la valeur la plus basse de pKa dans les solutions aqueuses varie de 7,75 à 8,89 [TØNNESEN et KARLSEN (1985); WANG et al. (2010)]. On peut donc supposer que les interactions électrostatiques restent inchangées par addition de CUR et que l'agrégation de nanoparticules devrait provenir d'interactions non-électrostatiques. La formation du complexe d'inclusion hôte-invité β CD : CUR = 2 : 1 reliant deux nanoparticules voisines (Fig. II.6.c) pourrait être à l'origine de l'agrégation primaire des NOFs en présence de CUR. Nous avons ensuite essayé de caractériser les interactions entre les molécules de CUR dissoutes et les cages β CD fixées à la surface des NOFs, en tenant compte du fait que l'immobilisation de β CD sur la surface de NOFs pourrait déplacer l'équilibre de complexation entre β CD et CUR par rapport au cas avec β CD dissout.

On sait que le β CD dissout forme principalement un complexe d'inclusion 1 : 1 avec CUR. Par mesures de conductivité, nous avons également vérifié que notre

solution aqueuse de polymère PAA- β CD mélangée à une solution CUR/éthanol ne développe qu'un complexe d'inclusion 1 : 1 (Fig. V.4).

V.2.2 ÉTUDE PAR FLUORESCENCE DE L'INTERACTION ENTRE LA CUR ET LES NOFS RECOUVERTES PAR β CD

L'interaction entre CUR et le polymère PAA- β CD immobilisé sur la surface de NOFs a été analysée par des mesures d'intensité de fluorescence suivant le protocole établi en Sec. III.4.2. L'ensemble des données de fluorescence peut être résumé comme suit : (a) en mélangeant une solution de CUR/éthanol avec des ferrofluides aqueux FF- β CD, on observe une diminution progressive de l'intensité de fluorescence $F(t)$ des mélanges FF- β CD-CUR avec le temps, comme le montre la Fig. V.8.a. (b) L'intensité de fluorescence $F_{NOF-CUR}$ des mélanges de NOFs nues avec la solution de CUR ne se trouve que légèrement supérieure à celle de F_{CUR} , pour la solution de CUR pure, la différence ($F_{NOF-CUR} - F_{CUR}$) étant à peu près égale à l'intensité de fluorescence de la solution eau-éthanol des NOFs nues (Fig. V.8.b).

Ces observations nous permettent de supposer que la CUR ne réagit pas avec les NOFs nues, tant que la CUR est protonée à $\text{pH} \approx 7$ et que les interactions électrostatiques ne sont pas attendues. Inversement, on s'attend à ce que la CUR interagisse avec les NOFs revêtues de β CD, ce qui entraîne une diminution de la fluorescence observée. Cependant, une telle diminution n'est pas en accord avec une augmentation de l'intensité de fluorescence des mélanges β CD-CUR (sans NOFs) rapportée dans la littérature et attribuée à la formation de complexes d'inclusion β CD : CUR = 1 : 1 [BAGLOLE et al. (2005)].

Nos propres mesures indiquent aussi qu'en l'absence de nanoparticules, les mélanges de polymère PAA- β CD (solution aqueuse) avec CUR (solution d'éthanol) présentent également une légère augmentation de l'intensité de fluorescence (carrés jaunes sur Fig. V.8.b). Ainsi, la présence de NOFs semble changer le comportement

de fluorescence de l'amplification à l'extinction partielle. Une telle extinction a été rapportée pour plusieurs systèmes CUR/nanoparticules, par exemple, la CUR incorporée dans des liposomes contenant des nanoparticules magnétiques MgFe_2O_4 [CARDOSO et al. (2018)].

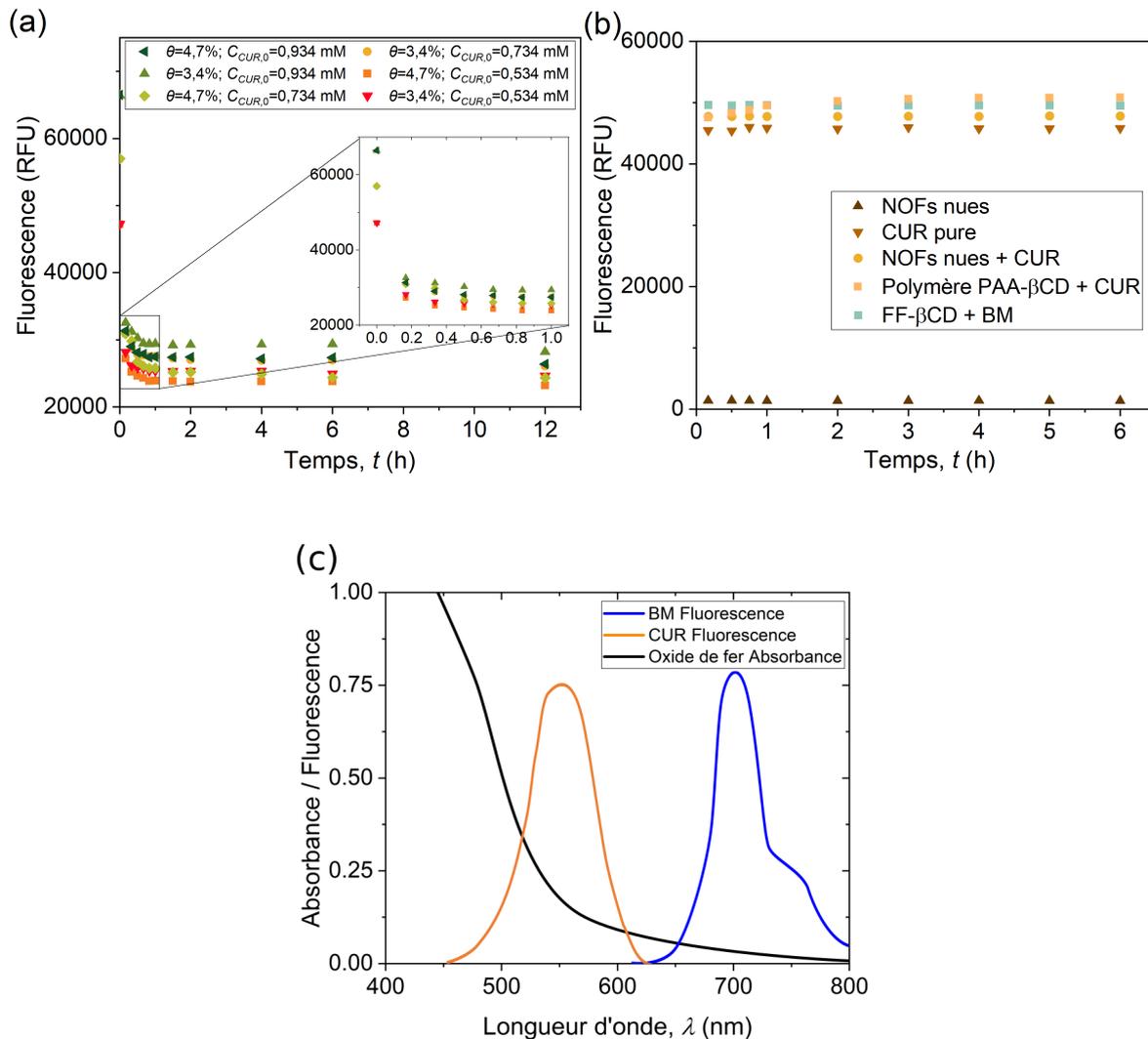


Figure V.8

Intensité de fluorescence des mélanges FF- β CD-CUR en fonction du temps écoulé à partir de la fin de l'agitation (a). Intensité de fluorescence de différents échantillons témoins (NOFs sans CUR, CUR pure, NOFs nues mélangées avec CUR, ferrofluides FF- β CD mélangés au BM) en fonction du temps écoulé (b); spectre d'absorption de l'oxyde de fer vs spectres de fluorescence de CUR et BM (c). Dans les expériences de fluorescence, chaque échantillon a été excité avec une longueur d'onde de 430 nm pendant 3 μ s et l'intensité de fluorescence induite a été mesurée de manière synchrone avec un éclairage à la longueur d'onde de 590 nm pour tous les échantillons CUR ou de 660 nm pour l'échantillon contenant du BM.

Deux hypothèses peuvent être proposées pour expliquer le changement de comportement de fluorescence de CUR en présence de NOFs. Premièrement, il pourrait être attribué à l'auto-extinction de CUR à la surface des particules [SAHU et al. (2008)]. Deuxièmement, l'extinction de CUR peut être liée à un transfert d'énergie non radiatif entre les complexes PAA- β CD-CUR et le noyau métallique d'oxyde de fer des nanoparticules. En effet, il existe un chevauchement entre le spectre d'absorption d'oxyde de fer et le spectre d'émission de CUR (Fig. V.8.c), ce qui pourrait en principe favoriser un tel transfert à courte distance (~ 1 nm).

Pour étudier quelle hypothèse a une contribution majeure sur l'extinction de la fluorescence, nous changeons la molécule « invitée » de CUR par un colorant cationique organique, le bleu de méthylène (BM), qui forme un complexe d'inclusion 1 : 1 avec β CD [ZHANG et al. (2003)]. Si l'extinction est liée à l'auto-extinction du BM sur la surface des nanoparticules [DENG et YU (2019)], le résultat devrait être similaire aux observations faites pour la CUR. Si l'extinction est liée au transfert d'énergie entre les complexes PAA- β CD-CUR et l'absorbance de l'oxyde de fer, la fluorescence de BM ne doit pas être éteinte, tant que les spectres d'absorption de l'oxyde de fer et d'émission du BM ne se chevauchent pas (Fig. V.8.c).

Nous voyons que l'échantillon de BM ne présente aucun changement de l'intensité de fluorescence (recueillie à $\lambda = 660$ nm) avec le temps malgré l'adsorption de BM sur les NOFs recouvertes de β CD (cette adsorption a été rapportée par ZHOU et al. (2016)). Ainsi, pour la longueur d'onde d'émission ne se chevauchant pas avec le spectre d'absorption de l'oxyde de fer, l'extinction ne se produit pas même à distance courte entre fluorophore et la surface de NOFs. Cette expérience confirme que l'extinction observée est probablement due au transfert d'énergie plutôt qu'à l'auto-extinction de la molécule. En résumé, quel que soit le mécanisme de l'extinction, on peut affirmer que la diminution de l'intensité de fluorescence observée sur la Fig. V.8.a est une signature de la proximité des molécules de CUR à la surface de NOFs.

Les données de fluorescence permettent en outre d'évaluer la densité surfacique n_{CUR} de CUR liée aux NOFs revêtues de β CD en fonction du temps. Nous

faisons une hypothèse forte que la fluorescence de la molécule CUR liée est complètement éteinte, de sorte que l'intensité de fluorescence mesurée $F(t)$ correspond à la concentration de CUR libre dans la solution. Cette hypothèse a été vérifiée par comparaison de l'intensité de fluorescence du mélange original FF- β CD-CUR à $t = 12$ h, $C_{CUR,0} = 0,2$ mM, $c_w = 1$ g/L avec celle du surnageant provenant du même mélange centrifugé à 20000 tr/min pendant 20 min. Nous n'avons pas réussi à éliminer tout l'oxyde de fer de la suspension (il en est resté environ 5 %, comme l'a révélé l'ICP-AES), mais cela n'a pas affecté notre analyse car l'intensité de fluorescence de l'oxyde de fer était très faible et non discernable des erreurs de mesure à la longueur d'onde de détection de 590 nm. Pour les deux degrés de fonctionnalisation θ , nous avons obtenu des intervalles de confiance superposées de l'intensité de fluorescence des échantillons centrifugés et originaux (63000 ± 2000 vs 61000 ± 2000 à $\theta = 3,4$ %mol et 53000 ± 2000 vs 51000 ± 2000 à $\theta = 4,7$ %mol), ce qui soutient notre hypothèse sur l'extinction totale de CUR liée à la surface des NOFs car si ce n'était pas le cas, nous obtiendrions une différence significative entre la fluorescence des deux échantillons. En utilisant la courbe d'étalonnage $F(C_{CUR})$ mesurée pour la solution CUR/éthanol avec le même rapport massique éthanol/(éthanol+eau), $w = 0,3$, nous obtenons la quantité de CUR libre, $C_{CUR}(t)$ puis calculons la densité de surface de CUR liée à la surface de NOFs :

$$n_{CUR}(t) = \frac{(C_{CUR,0} - C_{CUR}(t))N_A}{c_w S}. \quad (5.5)$$

V.2.3 CINÉTIQUE ET ÉQUILIBRE D'ADSORPTION DE CUR

L'évolution de la concentration de la CUR liée, n_{CUR} , avec le temps (écoulé à partir de la fin de l'agitation de l'échantillon) est montrée sur la Fig. V.9.a pour la concentration massique de NOFs $c_w = 8$ g/L, trois concentrations molaires différentes $C_{CUR,0}$ de CUR totale et deux degrés θ de fonctionnalisation de β CD. Ce graphique montre une augmentation de la quantité de CUR liée à une échelle de temps d'environ 30 min suivie d'un plateau. L'échelle de temps d'adsorption de CUR se compare bien avec l'échelle de temps d'agrégation primaire des NOFs (≈ 20 min) établie précédemment par les mesures DLS (Fig. V.7.b). Deux échelles

de temps équivalents indiquent que l'adsorption de CUR sur la surface de NOFs et l'agrégation primaire de NOFs sont très probablement des processus interconnectés.

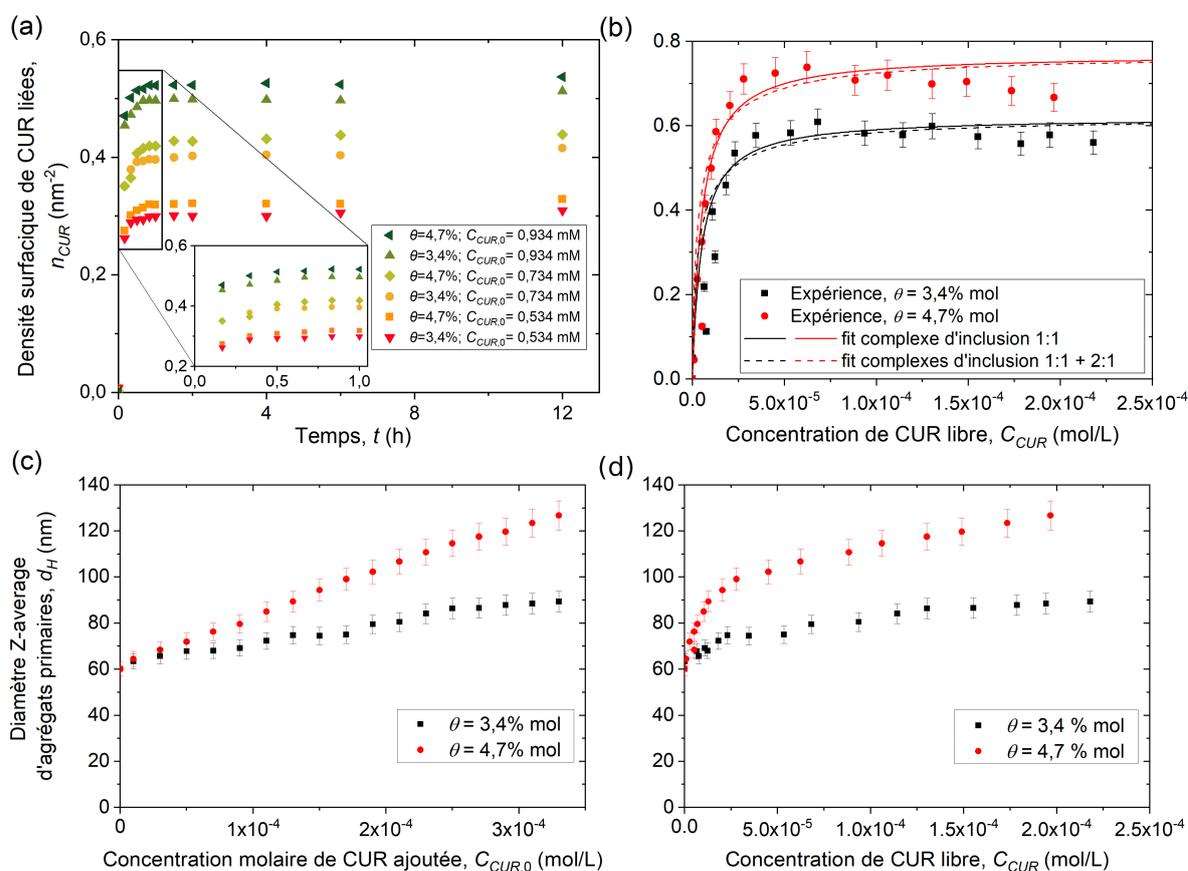


Figure V.9

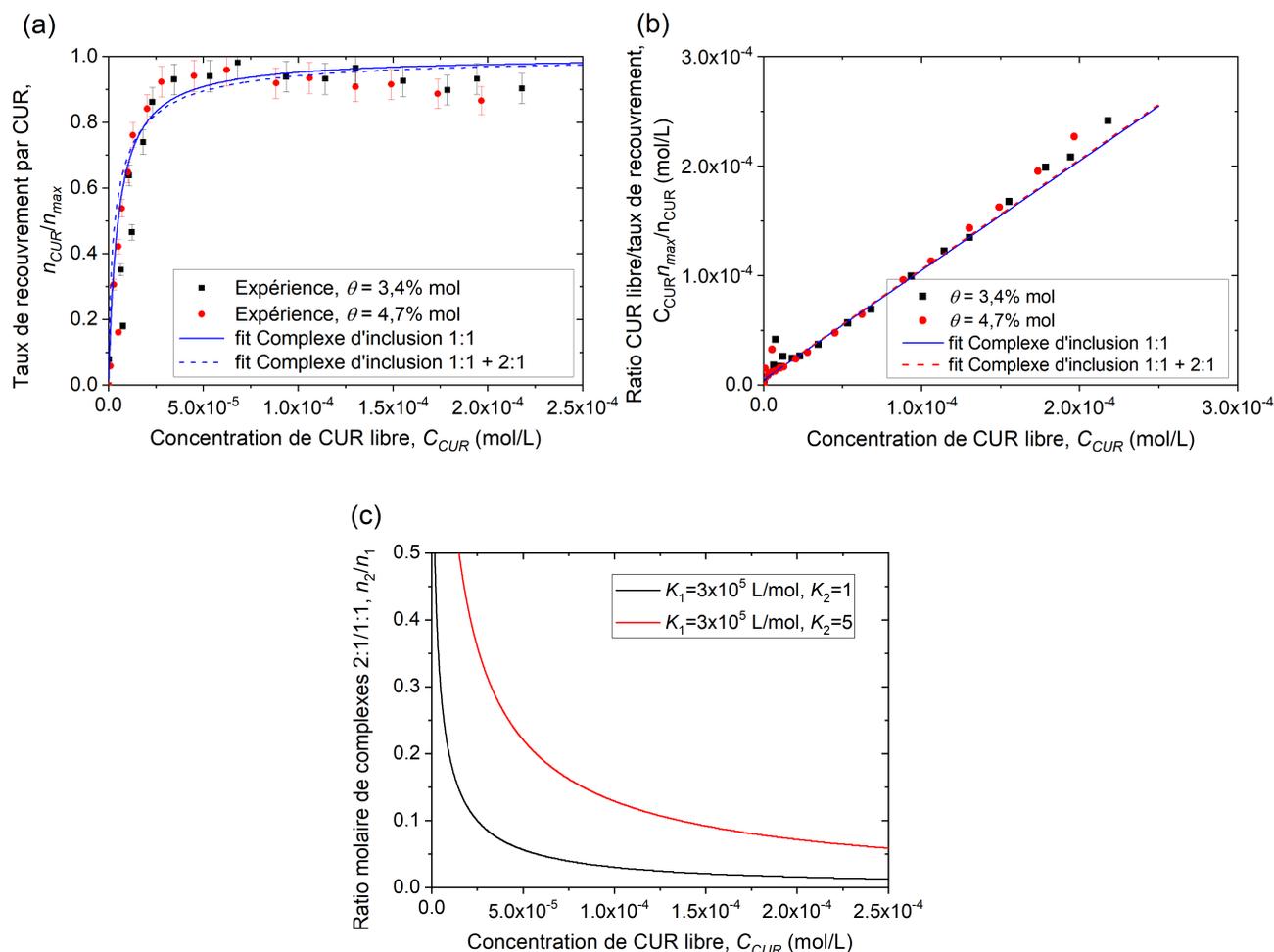
Cinétique d'encapsulation de CUR à la surface de NOFs recouvertes de β CD (a). Isothermes d'adsorption de la CUR sur les NOFs fonctionnalisées de β CD (b). Taille hydrodynamique moyenne des agrégats primaires en fonction de la concentration de CUR libre (c) ou de CUR totale (d). L'insert en (a) montre une vue agrandie dans l'intervalle de temps de 0 à 1 heure. Les lignes pleines en (b) représentent l'ajustement par le modèle d'adsorption de Langmuir [Eq. (5.7)] permettant une stœchiométrie unique avec un complexe d'inclusion 1 : 1 ($K_1 = 2 \times 10^5$ L/mol); les lignes pointillées représentent l'ajustement par le modèle de complexation [Eq. (5.6)] permettant la coexistence de complexes d'inclusion 1 : 1 et 2 : 1 ($K_1 = 3 \times 10^5$ L/mol, $K_2 = 1$). Les mesures de DLS en (c) et (d) ont été effectuées au temps $t = 12$ h à partir de la fin de l'agitation de l'échantillon.

La valeur de plateau de n_{CUR} de la Fig. V.9.a permet de tracer les isothermes d'adsorption de CUR, c'est-à-dire les valeurs d'équilibre de la densité surfacique n_{CUR} en fonction de la concentration molaire C_{CUR} de CUR libre restant dans la solution. Ces isothermes sont présentés sur la Fig. V.9.b pour les deux degrés de fonctionnalisation $\theta = 3,4$ %mol et $4,7$ %mol et pour la concentration massique de NOFs $c_w = 1$ g/L. Notez que pour la concentration la plus élevée de NOFs,

$c_w = 8$ g/L, nous n'avons pas pu réaliser des mesures fiables à des concentrations élevées de CUR en raison de la limite de solubilité de CUR dans le mélange eau-éthanol (Fig. III.3).

Les deux isothermes montrent une augmentation substantielle de la densité surfacique de la CUR adsorbée avec une concentration croissante de CUR libre. L'isotherme à $\theta = 4,7$ %mol montre un léger pic suivi d'une légère diminution progressive. Le même comportement semble être observé à $\theta = 3,4$ %mol, cependant, la pente négative de l'isotherme à des valeurs élevées de C_{CUR} est à peine discernable des barres d'erreur. Pour les deux degrés de fonctionnalisation, les valeurs maximales de la densité surfacique de CUR liée, n_{max} , approchent (dans la marge des erreurs analytiques) la densité surfacique de β CD disponible sur la surface de NOFs, c'est-à-dire $n_{\beta CD} \approx 0,62$ nm⁻² et $0,77$ nm⁻² à $\theta = 3,4$ %mol et $4,7$ %mol. Cela indique que de petites molécules de CUR peuvent probablement pénétrer dans les agrégats primaires poreux et se lier à la plupart des β CD disponibles non seulement sur la surface de l'agrégat, mais aussi à l'intérieur.

De plus, l'égalité approximative $n_{max} \approx n_{\beta CD}$ prouve clairement que l'adsorption de CUR est dominée par une interaction hydrophobe hôte-invité avec β CD, tandis que les interactions entre la CUR et les entités acrylate du polymère PAA- β CD ou avec la surface de l'oxyde de fer sont probablement négligeables, comme cela peut être anticipé en tenant compte de la forme protonée de CUR à pH neutre [WANG et al. (2010)]. D'autre part, par des mesures DLS, nous avons trouvé une augmentation monotone de la taille hydrodynamique des agrégats primaires avec la concentration de CUR libre, comme le montre la Fig. V.9.d. Cette augmentation est linéaire lorsqu'elle est tracée par rapport à la concentration molaire totale $C_{CUR,0}$ de CUR ajoutée (Fig. V.9.c).

**Figure V.10**

Isothermes d'adsorption de CUR sur les NOFs revêtues de β CD (a) et (b). L'axe des ordonnées de (a) est le taux de recouvrement de surface des NOFs par la CUR ; l'axe des ordonnées de (b) est le rapport de la concentration de CUR libre au taux de recouvrement. La figure (b) est également appelée graphique de Langmuir linéaire. Les lignes pleines en (a) et (b) représentent l'ajustement par le modèle d'adsorption de Langmuir [Eq. (5.7)] permettant une stœchiométrie unique avec un complexe d'inclusion 1 : 1 ($K_1 = 2 \times 10^5$ L/mol) ; les lignes pointillées dans (a) et (b) représentent l'ajustement par le modèle de complexation [Eq. (5.6)] permettant la coexistence de complexes d'inclusion 1 : 1 et 2 : 1 ($K_1 = 3 \times 10^5$ L/mol, $K_2 = 1$). Le rapport molaire théorique [venant de l'Eq. (5.6)] du complexe d'inclusion 2 : 1 à 1 : 1 est tracé dans (c) par rapport à la concentration de CUR libre.

Ainsi, une légère diminution de la densité surfacique de la CUR adsorbée après avoir atteint le maximum d'adsorption peut probablement être attribuée aux deux effets suivants. À première vue, un certain nombre de sites d'adsorption β CD disponibles à l'intérieur des agrégats primaires pourraient diminuer à mesure que leur taille augmente avec C_{CUR} . Deuxièmement, la taille croissante des agrégats primaires pourrait nécessiter une quantité croissante de complexes d'inclusion β CD : CUR = 2 : 1 liant les nanoparticules voisines (cf. Fig. II.6.c), car le rapport de

nombre de contacts entre les nanoparticules et le nombre total de particules par agrégat augmente avec la taille de ces dernières. Si le nombre de complexes d'inclusion 2 : 1 augmente avec C_{CUR} , la densité surfacique de CUR liée doit diminuer. Lorsque la densité surfacique de la CUR liée est normalisée par la densité surfacique n_{max} de β CD disponible, les isothermes d'adsorption $n_{CUR}/n_{max} = f(C_{CUR})$ se rejoignent sur une seule courbe pour les deux degrés θ de fonctionnalisation (Fig. V.10.a).

On s'y attendait puisque, en première approximation, l'équilibre d'adsorption ne devait pas dépendre de la quantité de β CD disponible.

V.2.4 MODÈLE DE COMPLEXATION ET COMPARAISON THÉORIE-EXPÉRIENCES

Enfin, nous avons essayé d'établir un modèle d'adsorption simple basé sur l'équilibre de complexation entre CUR et β CD immobilisé sur la surface de NOFs. Le modèle tient compte de la coexistence possible de complexes d'inclusion 1 : 1 et 2 : 1 avec des constantes de complexation égales à $K_1 = n_1/(n_0 C_{CUR})$ et $K_2 = n_2 n_{max}/(n_0 n_1)$, avec n_1, n_2 les densités surfaciques (en nm^{-2}) de complexes d'inclusion 1 : 1 et 2 : 1 formés sur la surface des NOFs ; n_0 la densité surfacique des sites β CD inoccupés (non liés à CUR) et n_{max} la densité surfacique totale de β CD égale à la densité surfacique maximale de CUR. Avec le bilan de matière mis en jeu, le modèle donne les expressions suivantes pour l'isotherme d'adsorption :

$$\frac{n_{CUR}}{n_{max}} = \frac{n_1 + n_2}{n_{max}} = \left[K_1 \frac{n_0}{n_{max}} + K_1 K_2 \left(\frac{n_0}{n_{max}} \right)^2 \right] C_{CUR}, \quad (5.6a)$$

$$\frac{n_0}{n_{max}} = \frac{-(K_1 C_{CUR} + 1) + \sqrt{(K_1 C_{CUR} + 1)^2 + 8K_1 K_2 C_{CUR}}}{4K_1 K_2 C_{CUR}}, \quad (5.6b)$$

qui se réduisent à l'équation d'adsorption de Langmuir pour le cas du complexe d'inclusion 1 : 1 uniquement :

$$\frac{n_{CUR}}{n_{max}} = \frac{n_1}{n_{max}} = \frac{K_1 C_{CUR}}{1 + K_1 C_{CUR}} \text{ pour } K_2 = 0. \quad (5.7)$$

Les isothermes d'adsorption expérimentales de la Fig. V.9.b ont été adaptées à ces deux équations, les constantes de complexation K_1 et K_2 étant des paramètres ajustables et la valeur n_{max} fixée à celle de la densité surfacique β CD ($0,62 \text{ nm}^{-2}$ et $0,77 \text{ nm}^{-2}$ respectivement pour $\theta = 3,4 \text{ \%mol}$ et $4,7 \text{ \%mol}$). La différence entre les prédictions de ces équations est minime (lignes pleines pour l'Eq. (5.7) et lignes pointillées pour l'Eq. (5.6) dans la Fig. V.9.b) indiquant qu'il est malheureusement impossible de distinguer les cas de complexes d'inclusion 1 : 1 unique et de complexes coexistant 1 : 1 et 2 : 1.

Les données et les deux ajustements se regroupent le long d'une seule ligne maîtresse dans les graphiques de Langmuir linéaires (Fig. V.10.b) sans écart visible par rapport au comportement linéaire qui serait attendu de la structure mathématique d'Eq. (5.6). De plus, le modèle ne tient pas compte d'une augmentation possible des sites d'adsorption pour les complexes 2 : 1 avec une taille d'agrégat croissante et prédit donc une augmentation monotone de l'isotherme d'adsorption pour toute stœchiométrie de complexes d'inclusion, en désaccord avec les expériences. Selon l'équilibre de complexation considéré, le rapport molaire des complexes 2 : 1 à 1 : 1, $n_2/n_1 = K_2 n_0 / n_{max}$ diminue progressivement avec l'augmentation de la concentration libre de CUR, C_{CUR} , et disparaît à $K_1 C_{CUR} \gg 1$, comme le montre la Fig. V.10.c.

Ainsi, le modèle prédit que les complexes 1 : 1 sont uniques au plateau d'adsorption avec la densité surfacique de CUR adsorbée approchant la densité surfacique n_{max} des groupes β CD disponibles à la surface de NOFs, ou $n_{CUR}/n_{max} \rightarrow 1$, comme illustré sur la Fig. V.10.a. Comme déjà mentionnée, cette prédiction n'est probablement pas appropriée pour le système actuel avec la disponibilité des 2 sites de complexation β CD situés sur des nanoparticules voisines augmentant avec la taille de l'agrégat.

En résumé, l'ensemble des mesures de fluorescence et de DLS (Figs. V.8 - V.10) ne permet pas de prouver explicitement l'agrégation primaire des NOFs par la formation de complexes d'inclusion β CD : CUR = 2 : 1. Cependant, ces résultats indiquent clairement une connexion entre l'adsorption de CUR aux NOFs et leur agrégation primaire à travers une cinétique similaire et une certaine similitude des

états d'équilibre : une concentration plus élevée de CUR implique des agrégats plus grands, et cela est probablement à l'origine d'une légère diminution de la quantité de CUR adsorbées (cf. pentes légèrement négatives des isothermes d'adsorption dans Fig. V.9.b). Les deux processus devraient être régis par le principe de minimum d'énergie, grâce à une combinaison optimale de la taille de l'agrégat (affectant les énergies de surface et d'interaction entre particules), de la quantité de CUR liée et de la stœchiométrie des complexes d'inclusion β CD : CUR (impliquant des changements d'entropie et des énergies d'adsorption). Le modèle d'adsorption doit être reformulé sur une base de mécanique statistique pour donner une image réaliste de la liaison de CUR à la surface de NOFs et pour capturer les formes non-monotones possibles des isothermes.

V.3 AGRÉGATION SECONDAIRE

Pour les expériences d'agrégation secondaire (induite par le champ magnétique), des mélanges FF- β CD-CUR ont été préparés à une concentration molaire CUR souhaitée $0 \leq C_{CUR,0} \leq 9,34 \times 10^{-4}$ mol/L, à deux degrés θ de fonctionnalisation par β CD et à une concentration massique des NOFs fixe, $c_w = 8$ g/L, correspondant à la fraction volumique des nanoparticules $\varphi = 0,16$ %vol. Une heure après la préparation (le temps suffisant pour obtenir une taille stable des agrégats primaires, Fig. V.7.b), la suspension a été injectée dans le canal microfluidique et un champ magnétique d'une intensité $H = 13,5$ kA/m a été appliqué, comme détaillé en Sec. III.5.1. Immédiatement après l'application du champ magnétique, des agrégats en forme d'aiguille de la taille de l'ordre de plusieurs microns composés d'un grand nombre d'agrégats primaires se sont formés et ont grandi au cours du temps le long de la direction du champ magnétique, comme le montrent les images de la Fig. V.11.

Comme dans l'étude précédente (Sec. IV.4.2, Fig. IV.13), des artefacts statiques micrométriques sont observés dans les clichés correspondant à des particules de poussière entrées dans le canal microfluidique. Le lavage du canal ne permet pas l'élimination complète de ces particules. Cependant, nous n'avons jamais observé

d'effet de ces particules sur la formation d'agrégats induits par le champ. De plus, la reproductibilité des expériences est confirmée pour différentes quantités de particules de poussière déposées.

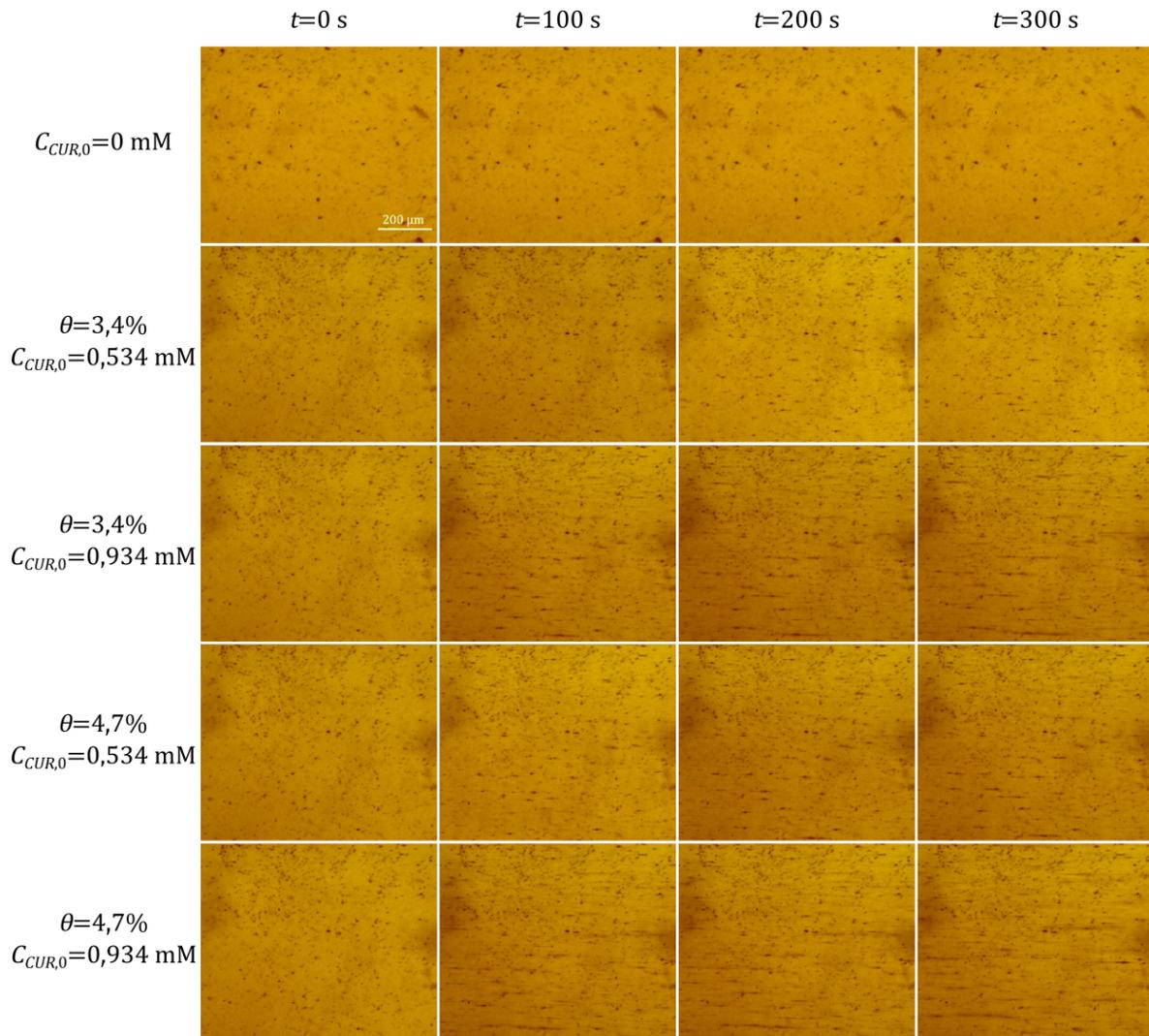


Figure V.11

Clichés d'échantillons montrant l'agrégation secondaire induite par le champ magnétique à $H= 13,5$ kA/m et les temps (écoulés à partir de mise en place du champ magnétique) $t= 0, 100, 200$ et 300 s. En l'absence de CUR (première rangée), l'aspect macroscopique de l'échantillon est resté le même qu'avant, pendant et après l'application du champ magnétique, ce qui nous a amené à supposer l'absence d'agrégation induite par le champ à $C_{CUR,0} = 0$.

Il est remarquable qu'en l'absence de CUR, aucune agrégation induite par le champ distinguable n'est observée (1^{ère} rangée de la Fig. V.11). Pour tous les autres échantillons contenant de la CUR, l'agrégation induite par le champ est évidente et la taille des agrégats secondaires augmente progressivement avec le

temps avant d'atteindre une taille d'équilibre à $t > 300$ s. Il convient de noter que la coalescence des agrégats voisins n'est pas observée, ce qui implique que leur croissance correspond à la diffusion et à la magnétophorèse des agrégats primaires vers les agrégats secondaires, comme indiqué en détail dans EZZAIER et al. (2017).

Lorsque le champ magnétique a été coupé, les agrégats secondaires n'ont pas disparu. Cela pourrait être un autre signe du pontage des NOFs par la CUR suite à la formation de complexes d'inclusion 2 : 1 avec β CD sur la surface des NOFs. Une telle situation rappelle les analyses immunologiques d'agglutination, dans lesquelles le champ magnétique appliqué induit une agrégation irréversible de microbilles magnétiques recouvertes d'anticorps polyclonaux en les faisant ponter par des antigènes présents dans la solution [GIJS et al. (2010); DAYNÈS et al. (2015)].

On pourrait s'attendre à ce que, dans une application pratique de délivrance contrôlée de médicaments, les NOFs chargées de CUR libèrent spontanément la CUR des cavités β CD dans le milieu exempt de CUR une fois arrivées au tissu ciblé, comme suggéré par STELLA et al. (1999). Il est donc possible que les agrégats secondaires de NOFs restant après la coupure du champ soient dissociés lorsque les particules ne seront plus pontées par des molécules CUR après la libération du CUR dans la zone ciblée. Une étude détaillée de la libération de CUR est nécessaire à cet égard.

Pour quantifier l'agrégation secondaire, à l'aide des clichés de la Fig. V.11, nous avons mesuré la distribution des longueurs des agrégats à différents moments écoulés à partir de l'application du champ magnétique. Ces distributions sont montrées à la Fig. V.12 pour un cas particulier de $C_{CUR,0} = 9,34 \times 10^{-4}$ mol/L et $\theta = 4,7$ %mol. Les distributions présentent une tendance générale à s'étaler avec le temps, tandis que le pic de distribution se déplace vers des longueurs plus grandes. L'évolution de la longueur moyenne L des agrégats secondaires avec le temps est illustrée dans la Fig. V.13 pour différentes valeurs de $C_{CUR,0}$ et θ . Dans tous les cas, la longueur moyenne des agrégats augmente avec le temps et atteint un plateau à $t > 300$ s. Qualitativement, la Fig. V.13 reflète correctement toutes les tendances montrées sur les clichés de la Fig. V.11 : augmentation progressive de la taille des

agrégats avec le temps; la petite différence entre les échantillons à $\theta = 3,4$ %mol et 4,7 %mol à une concentration fixe $C_{CUR,0}$ de CUR et la forte différence entre les échantillons à $C_{CUR,0} = 0,534$ mM et 0,934 mM au degré de fonctionnalisation θ fixe.

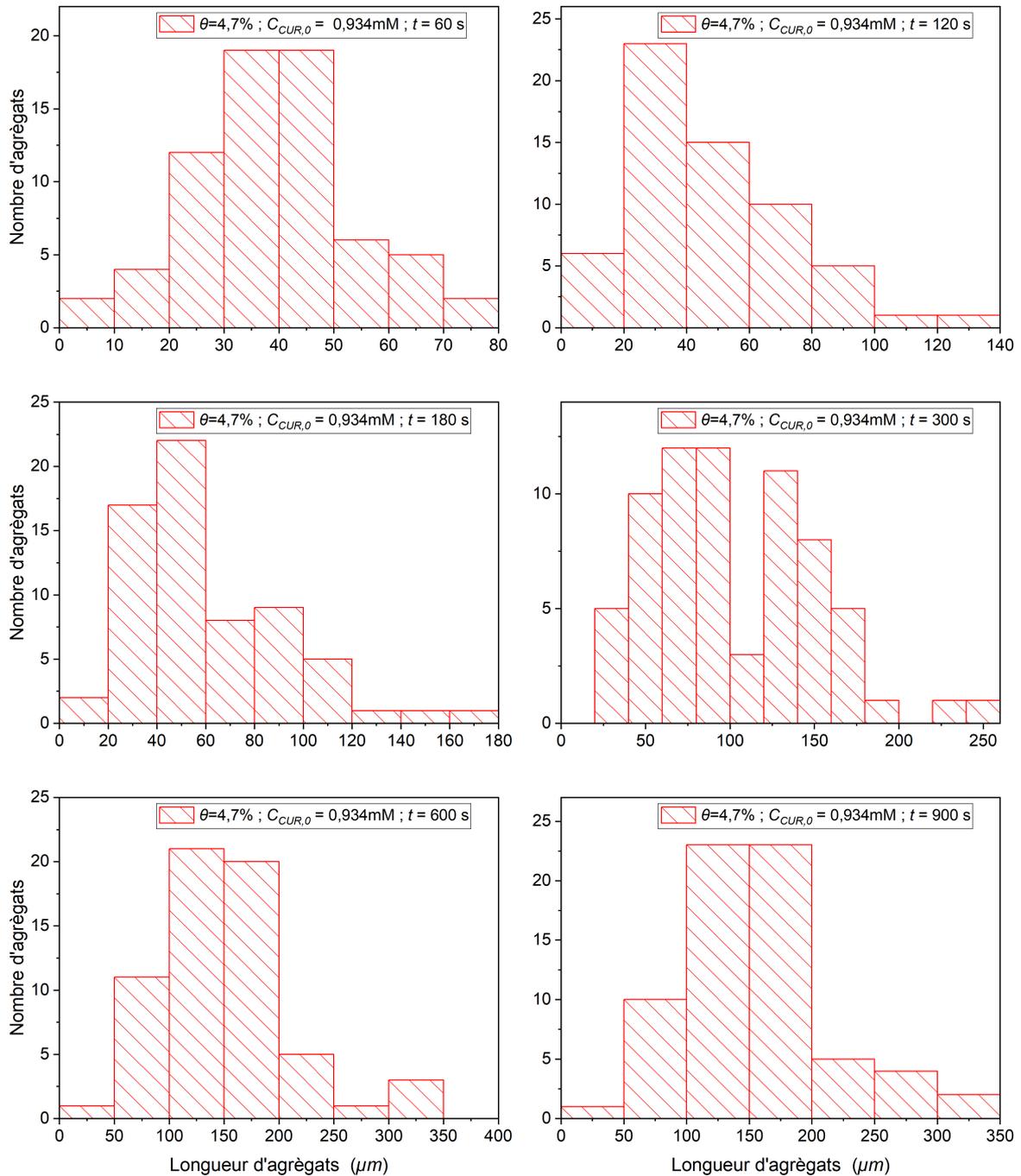


Figure V.12

Histogrammes de la distribution de longueur des agrégats secondaires (induits par le champ magnétique) à différents temps écoulés t , à la concentration massique des NOFs $c_w = 8$ g/L, à la concentration molaire de CUR ajouté, $C_{CUR,0} = 9,34 \times 10^{-4}$ mol/L, et au degré de fonctionnalisation en βCD $\theta = 4,7$ %mol.

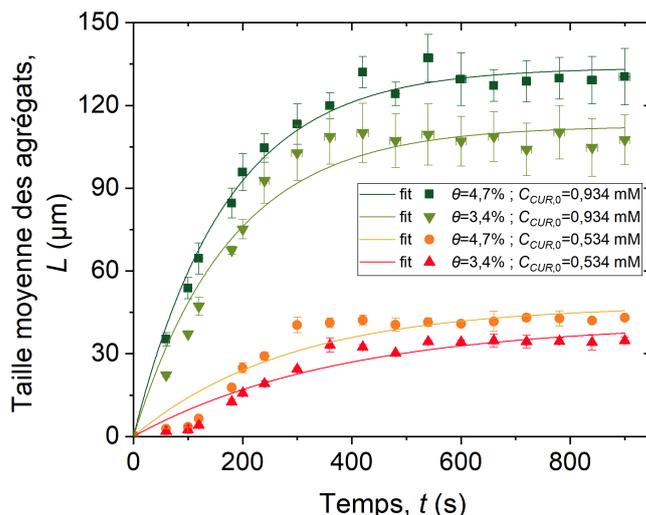


Figure V.13

Longueur moyenne des agrégats induits par le champ en fonction du temps (écoulé à partir du moment de l'application du champ magnétique) pour les échantillons FF- β CD-CUR à différents degrés de fonctionnalisation θ et différentes concentrations de CUR, $C_{CUR,0}$, et pour le champ magnétique fixe $H = 13,5$ kA/m.

Pour la comparaison quantitative entre différentes courbes, nous ajustons chaque courbe par l'Eq. (4.10) que nous avons établie théoriquement à l'aide d'un modèle de cinétique d'agrégation proposé en Sec. IV.4.3. Les deux paramètres ajustables, la longueur moyenne au plateau (à temps longs), L_{max} , et le temps caractéristique τ_a d'agrégation sous champs sont énumérés dans le Tableau V.3. Le temps caractéristique se situe entre 169 et 377 s pour tous les échantillons et est jugé assez rapide pour l'application de délivrance contrôlée du médicament. La longueur maximale L_{max} augmente d'un facteur trois avec une augmentation de la concentration de CUR de $C_{CUR,0} = 5,34 \times 10^{-4}$ mol/L à $9,34 \times 10^{-4}$ mol/L. Cela concorde qualitativement avec l'augmentation linéaire de la taille hydrodynamique des agrégats primaires (Fig. V.9.c) conduisant à des interactions dipolaires magnétiques plus fortes entre eux et, par conséquent, à des agrégats induits par le champ magnétique plus importants.

Cependant, la différence de L_{max} pour deux degrés de fonctionnalisation $\theta = 3,4$ %mol et $4,7$ %mol est moins perceptible, environ 20 %. Ceci est corrélé avec une différence modérée de la taille hydrodynamique des agrégats primaires à $\theta = 3,4$ %mol et $4,7$ %mol (cf. Tableau V.2, Fig. V.9.c), ceci est aussi en accord avec des valeurs proches de la densité surfacique n_{CUR} de CUR adsorbée qui, près

du plateau d'adsorption, sont légèrement inférieures à la densité surfacique de β CD disponible, c'est-à-dire $n_{max} = 0,62 \text{ nm}^{-2}$ et $0,77 \text{ nm}^{-2}$ respectivement pour $\theta = 3,4 \text{ \%mol}$ et $4,7 \text{ \%mol}$. Ces tendances seront importantes pour comprendre l'effet de la concentration de CUR et du degré de fonctionnalisation β CD sur la séparation magnétique des NOFs, qui devrait être fortement améliorée par l'agrégation primaire et secondaire de NOFs.

Tableau V.3

Caractéristiques des agrégats secondaires induits par le champ.

Degré de fonctionnalisation en β CD, θ (%mol)	Concentration molaire de CUR, $C_{CUR,0}$ (mM)	Échelle de temps d'agrégation, τ_a (s)	Longueur moyenne des agrégats (à temps long), L_{max} (μm)
3,4	0,534	377 ± 82	41 ± 4
3,4	0,934	178 ± 17	113 ± 3
4,7	0,534	285 ± 59	48 ± 4
4,7	0,934	169 ± 9	133 ± 2

Il convient de noter que l'agrégation induite par le champ peut parfois être fortement affectée par la taille finie du canal. Cependant, dans nos expériences, la taille des agrégats est toujours beaucoup plus petite que celles du canal, et aucune interaction spécifique avec les parois du canal n'a été observée. De plus, dans des études de l'agrégation induite par le champ en présence du BM, nous avons constaté que la largeur du canal n'influence pas la distribution de taille des agrégats (Sec. IV.4.2). Tous ces arguments permettent d'écarter les effets de confinement dans les conditions expérimentales actuelles.

V.4 SÉPARATION MAGNÉTIQUE

Des mélanges de ferrofluides FF- β CD avec une solution de CUR-éthanol (échantillons de FF- β CD-CUR à $c_w = 8$ g/L et à valeurs différentes de θ et $C_{CUR,0}$) ont été poussés à travers le canal microfluidique équipé d'un micropilier magnétisable en présence d'un champ magnétique externe d'intensité $H = 13,5$ kA/m, comme décrit en détail en Sec. III.5.3. Le débit souhaité était situé dans la plage : $1 \leq Q \leq 5$ μ l/min. La vitesse moyenne de suspension à travers le canal a été évaluée comme $u = Q/A$ où $A = 7,8 \times 10^{-8}$ m² est la section transversale du canal (cf. Sec. III.5.3). Le champ magnétique uniforme externe magnétise le micropilier et crée de forts gradients de champ autour de lui. Pour mieux illustrer la perturbation du champ autour du micropilier, nous avons superposé une image avec des lignes de champ magnétique calculées à l'un des clichés de la Fig. V.14 montrant un micropilier nu. Les agrégats primaires et secondaires sont attirés par le micropilier et sont séparés du liquide suspendant.

À titre de comparaison, la première rangée de clichés de la Fig. V.14 montre le micropilier nu (sans dépôts de nanoparticules) au moment $t = 0$ s, c'est-à-dire en l'absence d'un champ magnétique avec une vitesse d'écoulement constante $u = 3,34 \times 10^{-4}$ m/s. Les deuxième et troisième rangées montrent la capture de nanoparticules par le micropilier au temps $t = 15$ min écoulé à partir du moment de l'application du champ magnétique et à deux vitesses d'écoulement différentes.

Comme le présente l'étude cinétique (Fig. V.11), certaines particules de poussière sont observées au fond du canal mais elles n'interfèrent pas avec le processus de séparation magnétique. Nous constatons que la taille du dépôt de nanoparticules augmente avec le temps en présence du champ magnétique appliqué. Ces dépôts ont une forme longitudinale étendue avec l'orientation du champ magnétique et de l'écoulement. Il existe une asymétrie de la taille de deux dépôts attachés au micropilier. Comme déjà évoqué en Sec. IV.5.1, le dépôt frontal (face à l'écoulement) est considérablement plus grand que le dépôt arrière probablement en raison de forces de traction hydrodynamiques plus fortes à la surface du dépôt arrière érodant les nanoparticules de sa surface, comme suggéré par EZZAIER et al. (2018a).

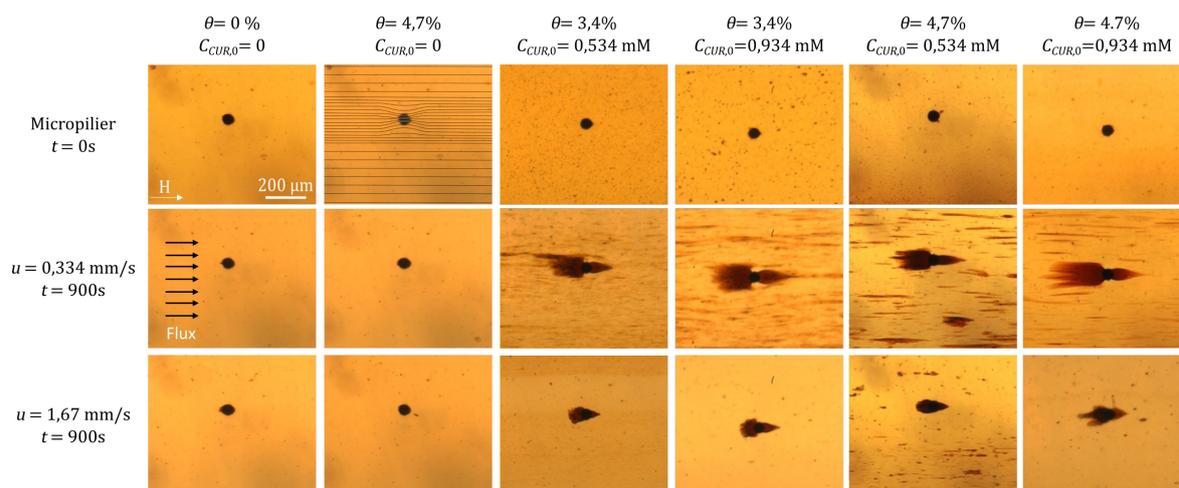


Figure V.14

Clichés de la séparation magnétique d'un mélange FF- β CD-CUR sur un micropilier magnétisable sous l'écoulement à travers un canal microfluidique en présence d'un champ magnétique externe $H = 13,5$ kA/m. La première rangée montre les micropiliers nus à $t = 0$, les deuxième et troisième rangées montrent la capture des NOFs par le micropilier à $u = 0,334$ et $1,67$ mm/s et le temps écoulé $t = 15$ min. La première et la deuxième colonne montrent, respectivement, la séparation magnétique des NOFs nues (ferrofluide FFA à pH = 2,95) et des NOFs recouvertes par β CD, les deux en l'absence de CUR. La flèche nommée « H » dans l'image supérieure gauche indique la direction du champ magnétique homogène externe, tandis que les lignes de champ magnétique autour du micropilier magnétisé sont montrées sur la deuxième image de la 1^{ère} rangée.

Pour la plupart des échantillons contenant de la CUR, nous observons de longs agrégats induits par le champ dans la phase liquide qui s'écoulent autour du micropilier. Ces agrégats sont parallèles au champ magnétique et sont nettement plus grands pour une vitesse d'écoulement plus faible $u = 3,34 \times 10^{-4}$ m/s par rapport à une vitesse plus grande $u = 1,67 \times 10^{-3}$ m/s. Cette différence est essentiellement due au fait que les agrégats de NOFs se déplacent plus longtemps dans le champ magnétique à une vitesse d'écoulement plus faible. Quantitativement, la longueur effective du circuit (y compris le tube de raccordement, Fig III.4.b) exposée au champ magnétique appliqué est de l'ordre de 10 cm, de sorte que le temps de trajet des agrégats primaires dans le champ appliqué $t_{tr} = V_t/Q$ [Eq. (4.14)] est d'environ 1200 s pour $u = 3,34 \times 10^{-4}$ m/s et 240 s pour $u = 1,67 \times 10^{-3}$ m/s, où V_t est le volume effectif du circuit exposé au champ magnétique. Selon l'étude cinétique de Sec. V.3, le temps de trajet est comparable à l'échelle de temps de l'agrégation secondaire ($\tau_a \sim 300$ s). Nous devons cependant garder à l'esprit que l'échelle de temps de l'agrégation secondaire sous écoulement pourrait être différente de celle au repos (étudié dans la Sec. V.3). Cependant, dans la plage de paramètres similaire à celle de l'étude précédente (Sec. IV.5), nous sommes encore dans le cas de faible

nombre de Péclet [Eq. (4.15)], ce qui réduit l'importance d'éventuelle agrégation induite par cisaillement. En tout état de cause, la présence de ces agrégats induits par le champ augmente l'efficacité de capture des NOFs par le micropilier et donc la taille des dépôts de NOFs qui l'entourent, comme le montre la comparaison des 2^{ème} et 3^{ème} rangées de la Fig. V.14.

Pour quantifier le processus de séparation magnétique, nous mesurons la surface relative du dépôt $s(t)$ (définie en Sec. III.5.3, Eq. (3.15)) à différents temps écoulés t . Nous traçons sur la Fig. V.15 les dépendances expérimentales $s(t)$ pour différentes valeurs de u et θ et différentes concentrations de CUR ajouté $C_{CUR,0}$. Nous avons ajusté ces courbes par l'Eq. (4.11) décrivant la cinétique globale de la croissance des dépôts autour d'un micropilier, comme décrit en Sec. IV.5.2, avec les deux paramètres ajustables suivants : s_{max} la surface relative maximale de dépôt, qui caractérise la capacité de rétention maximale du système de filtration, et τ_s le temps caractéristique de la séparation magnétique. Les valeurs de s_{max} et τ_s sont résumées dans le Tableau V.4.

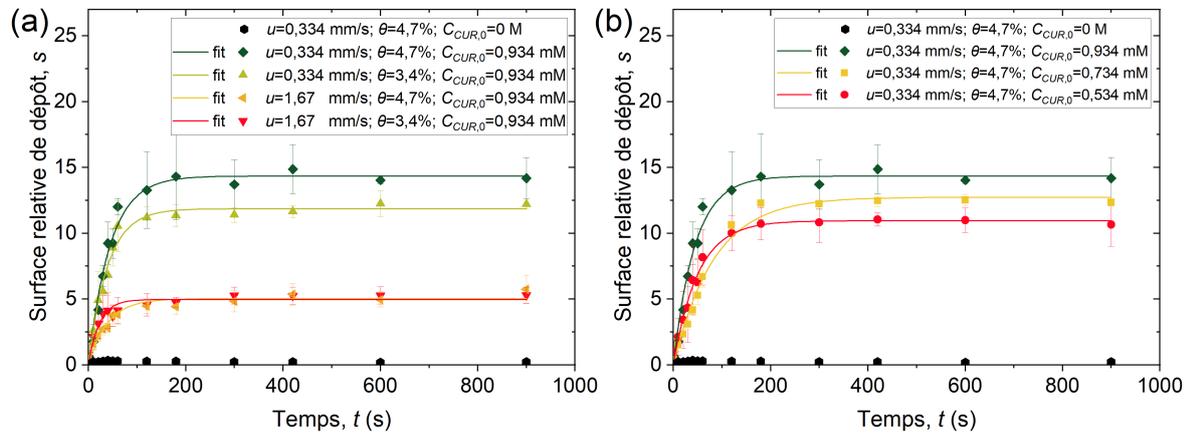


Figure V.15

La surface relative de dépôt en fonction du temps écoulé. Les figures (a) et (b) montrent des comparaisons pour différentes valeurs de la concentration de CUR ajouté $C_{CUR,0}$, du degré de fonctionnalisation θ et des vitesses d'écoulement u .

Tableau V.4

Caractéristiques de séparation magnétique des NOFs recouvertes par β CD sur un micropilier magnétisé en présence de CUR.

θ (%mol)	Vitesse d'écoulement u (mm/s)	Concentration molaire de CUR $C_{CUR,0}$ (mM)	Échelle de temps de séparation magnétique τ_s (s)	Surface relative maximale de dépôt s_m
3,4	0,334	0,534	$78,8 \pm 5,9$	$7,77 \pm 0,18$
	1,67	0,534	$22,8 \pm 2,0$	$3,10 \pm 0,01$
	0,334	0,734	$59,7 \pm 3,5$	$8,32 \pm 0,15$
	1,67	0,734	$17,4 \pm 3,2$	$2,62 \pm 0,10$
	0,334	0,934	$39,3 \pm 2,7$	$11,85 \pm 0,24$
	1,67	0,934	$22,3 \pm 3,0$	$4,96 \pm 0,16$
4,7	0,334	0,534	$50,5 \pm 2,8$	$10,94 \pm 0,18$
	1,67	0,534	$26,4 \pm 3,1$	$2,67 \pm 0,08$
	0,334	0,734	$83,5 \pm 5,8$	$12,73 \pm 0,28$
	1,67	0,734	$42,5 \pm 4,3$	$4,84 \pm 0,14$
	0,334	0,934	$44,5 \pm 3,3$	$14,34 \pm 0,31$
	1,67	0,934	$39,3 \pm 4,4$	$5,02 \pm 0,16$

Tout d'abord, on ne trouve que de très petits dépôts de nanoparticules autour du micropilier en l'absence de CUR ajoutée ($s_{max} \approx 0,3$) en accord avec les clichés montrant une capture négligeable de NOFs nues (ferrofluide FFA à pH = 2,95, cf. 1^{ère} colonne de la Fig. V.14) et des NOFs recouvertes de β CD (2^{ème} colonne de la Fig. V.14). La faible capture des nanoparticules à partir de ces échantillons relativement stables est corrélée avec l'absence d'agrégation induite par le champ en l'absence de CUR (1^{ère} rangée sur la Fig. V.11). Cela indique également que les interactions non-magnétiques entre NOFs et le micropilier sont plutôt faibles. D'autre part, il y a des dépôts relativement importants en présence de CUR ($s_{max} \approx 4 - 15$) qui apparaissent grâce à l'attraction relativement forte des agrégats de NOFs vers le micropilier magnétisé. La courbe expérimentale $s(t)$ en absence CUR est représentée par des cercles noirs sur les Figs. V.15.a et V.15.b. Deuxièmement, comme nous l'avons déjà mentionné, l'augmentation de la vitesse d'écoulement provoque une diminution de la taille du dépôt. Le temps caractéristique τ_s de la séparation magnétique diminue à peu près en proportion inverse avec la vitesse d'écoulement

u , selon la prédictions théoriques d'EZZAIER et al. (2018a).

Concentrons-nous maintenant sur l'effet du degré θ de fonctionnalisation de la β CD et de la concentration molaire en CUR $C_{CUR,0}$ sur les paramètres de séparation magnétique s_{max} et τ_s . Comme l'illustrent les Figs. V.15.a et V.15.b ainsi que le Tableau V.4, le degré de fonctionnalisation θ et la concentration de CUR augmentent généralement la taille maximale du dépôt. Cette augmentation est substantielle lorsque l'on compare les échantillons exempts de CUR avec ceux de la concentration minimale de CUR utilisée dans nos expériences (s_{max} augmente de $\approx 0,3$ à $C_{CUR,0} = 0$ à ≈ 10 à $C_{CUR,0} = 5,34 \times 10^{-4}$ mol/L). Cependant, cette augmentation est assez faible au-dessus de $C_{CUR,0} = 5,34 \times 10^{-4}$ mol/L (gain de 27 % entre $5,34 \times 10^{-4}$ mol/L et $9,34 \times 10^{-4}$ mol/L). L'effet du degré de fonctionnalisation est également modéré (amélioration maximale de 22 % dans la gamme $\theta = 3,4 - 4,7$ %mol). Un effet étonnamment faible des deux paramètres sur la taille d'équilibre des dépôts peut être expliqué comme suit. Selon MAGNET et al. (2014), la taille du dépôt est définie par l'équilibre des flux magnétophorétiques et hydrodynamiques des agrégats secondaires à proximité de la surface du dépôt. Le rapport entre ces flux ne dépend que logarithmiquement de la longueur moyenne des agrégats [EZZAIER et al. (2017)] conduisant probablement à une faible dépendance de la taille du dépôt à l'état d'équilibre sur τ_s et $C_{CUR,0}$ même à des tailles assez différentes des agrégats primaires et secondaires pour des échantillons différents. L'effet de θ et $C_{CUR,0}$ sur le temps caractéristique τ_s de la séparation magnétique est moins clair mais globalement ce temps rentre dans l'intervalle $\tau_s \sim 20 - 80$ s pour la gamme considérée de paramètres expérimentaux, et il est comparable à l'échelle de temps de l'agrégation induite par le champ ($\tau_a \sim 160 - 300$ s). Ces deux échelles de temps semblent convenir à l'application des NOFs à la délivrance contrôlée de médicaments.

V.5 CONCLUSION

Ce chapitre est consacré à l'étude de l'effet de l'adsorption de la curcumine (CUR) aux nanoparticules d'oxyde de fer (NOFs) recouvertes de β -cyclodextrine (β CD) sur l'agrégation primaire (induite par l'adsorption) et secondaire (induite par le champ) des NOFs, ainsi que sur la séparation magnétique des NOFs sous écoulement à travers un canal microfluidique muni d'un micropilier magnétisable. À cet effet, nous avons synthétisé un polymère constitué de nombreuses unités β CD greffées sur une longue chaîne ($M_w = 15$ kg/mol) du polyacrylate de sodium (PAA) à travers des ligands de propargylamine (cf. Sec. III.2.2), et puis ancré le polymère PAA- β CD à la surface des NOFs à l'aide d'un protocole de précipitation-redispersion. Les polymères PAA- β CD avec deux degrés de fonctionnalisation de β CD, $\theta = 3,4 \pm 0,2$ %mol et $4,7 \pm 0,3$ %mol ont été préparés et, lorsqu'ils ont été adsorbés à la surface de NOFs, cela a donné deux densités surfaciques de β CD, $n_{\beta CD} = 0,62 \pm 0,06$ nm⁻² et $0,77 \pm 0,08$ nm⁻², comme évaluées par titrage conductimétrique et ATG. Dans toutes les expériences, des solutions aqueuses des NOFs recouvertes de β CD (échantillons FF- β CD) ont été mélangées avec des solutions CUR/éthanol respectant la limite de solubilité de la CUR dans les mélanges finaux FF- β CD-CUR. Bien sûr, ces mélanges contenant de l'éthanol ne sont pas destinés à imiter les systèmes réels de délivrance contrôlée de médicaments. Au contraire, ils sont chimiquement simples et sont conçus pour comprendre la connexion entre les comportements physico-chimiques et magnétiques. Les principaux résultats de cette étude peuvent être résumés comme suit :

(1) L'ajout de CUR aux ferrofluides FF- β CD conduit à la liaison (adsorption) de CUR sur la surface des NOFs avec la densité surfacique maximale de CUR adsorbée proche de la densité surfacique ($n_{\beta CD} \approx 0,62$ nm⁻² ou $0,77$ nm⁻²) de β CD disponible à la surface de chaque nanoparticule. Les isothermes d'adsorption accessibles par des mesures de fluorescence montrent une certaine similitude avec le modèle monocouche de Langmuir, à l'exception d'une légère pente négative à forte concentration de CUR au lieu d'un plateau d'adsorption. L'adsorption devrait être régie par des interactions hydrophobes « hôte-invité » entre la CUR dissoute et la β CD immobilisée sur la surface de NOFs par la formation de complexes d'inclusion

β CD : CUR = 1 : 1 et éventuellement 2 : 1 (Fig. II.6.c). Les isothermes expérimentales sont ajustées par le modèle de complexation, mais les intervalles de confiance des paramètres ajustables sont si larges qu'il est impossible de discerner entre les stœchiométries 1 : 1 et 2 : 1.

(2) L'adsorption de CUR sur les NOFs revêtues de β CD conduit à une agrégation primaire de nanoparticules, illustrée par une augmentation linéaire de la taille hydrodynamique d_H avec la concentration de CUR ajoutée, cf. Fig. V.9.d. L'agrégation primaire est supposée être causée par la formation de complexes d'inclusion β CD : CUR = 2 : 1 reliant les NOFs voisines (Fig. II.6.c). Même si nous n'avons pas été en mesure de prouver explicitement la formation de complexes d'inclusion 2 : 1, de nombreux facteurs soutiennent cette hypothèse clé. Tout d'abord, il existe une forte corrélation entre l'adsorption de CUR et l'agrégation primaire de NOFs recouvertes de β CD, partageant une cinétique similaire (à une échelle de temps $\approx 20 - 30$ min). Deuxièmement, une pente négative finale des isothermes d'adsorption pourrait être liée à un nombre croissant de complexes d'inclusion 2 : 1 par agrégat, entraînant une augmentation de la taille de l'agrégat. Troisièmement, aucune adsorption de CUR sur les NOFs nues et aucun changement de la taille hydrodynamique des mélanges NOFs nues/CUR n'ont été observés. Enfin, les agrégats induits par le champ magnétique ne disparaissent pas après avoir coupé le champ, probablement parce que les interactions magnétiques dipolaires entre nanoparticules favorisent le pontage de nanoparticules voisines qui restent liées les unes aux autres grâce au pontage par la curcumine lorsque le champ est supprimé.

(3) L'augmentation de la taille d_H des agrégats primaires avec une concentration croissante de CUR facilite la formation des agrégats secondaires en forme d'aiguille sous champ magnétique externe et leur séparation du fluide suspendant sur un micropilier magnétisé. En effet, l'énergie U_d d'interaction dipolaire magnétique entre les agrégats primaires est proportionnelle au cube de leur taille linéaire, d_H . La taille des agrégats secondaires et des dépôts de NOFs autour du micropilier suit une cinétique similaire avec des échelles de temps comparables, $\tau_a = 170 - 380$ s pour l'agrégation induite par le champ et $\tau_s = 20 - 80$ s pour la séparation magnétique. La taille maximale des agrégats secondaires (L_{max}) et

des dépôts de NOFs (s_{max}) sont fonctions croissantes de la concentration de CUR ajoutée $C_{CUR,0}$ et, dans une moindre mesure, du degré θ de fonctionnalisation par β CD. La relation de cause à effet entre ces paramètres de contrôle ($C_{CUR,0}$ et θ) et l'efficacité de l'agrégation induite par le champ ou de la séparation magnétique peut être schématisée comme suit :

$$\begin{pmatrix} C_{CUR,0} \uparrow \\ \theta \uparrow \end{pmatrix} \rightarrow d_H \uparrow \rightarrow U_d \uparrow \rightarrow \begin{pmatrix} L_{max} \uparrow \\ s_{max} \uparrow \end{pmatrix} \quad (5.8)$$

où le symbole \uparrow à droite de chaque grandeur physique représente une augmentation de la quantité donnée. Notons une certaine similitude avec la relation de cause à effet établie dans les conclusions du Chapitre IV [Eq. (4.21)].

D'un point de vue pratique, nous apprenons que l'agrégation induite par le champ et la séparation magnétique de NOFs revêtues de β CD sont des processus relativement rapides (avec l'échelle de temps la plus longue ≈ 6 min) compatibles avec les applications *in vivo* de délivrance contrôlée de médicaments. La libération de CUR à partir de NOFs recouvertes de β CD pourrait en principe être réalisée par dilution naturelle des NOFs dans un milieu physiologique cible initialement exempt de CUR, comme le suggèrent STELLA et al. (1999). En effet, les isothermes d'adsorption de CUR sur la Fig. V.9.b suggèrent un équilibre réversible entre la CUR liée et la CUR libre (non liée) de sorte que la diminution de la concentration de CUR libre dans le milieu devrait favoriser la libération de CUR par les cavités de β CD.

Chapitre VI

CAPTURE D'ANTIGÈNES À
LA SURFACE DES
NANOPARTICULES
RECOUVERTES PAR DES
ANTICORPS : ÉTUDE
PRÉLIMINAIRE

VI

CAPTURE DES ANTIGÈNES À LA SURFACE DES NANOPARTICULES RECOUVERTES PAR ANTICORPS : ÉTUDE PRÉLIMINAIRE

VI.1	Caractérisation des NOFs/ferrofluides	174
VI.1.1	NOFs fonctionnalisées vs NOFs « nues »	174
VI.1.2	Ferrofluides FF-PEG-AC vs FFA	179
VI.2	Agrégation primaire en présence des antigènes	181
VI.3	Agrégation secondaire dans un champ magnétique permanent et tournant	186
VI.3.1	Résultats d'observation en champ permanent	186
VI.3.2	Résultats d'observation en champ tournant	189
VI.3.3	Modèle de la cinétique d'agrégation en champ tournant et temps caractéristique.	193
VI.4	Séparation magnétique	194
VI.5	Conclusion	199

Dans ce chapitre nous présentons une étude très préliminaire de la capture d'un antigène (AG) « influenza hémagglutinine (HA) » par des NOFs décorées des anticorps (ACs) monoclonaux HA-Tag ayant une affinité avec des AGs ciblés. Nous rapportons d'abord les résultats de caractérisations physico-chimiques de NOFs fonctionnalisées avec des ACs (Sec. VI.1), puis nous décrivons les phénomènes de l'agrégation primaire apparaissant en présence des ACs (Sec. VI.2) et de l'agrégation secondaire induite par le champ magnétique permanent ou tournant (Sec. VI.3) avant d'aboutir à la séparation magnéto-microfluidique (Sec. VI.4). Les conclusions préliminaires sont résumées dans la Sec. VI.5.

VI.1 CARACTÉRISATION DES NOFS / FERROFLUIDES

VI.1.1 NOFS FONCTIONNALISÉES VS NOFS « NUES »

La couche de polymère PAA-PEG-AC à la surface des particules n'est pas visible sur les images MET en raison du faible contraste optique (par rapport au faisceau d'électrons) du polymère et d'une résolution spatiale insuffisante. Les noyaux d'oxyde métallique de NOFs nues et revêtues ont la même forme et le même diamètre moyen de $d \approx 10$ nm, de sorte que l'adsorption du polymère réalisé après la synthèse de nanoparticules ne modifie pas la morphologie et la taille des particules. Les figures ne sont pas présentées car semblables en tous points avec Figs. IV.1 et V.1 pour les NOFs citratées ou avec de la β CD greffée.

Avant de caractériser les ferrofluides préparés, il importe de chercher à caractériser les polymères utilisés pour fonctionnaliser les particules. Pour cela une RMN a été réalisée (RMN dans D₂O). Le spectre RMN obtenu est présenté en Fig. VI.1. Le polymère ayant été dialysé à la suite de sa synthèse, les signaux observés à 3,2 et 3,7 ppm devraient correspondre aux PEGs greffés sur le PAA (1,6 ppm et 2,3). Cette RMN confirme donc bien le couplage attendu. Toutefois, l'intégration des signaux respectifs des chaînes PEG et PAA indique clairement

un taux de couplage faible au regard du taux de greffage attendu (environ 0,2 % au lieu de 5 %). Bien que ce résultat préliminaire permette de poursuivre notre étude, il implique deux conséquences majeures. La première est que le taux de greffage des PEGs à la surface des particules devra être réévalué par une approche complémentaire afin de correctement interpréter les résultats à venir. La seconde est que la méthode de fonctionnalisation devra être optimisée afin d'obtenir, si possible, des résultats plus proches des taux de greffage attendus.

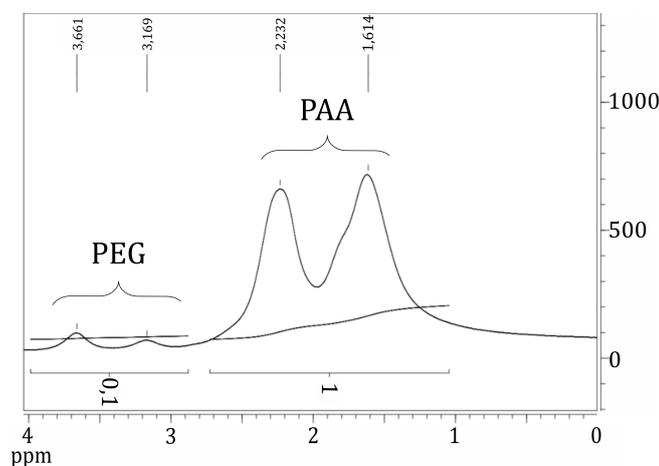


Figure VI.1
Spectres ^1H de résonance magnétique nucléaire (RMN) du polymère PAA-PEG à un degré de fonctionnalisation théorique $\theta_{th-PEG} = 5\% \text{mol}$.

Les courbes d'aimantation des poudres sèches de NOFs (échantillons FFA et FF-PEG-AC) (Fig. VI.2) ont permis de déterminer l'aimantation de saturation des noyaux d'oxyde métallique de NOFs recouverts d'ACs, M_S , ainsi que leur diamètre moyen pondéré en volume, $d_{M,V}$. Des valeurs de $M_S = 350 \pm 20 \text{ kA/m}$ (correspondant à $70 \pm 4 \text{ emu/g}$) et $d_{M,V} \approx 8,0 \text{ nm}$ avec la largeur de distribution log-normal $\sigma_M \approx 0,4$ [Eq. (3.2a)] sont obtenues pour les NOFs revêtues d'AC. On rappelle que les NOFs sont les mêmes que pour le Chapitre V (synthétisées par nos soins). Le diamètre moyen pondéré en nombre $d_{M,N} \approx 7,5 \text{ nm}$ reste légèrement inférieur à $d_{M,V}$. La valeur de M_S est légèrement inférieure à l'aimantation de saturation de la maghémite ($\approx 380 \text{ kA/m}$ ou $\approx 76 \text{ emu/g}$) probablement à cause d'un effet de spin canting mais on constate sur la Fig. VI.2 qu'il n'existe pas une différence significative entre les propriétés magnétiques des échantillons NOFs nues

et recouvertes par PAA-PEG-AC. La différence rentre dans la marge des erreurs liées à la quantification de la fraction massique φ_w d'oxyde de fer dans la poudre sèche de NOFs recouvertes de polymère. La valeur $d_{M,N} \approx d_{M,V}$ est en accord semi-quantitatif avec la taille moyenne déterminée par MET $d \approx 10$ nm.

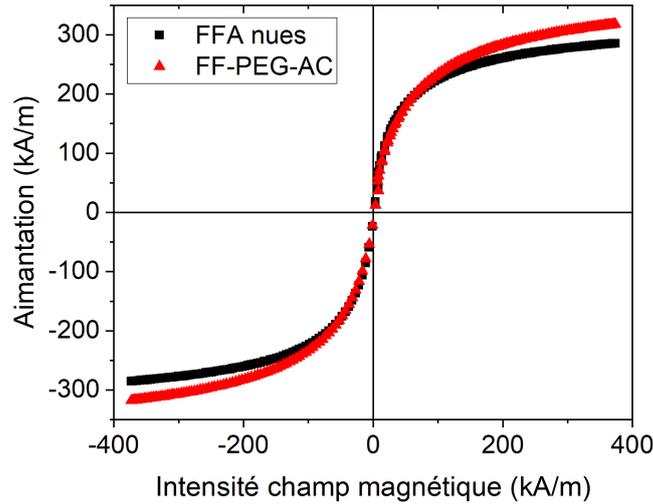


Figure VI.2

Courbe d'aimantation de la poudre sèche des NOFs nues et des NOFs revêtues de PEG-AC au degré de fonctionnalisation $\theta_{th} = 5$ %mol. L'axe des ordonnées correspond au moment magnétique par unité de volume (M_{NOF} , en kA/m) des noyaux d'oxyde métallique des NOFs obtenu grâce au moment magnétique par unité de masse (Σ_{pow} en emu/g) de la poudre de nanoparticules séchées (avec le polymère PAA-PEG-AC adsorbé et éventuellement de l'eau résiduelle). Σ_{pow} a été directement mesuré dans des expériences, et M_{NOF} a ensuite été calculé comme : $M_{NOF} = \Sigma_{pow} \cdot (\rho_{Fe_2O_3} / \varphi_w)$ où, $\rho_{Fe_2O_3} \approx 5$ g/cm³ est la densité d'oxyde de fer et, φ_w est la fraction massique de cœurs d'oxyde de fer dans la poudre de nanoparticules séchées (en g par g de poudre), déterminé par l'ICP-AES.

L'analyse thermogravimétrique (ATG) a été utilisée pour déterminer le rapport massique X_p du polymère PAA-PEG par rapport à la masse des noyaux d'oxyde métallique des NOFs. La fraction massique φ_w des NOFs (en g NOF/g d'échantillon séché) a été déterminée comme dans la Sec. V.1.1. Une masse initiale M_0 de l'échantillon séché a ensuite été placée dans l'ATG et, selon le protocole décrit dans la Sec. III.3.3, la perte de matière organique a été identifiée comme la différence de masse, ΔM , entre les plateaux des courbes noire et rouge sur la Fig. VI.3. La quantité désirée X_p a finalement été calculée comme $X_p = \Delta M / (M_0 \varphi_w)$ en g de polymère par g de NOF.

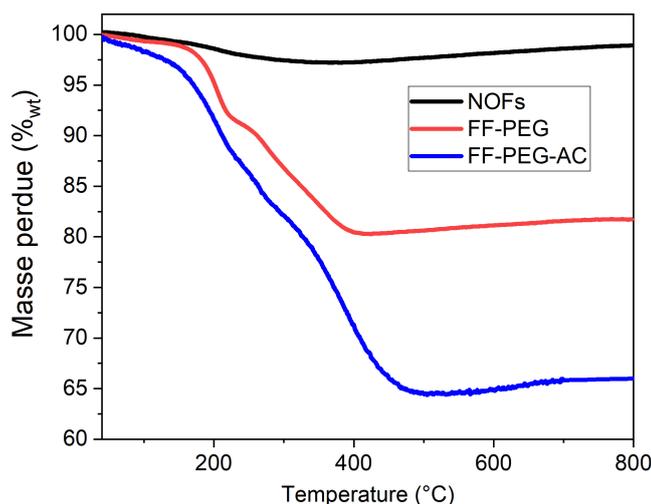


Figure VI.3
Analyse thermogravimétrique (ATG) des ferrofluides FFA, FF-PEG et FF-PEG-AC

Le rapport massique de la masse du polymère PAA-PEG et du PAA-PEG-AC à la masse du noyau d'oxyde métallique des NOFs sont respectivement : $X_p = 0,22 \pm 0,05$ g/g et $X_{p-AC} = 0,50 \pm 0,10$ g/g, tel qu'évalué par l'ATG. La différence de ces deux valeurs nous donne le rapport massique des ACs par rapport à l'oxyde de fer : $X_{AC} = X_{p-AC} - X_p = 0,28 \pm 0,5$ g/g. On rappelle par ailleurs que nous fonctionnalisons les NOFs par deux types de polyéthylène glycol : PEG-Fmoc et PEG-OMe. Le premier a pour but de permettre le greffage de l'ACs (après déprotection), le second joue le rôle d'espaceur nécessaire pour éviter l'encombrement des anticorps à la surface des NOFs.

Cependant, l'ATG ne donne que la somme des quantités de deux PEGs. Pour la suite des évaluations, nous allons nous servir à la fois de la valeur théorique du degré de fonctionnalisation $\theta_{th} = 5$ %mol (c'est-à-dire le rapport entre le nombre de PEG greffés et le nombre de monomères PAA) et de la valeur expérimentale $\theta_{exp} = 0,2$ %mol évaluée par RMN. En utilisant donc ces deux valeurs de θ , nous obtiendrons les valeurs théorique et expérimentale de la densité de chaînes de PEG à la surface de NOFs. Le rapport des masses du PEG et de l'ensemble du polymère PAA-PEG, X_{PEG} , se trouve en utilisant l'Eq. (5.3) en y remplaçant $M_{w,\beta CD}$ par la masse molaire $M_{w,PEG} = 2000$ g/mol de l'unité de PEG et en calculant la masse molaire moyenne d'un segment du PAA-PEG par l'Eq. (5.3) avec $M_{w1} = M_{w,PEG}$ et $M_{w2} = 72$ g/mol la masse molaire du monomère de PAA. En contrepartie, le

rapport des masses des ACs sur l'ensemble de polymère PAA-PEG avec les ACs greffés se trouve comme : $X_{PEG-AC} = X_{AC}/X_{p-AC}$.

Le produit des valeurs X_p et X_{PEG} nous donne le rapport entre la masse de PEG présent sur la surface des NOFs sur la masse du noyau d'oxyde métallique des NOFs : $X = X_p X_{PEG}$. Nous évaluons finalement la densité surfacique des PEGs et des ACs sur la surface des NOFs par l'Eq. (5.4) dans laquelle $M_{w,\beta CD}$ est remplacée par $M_{w,PEG}$ et par $M_{w,AC} = 25000$ g/mol (masse molaire des ACs) et X est remplacé par X_{AC} dans le cas des ACs. Nous obtenons $n_{PEG-th} = 0,33 \pm 0,03$ nm⁻², $n_{PEG-exp} = 0,03 \pm 0,03$ nm⁻² et $n_{AC-th} = 0,03 \pm 0,02$ nm⁻², $n_{AC-exp} = 0,03 \pm 0,02$ nm⁻², avec la valeur théorique de n_{AC} obtenue comme le nombre théorique de brosse de PEG-FMOC par nanomètre carré, i.e. $n_{AC-th} = 0,1 \times n_{PEG-th}$. Toutes ces quantités du bilan de matière sont résumées dans le Tableau VI.1.

Tableau VI.1

Caractérisation des quantités de polymère PAA-PEG et de PAA-PEG-AC sur la surface des NOFs.

PAA-PEG		PAA-PEG-AC	
Rapport massique polymère entier/NOFs X_p (g/g)	Expérience $0,22 \pm 0,05$	Rapport massique PAA-PEG-AC/NOF X_{p-AC} (g/g)	Expérience $0,50 \pm 0,10$
Rapport massique PEG/polymère entier X_{PEG} (g/g)	Théorie $0,58 \pm 0,03$ Expérience $0,05 \pm 0,03$	Rapport massique AC/PAA-PEG-AC X_{PEG-AC} (g/g)	Expérience $0,56 \pm 0,90$
Rapport massique PEG/NOF X (g/g)	Théorie $0,13 \pm 0,01$ Expérience $0,01 \pm 0,01$	Rapport massique AC/NOF X_{AC} (g/g)	Expérience $0,28 \pm 0,05$
Densité surfacique du PEG à la surface des NOFs n_{PEG} (nm ⁻²)	Théorie $0,33 \pm 0,03$ Expérience $0,03 \pm 0,03$	Densité surfacique des AC à la surface des NOFs n_{AC} (nm ⁻²)	Expérience $0,03 \pm 0,02$

Nous pouvons constater un grand écart entre les valeurs théoriques et expérimentales des quantités de PEGs greffés sur la surface de NOFs résultant de la spectroscopie RMN donnant des valeurs faibles de fonctionnalisation. D'autre part le taux de greffage expérimental des anticorps correspond (dans la marge d'erreurs) à la fois au taux de greffage théorique obtenu par le nombre théorique des brosses de PEG-FMOC et au taux de greffage expérimental de l'ensemble du PEG (PEG-OMe avec PEG-FMOC) obtenu au travers des mesures de l'ATG et RMN.

VI.1.2 FERROFLUIDES FF-PEG-AC VS FFA

Les caractéristiques physico-chimiques des ferrofluides issus des différentes étapes de la fonctionnalisation des NOFs nues (échantillon FFA) par les anticorps sont résumées dans le Tableau VI.2. La concentration massique de NOFs dans tous les échantillons est la même et égale à $c_w = 0,184$ g/L la concentration unique utilisée tout au long de ce manuscrit dans les expériences DLS sur la taille hydrodynamique des NOFs. Comme évoqué en Sec. IV.1, la stabilité colloïdale de NOFs nues dans la solution diluée d'acide nitrique est assurée par répulsion électrostatique entre nanoparticules chargées positivement. De même, il a déjà été rapporté en Sec. V.1.2 qu'une fois diluée à $c_w = 0,184$ g/L, le pH de la solution et le potentiel zêta de NOFs deviennent respectivement $\text{pH} \approx 3$ et $\zeta \approx +30$ mV, tandis que la taille hydrodynamique moyenne de NOFs devient $d_H \approx 54$ nm indiquant une légère agrégation.

Tableau VI.2

Caractérisation physico-chimique des ferrofluides dilués en l'absence et en présence d'anticorps et d'antigènes.

	Ferrofluide FFA*	Ferrofluide FF-PEG	Ferrofluide FF-PEG-AC	Ferrofluide FF-PEG-AC en présence d'AGs	Ferrofluide FF-PEG en présence d'AGs
Concentration massique des NOFs c_w , (g/L)	0,184	0,184	0,184	0,184	0,184
pH	2,95	7,32	7,24	7,34	7,29
Conductivité, (mS/cm)	1,19	1,46	1,71	1,15	1,28
Force Ionique, (mmol/L)	15,9	19,5	22,8	15,4	17,1
Longueur de Debye κ^{-1} , (nm)	2,4	2,2	2,0	2,5	2,3
Potentiel Zeta**, (mV)	+29,1	-31,5	-28,3	-26,9	-29,5
Mobilité Electrophorétique μ_e ($10^8 \text{m}^2 \text{s}^{-1} \text{V}^{-1}$)	+1,37	-1,49	-1,34	-1,37	-1,39
Densité surfacique de la charge électrique $ Z_{eff} $, (nm^{-2})	0,079	0,091	0,088	0,071	0,083
Diamètre hydrodynamique (Z-average) d_H , (nm)	53,6	82,5	154	246	104
PDI	0,190	0,154	0,183	0,174	0,123

* Synthétisé par nous-mêmes à la différence de l'échantillon FFA du Chapitre IV fourni par le laboratoire PHENIX.

** La mobilité électrophorétique et le potentiel zêta sont mesurés au pH de l'échantillon fourni à la 3^{ème} rangée (étiquetée « pH ») de ce tableau.

Lors de l'ajout de polymère PAA-PEG suivant le protocole de précipitation/redispersion (Sec. III.2.3), le polymère devrait s'adsorber sur la surface des NOFs par certains de ses groupes carboxyliques et adopter une conformation de surface « loop and train », comme indiqué pour l'adsorption du polymère PAA- β CD sur la surface de l'oxyde de fer (Fig. V.6). En analysant les propriétés électrostatiques et électrocinétiques de ferrofluides différents, nous constatons qu'après le greffage du polymère PAA-PEG sur la surface de NOFs, leurs charges de surface deviennent négatives (potentiel zêta ≈ -30 mV, densité surfacique de la charge effective $|Z_{eff}| \approx 0,07 - 0,09 \text{ nm}^{-2}$, cf. Tableau VI.2). Le couplage des ACs et le rajout des AGs ne changent pas la situation. Notons que cette situation est similaire à celle des échantillons FF- β CD ou FF- β CD-CUR pour lesquelles le greffage du

polymère PAA- β CD rend la surface de NOFs fortement négative (dans le sens de charge électrique).

VI.2 AGRÉGATION PRIMAIRE EN PRÉSENCE DES ANTIGÈNES

La distribution de taille hydrodynamique en intensité lumineuse diffusée des échantillons FFA, FF-PEG, FF-PEG-AC et FF-PEG-AC-AG (ce dernier en présence d'antigènes) est représentée à la Fig. VI.5.a. Dans tous les cas, la distribution de taille est relativement large et correspond à des valeurs d'indice de polydispersité (PDI) relativement importantes, énumérées dans le Tableau VI.2. Nous observons un décalage progressif des courbes de distribution vers les tailles plus élevées lorsque nous rajoutons progressivement les éléments à la surface de NOFs. Il est cependant remarquable que les distributions restent monomodales, c'est-à-dire avec un seul pic observé. Les valeurs de la taille hydrodynamique moyenne « Z-average » sont rapportées dans Tableau VI.2. L'augmentation de la taille hydrodynamique des NOFs recouvertes par le PEG (FF-PEG), $d_H \approx 83$ nm, par rapport aux NOFs nues (FFA, $d_H \approx 54$ nm) indique une certaine agrégation, probablement en raison du pontage de quelques nanoparticules voisines par des chaînes PAA relativement longues ($M_{w,PAA} = 15$ kg/mol) adsorbées à la surface d'au moins deux particules voisines. Cependant cette augmentation n'est pas très significative.

Le couplage des ACs aux groupes amines des chaînes PEG-Fmoc déprotégés induit une agrégation primaire des NOFs plus forte que celle observée pour les ferrofluides FF-PEG, comme en témoigne le faible décalage de la distribution de tailles hydrodynamiques vers les tailles plus élevées. Le diamètre moyen Z-average passe de $d_H = 82$ nm pour FF-PEG à 154 nm pour FF-PEG-AC comme indiqué dans le Tableau VI.2. L'ajout des AGs aux échantillons FF-PEG-AC engendre un décalage encore plus important de la taille moyenne vers une valeur plus élevée $d_H = 246$ nm. Nous pouvons donc affirmer que ce sont ces dernières étapes de couplage des AC-AG aux NOFs qui donnent la contribution la plus importante à l'agrégation primaire. Pour vérifier le comportement au cours du temps nous

avons mesuré la distribution de taille hydrodynamique des échantillons FF-PEG-AC et FF-PEG-AC-AG à $t = 1$ h et 12 h (Fig. VI.5.b). Comme pour la Fig. VI.5.a la distribution de taille est relativement large et correspond à des valeurs d'indice de polydispersité (PDI) relativement importantes, cependant on constate l'apparition d'un deuxième pic pour le temps $t = 12$ heures indiquant une agrégation importante de l'échantillon FF-PEG-AC-AG [Tableau VI.3].

Tableau VI.3

Comparaison des caractéristiques physico-chimiques en fonction du temps de l'échantillon FF-PEG-AC-AG.

	Ferrofluide* FF-PEG-AC-AG $t = 1$ h	Ferrofluide* FF-PEG-AC-AG $t = 12$ h
Concentration massique des NOFs c_w , (g/L)	0,184	0,184
pH	7,34	7,45
Conductivité, (mS/cm)	1,15	1,23
Force Ionique, (mmol/L)	15,4	16,4
Longueur de Debye κ^{-1} , (nm)	2,45	2,37
Zeta Potentiel**, (mV)	-26,9	-18,6
Mobilité Electrophorétique μ_e ($10^8 \text{m}^2 \text{s}^{-1} \text{V}^{-1}$)	-1,37	-0,88
Densité surfacique de la charge électrique $ Z_{eff} $, (nm^{-2})	0,071	0,051
Diamètre hydrodynamique (Z-average) d_H , (nm)	246	364
PDI	0,174	0,280

* Synthétisé par nous-mêmes à la différence de l'échantillon FFA du Chapitre IV fourni par le laboratoire PHENIX

** La mobilité électrophorétique et le potentiel zêta sont mesurés au pH de l'échantillon fourni à la 3^{ème} rangée (étiquetée « pH ») de ce tableau.

Nous observons également un décalage des courbes de distribution vers une taille plus élevée au cours du temps. L'augmentation de la taille hydrodynamique de l'échantillon FF-PEG-AC-AG à $t = 1$ h, $d_H \approx 246$ nm, par rapport à l'échantillon FF-PEG-AC-AG à $t = 12$ h, $d_H \approx 364$ nm indique qu'à la différence des ferrofluides FF-PEG et FF-PEG-AC sans AG, l'agrégation des NOFs en présence d'AG est un processus qui continue au cours du temps. Nous constatons que la croissance des agrégats au cours du temps est accompagnée de la diminution de la valeur absolue de la charge effective des NOFs en présence d'AG. Au bout de 12 h le potentiel zêta diminue de -27 mV à -19 mV et la densité surfacique de charge effective passe de $0,07$ nm $^{-2}$ à $0,05$ nm $^{-2}$ [Tableaux VI.3] indiquant ainsi une perte de stabilité colloïdale. Le rajout des AGs à temps long affecterait donc la répartition des charges en surface des NOFs.

En s'intéressant à la stabilité de l'échantillon à la concentration massique des NOFs $c_w = 8$ g/L qui sera utilisé pour les expériences d'agrégation sous champ magnétique, on constate qu'après une heure l'échantillon est visuellement inchangé (Fig. VI.4.a), cependant une sédimentation des NOFs recouvertes d'ACs ciblés avec des AGs est visible (Fig. VI.4.b).

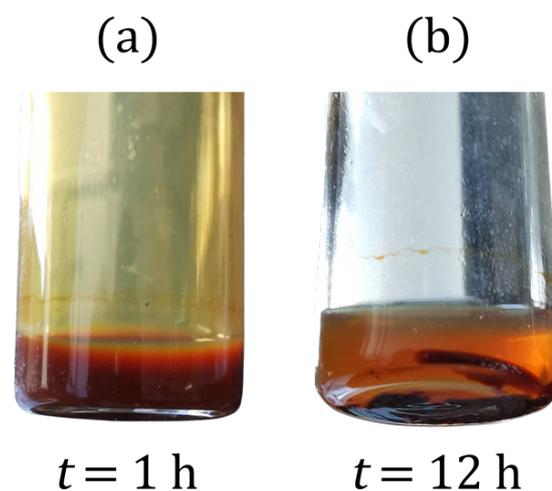


Figure VI.4
Clichés des échantillons FF-PEG-AC-AG à $t = 1$ h et 12 h à la concentration massique des NOFs $c_w = 8$ g/L.

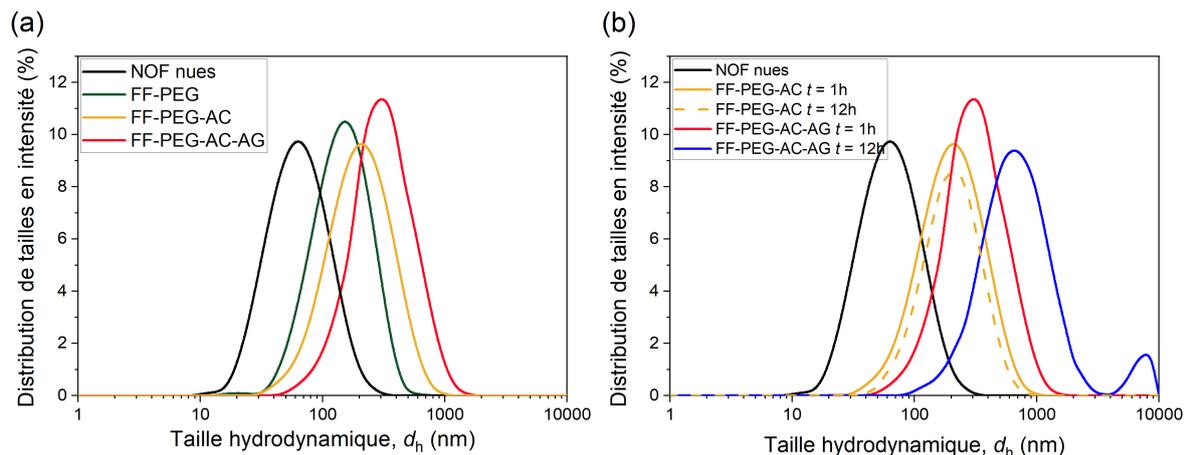


Figure VI.5

Distribution en intensité de lumière diffusée de taille hydrodynamique des NOFs des échantillons FFA, FF-PEG, FF-PEG-AC, FF-PEG-AC-AG mesurée par DLS à la concentration massique des NOFs $c_w = 0,184$ g/L (a). L'évolution de distribution de taille au cours du temps est montrée sur (b).

L'explication claire de ces phénomènes est toutefois difficile à donner sans réaliser des caractérisations complémentaires et précises sur la quantité d'ACs greffés par unité de surface et leur disposition à la surface des NOFs. Afin de comprendre ce phénomène et de proposer des analyses complémentaires, plusieurs hypothèses peuvent être avancées. Tout d'abord, en ce qui concerne l'augmentation de la taille hydrodynamique lors du greffage des ACs (échantillon FF-PEG-AC), les ACs présentant sur leur surface des groupes carboxyliques déprotonés et donc négatifs ainsi que des groupes amines protonés donc positifs peuvent en principe ponter les nanoparticules voisines via interactions électrostatiques. Par exemple, les groupes NH_3^+ de l'anticorps peuvent interagir (sans couplage peptidique en absence de catalyseurs) avec les groupes COO^- des chaînes de polyacrylate du polymère PAA-PEG appartenant à la particule voisine.

Pour ce qui est de l'agrégation en présence d'AGs (échantillon FF-PEG-AC-AG), le pontage des NOFs voisins par couplage de deux ACs monoclonaux par un AG semblerait peu probable car les paratopes des ACs monoclonaux ne reconnaissent qu'un seul épitope de l'AG donné, comme schématisé sur la Fig. II.8. Cela dit, nous n'attendons pas le pontage des NOFs par des interactions spécifiques. Nous supposons donc que ces interactions sont plutôt non-spécifiques. Cela pourrait correspondre à une attraction par déplétion, une agrégation par effet hydrophobe

ou des interactions électrostatiques. Ces hypothèses nécessitent d'être vérifiées par l'expérimentation pour être confirmées ou infirmées.

Les solutions aqueuses PAA-PEG-AC-AG contiennent des AGs libres (non liés à la surface de NOFs) du fait de l'équilibre de réactions entre AC et AG et surtout du fait de l'excès non éliminé de l'AG ajouté dans les solutions par rapport à la stoechiométrie de la réaction AC-AG. Les AGs sont présents dans la phase aqueuse où les NOFs sont dispersées. Les AGs libres peuvent avoir un effet sur la stabilité colloïdale des dispersions. Notamment, lors du rapprochement de deux NOFs voisines, les AGs sont chassés du gap entre les particules ce qui crée une pression osmotique plus faible dans la zone du contact entre particules ; cela mène à une attraction entre particules connue sous le nom de l'attraction par déplétion [RUSSEL et al. (1991)]. L'hypothèse d'une attraction par déplétion a déjà pu être infirmée, car l'attraction par déplétion devrait également se produire pour les solutions aqueuses dépourvue d'AC (FF-PEG + AG). Or, ce n'est pas le cas, car par expérimentation, dans le cas des solutions contenant des AGs mais en absence d'AC, on constate une légère augmentation de la taille hydrodynamique $d_H \approx 104$ nm cependant aucune agrégation significative n'est observée [cf. Tableau VI.2]. On rappelle que la taille hydrodynamique des NOFs recouvertes de PAA-PEG est ≈ 83 nm. Concernant les autres hypothèses d'interactions non-spécifiques, ces dernières seraient liées à la reconnaissance du site actif de l'AC par l'AG qui induirait à la formation de domaines hydrophobes favorisant une agrégation ou au masquage de charge électrique qui pourrait réduire les répulsions électrostatiques et de ce fait favoriser l'agrégation. Ainsi, une diminution progressive de la charge de surface effective de NOFs au cours du temps après l'ajout des AGs (cf. Tableau VI.3) corrèle avec l'interaction de particules avec les AGs. En effet du fait de ses trois motifs Asp, l'AG est globalement chargé négativement. Cette observation pourrait être cohérente avec un éventuel masquage de sites de surface chargés ce qui pourrait conduire à une diminution des répulsions électrostatiques ou à la formation de domaine de moindre polarité (hydrophobe). En tout cas, ces deux hypothèses nécessiteraient une étude plus extensive, avec l'élaboration d'isostère de l'AC présentant un caractère hydrophobe, hydrophile ou chargé plus marqué. En plus de ces vérifications, des essais impliquant des peptides aux séquences d'acides aminés différentes devraient

être considérés pour vérifier la reconnaissance spécifique AC-AG et ainsi confirmer que le greffage de l'AC à la surface de NOFs ne modifie pas le site actif de ce dernier. Ces études extensives nécessiteront un travail de thèse complet impliquant non seulement la physique, la physico-chimie et la chimie mais aussi une importante part de biochimie ce qui promet à ce sujet de recherche un avenir studieux et fructueux.

Nous pourrions avoir plus d'indications sur les mécanismes possibles de l'agrégation primaire en inspectant dans la section suivante (Sec. VI.3) l'agrégation secondaire induite par le champ magnétique.

VI.3 AGRÉGATION SECONDAIRE DANS UN CHAMP MAGNÉTIQUE PERMANENT ET TOURNANT

En plus d'expériences d'agrégation secondaire dans un champ permanent, nous avons décidé de faire des études en champ magnétique tournant en raison de plusieurs avantages par rapport au champ permanent dans les applications biomédicales. Tout d'abord, la cinétique d'agrégation est d'habitude bien plus rapide dans le champ tournant [RABOISSON-MICHEL et al. (2020)] ce qui peut accélérer les analyses immunologiques. Deuxièmement les agrégats allongés de NOFs sont potentiellement intéressants comme micronageurs efficaces ou comme moteurs colloïdaux générant la recirculation du sang stagné dans les vaisseaux sanguins, selon les études de thèse de RABOISSON-MICHEL (2022).

VI.3.1 RÉSULTATS D'OBSERVATION EN CHAMP PERMANENT

Pour les expériences d'agrégation secondaire (en champ permanent), des mélanges NOFs- anticorps-antigènes (FF-PEG-AC-AG) ont été préparés comme indiqué dans la Sec. III.4.3. La concentration de NOFs est égale à $c_w = 8$ g/L, correspondant

à la fraction volumique des nanoparticules $\varphi = 0,16$ %vol, avec un degré théorique de fonctionnalisation en AC fixe $\theta_{th} = 5$ %mol. Une heure après la préparation, la suspension a été injectée dans le canal microfluidique et un champ magnétique permanent d'une intensité $H = 13,5$ kA/m a été appliqué, comme détaillé dans la Sec. III.5.1. Immédiatement après l'application du champ magnétique, des agrégats en forme d'aiguille de la taille de l'ordre de plusieurs microns composés d'un grand nombre d'agrégats primaires se sont formés et ont grandi au cours du temps le long de la direction du champ magnétique, comme le montrent les images de la Fig. VI.6. La taille des agrégats secondaires augmente progressivement avec le temps. Nous ne sommes pas en mesure de dire si la taille des agrégats secondaires obtenus atteint un équilibre car pour $t > 60$ s, la taille des agrégats dépassent le champ de vision du système expérimental. Il convient de noter que la coalescence des agrégats voisins est observée, impliquant ainsi une croissance plus importante. Lors de l'arrêt du champ magnétique, les agrégats secondaires ne disparaissent pas. Cela pourrait être un autre signe du pontage (à priori non-spécifique) des NOFs recouvertes d'ACs par les AGs. Notons qu'en absence des AGs les NOFs recouvertes par les ACs (échantillon FF-PEG-AC) ne présentent aucune agrégation secondaire visible par notre système d'observation optique à la résolution spatiale de l'ordre de $1 \mu\text{m}$.

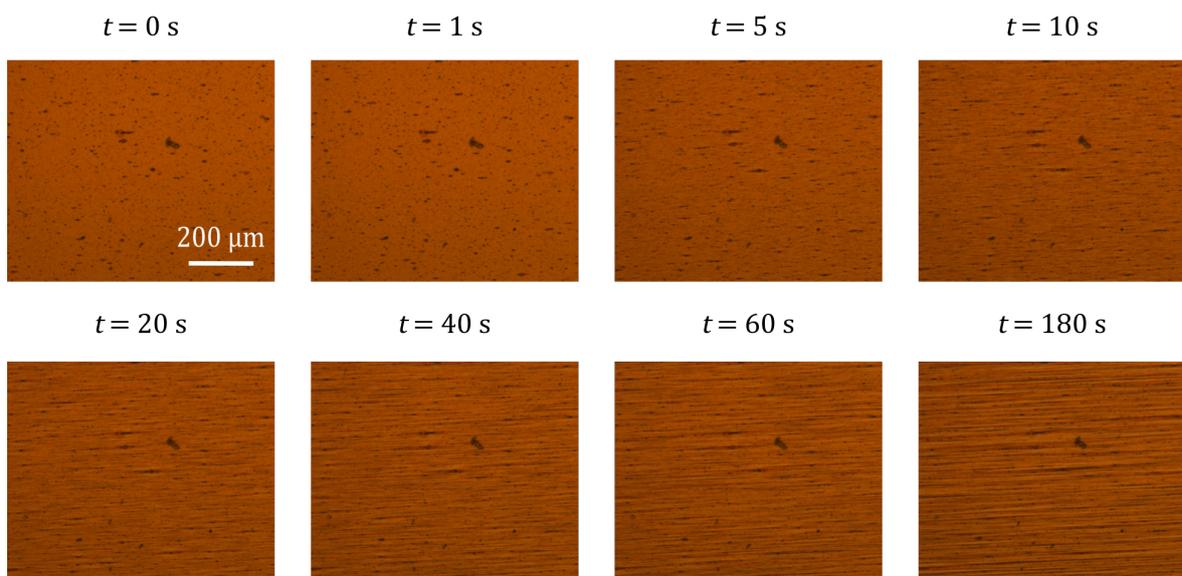


Figure VI.6

Clichés d'échantillons FF-PEG-AG-AC montrant l'agrégation secondaire induite par le champ magnétique à $H = 13,5$ kA/m et les différents temps écoulés à partir de la mise en place du champ magnétique.

Pour quantifier l'agrégation secondaire en présence des AGs, nous avons mesuré la distribution des longueurs L des agrégats pour $t < 60$ s à partir de l'application du champ magnétique à l'aide des clichés de la Fig. VI.6 (cf. protocole expérimental Sec. III.5.5). L'évolution de la longueur moyenne L des agrégats secondaires en champ permanent avec le temps est illustrée dans la Fig. VI.7. Nous voyons un changement de pente assez clair de la courbe $L(t)$ à $t \approx 30$ s qui peut être attribué à la transition entre le régime de croissance des agrégats (par adsorption des agrégats primaires individuels) et le régime de coalescence des agrégats secondaires, comme observé et modélisé pour l'agrégation secondaire des nanoclusters de NOFs recouvertes par une double couche d'acide oléique [EZZAÏER et al. (2017)]. Le temps caractéristique τ_a de l'étape de croissance peut être évalué à partir de l'ajustement de la courbe expérimentale $L(t)$ par l'Eq. (4.10) dans la plage de temps $0 \leq t \leq 30$ s. Nous obtenons $\tau_a = 9$ s, ce qui est bien inférieur au temps d'agrégation secondaire observé pour les systèmes précédents (FF-Cit-BM, Cf. Tableau IV.4 et FF- β CD-CUR, Cf. Tableau V.3).

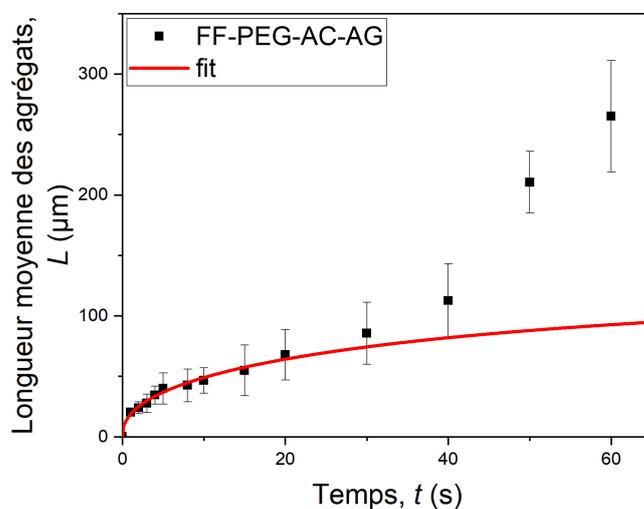


Figure VI.7

Dépendances de la longueur moyenne des agrégats induits par le champ magnétique permanent en fonction du temps (écoulé à partir de l'application du champ magnétique) pour les échantillons FF-PEG-AC-AG à intensité du champ magnétique $H = 13,5$ kA/m.

VI.3.2 RÉSULTATS D'OBSERVATION EN CHAMP

TOURNANT

Des mélanges NOFs-anticorps-antigènes (FF-PEG-AC-AG) ont été préparés comme indiqué dans le précédent paragraphe. La différence s'effectue lors de l'application du champ magnétique. Un champ magnétique tournant d'une intensité $H = 6 \text{ kA/m}$ et de fréquence 5 Hz a été appliqué, comme détaillé dans la Sec. III.5.2. Immédiatement après l'application du champ magnétique, des agrégats en forme d'aiguille de taille micrométrique composés d'un grand nombre d'agrégats primaires se sont formés. Dans les temps courts, les agrégats tournent de manière synchrone avec le champ et grandissent au fil du temps, comme le montrent les clichés de la Fig. VI.8.

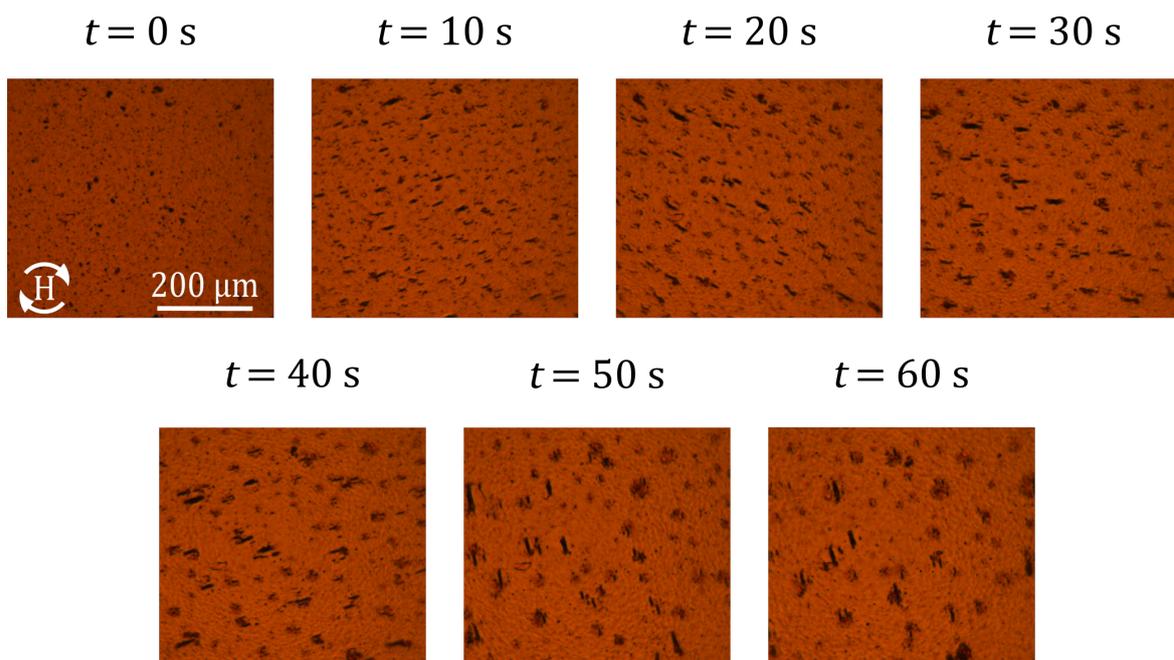


Figure VI.8

Clichés d'échantillons montrant l'agrégation secondaire induite par le champ magnétique tournant à $H = 6 \text{ kA/m}$ et $f = 5 \text{ Hz}$ et les différents temps écoulés à partir du moment de l'application du champ.

De manière significative, en l'absence d'AC (échantillon FF-PEG) ou en présence des ACs mais en absence d'AG (échantillon FF-PEG-AC), aucune agrégation n'est induite par le champ magnétique malgré le fait que les agrégats primaires des NOFs de l'échantillon FF-PEG-AC ont une taille assez significative ($d_H = 154 \text{ nm}$, cf.

Tableau VI.2). Cela pourrait provenir du fait que les ACs greffés écartent les cœurs magnétiques des NOFs voisines de plusieurs nanomètres de manière à ce que les agrégats primaires soient assez lâches, leur moment magnétique n'est donc pas suffisamment élevé pour induire une séparation de phase en présence d'un champ magnétique qu'il s'agisse d'un champ magnétique permanent (Sec. VI.3.1) ou tournant (Sec. présente). En contrepartie, pour l'échantillon FF-PEG-AC-AG contenant des AGs, l'agrégation induite par le champ magnétique tournant est bien présente ce qui indique probablement le pontage des nanoparticules voisines par des AGs via l'interaction (à priori non-spécifique) avec les deux anticorps appartenant à deux particules voisines. En effet, lorsque le champ magnétique est coupé, les agrégats secondaires ne disparaissent pas ce qui soutient notre hypothèse de pontage des NOFs par les antigènes, comme dans le cas des analyses d'immuno-agglutination accéléré par le champ magnétique [DAYNÈS et al. (2015)] avec une différence fondamentale qui est que les anticorps polyclonaux dans ces analyses favorisent le pontage, tandis que les anticorps monoclonaux (utilisés dans l'étude présente) ne le devraient pas (Cf. discussion Sec. VI.2).

De plus pour $t > 30$ s, nous constatons qu'une partie des agrégats en forme d'aiguille se rassemblent en disques qui tournent dans la même direction que le champ tournant. La transition entre les agrégats allongés et les disques a été observée pour de hautes fréquences du champ magnétique tournant avec des particules non-magnétiques dispersées dans les ferrofluides [HELGESEN et al. (1990); VOLKOVA et al. (1999)] et dans les suspensions de microparticules magnétiques [MELLE et al. (2003)]. Une telle transition entre les agrégats en forme d'aiguille et les disques en présence d'un champ magnétique de fréquence croissante a été déjà rapportée dans plusieurs autres systèmes, tels que les suspensions de particules non-magnétiques dans un ferrofluide [VOLKOVA et al. (1999)], fluides magnétorhéologiques [MELLE et al. (2003)] et gouttelettes de ferrofluides [BACRI et al. (1994); LEBEDEV et al. (2003)]. Il existe plusieurs interprétations qui ne sont pas toujours complètement éclaircies. L'une d'elles qui nous semble assez cohérente peut être résumée comme suit : en augmentant la fréquence de rotation du champ, les agrégats-aiguilles commencent à tourner de manière asynchrone avec le champ à partir du nombre de Mason

$Ma_{rot} > 1$, où ce nombre est défini comme le rapport du couple hydrodynamique sur le couple magnétique [RABOISSON-MICHEL et al. (2020)] :

$$Ma_{rot} \sim \frac{\eta\omega r_a^2}{\mu_0\chi H^2}, \quad (6.1)$$

avec r_a le rapport longueur sur diamètre de l'agrégat et χ – sa susceptibilité magnétique.

En régime asynchrone, si on se met dans le repère de l'agrégat, le champ magnétique tourne (pas forcément de manière homogène) par rapport à l'agrégat et cela induit un champ démagnétisant assez fort lorsque le vecteur du champ tournant externe devient normal à l'axe de l'agrégat. Cela contribue à une augmentation de l'énergie magnétique de l'agrégat en présence du champ. Il se peut qu'avec un certain jeu de paramètres (r_a, χ, \dots) cette augmentation devienne trop importante et la transition vers la forme de disque devienne énergétiquement plus avantageuse car un disque fin génère un champ démagnétisant plus faible et par conséquent une énergie magnétique plus faible au détriment de l'augmentation de l'énergie de surface. Pour avoir une idée plus claire, notons une expression pour la différence d'énergie des aiguilles et des disques de même volume V :

$$\Delta U = -\frac{1}{4}\mu_0\chi H^2 V + \frac{3}{4\pi} \sigma V^{2/3} [2\pi r_d^{-2/3} - \pi^2 r_a^{1/3}], \quad (6.2)$$

où σ est la tension d'interface entre agrégats et la suspension environnant et r_d est le rapport épaisseur sur diamètre des disques. Pour $\Delta U > 0$ la forme d'aiguille est plus avantageuse, pour $\Delta U < 0$ la forme de disque est plus avantageuse. D'habitude la transition aiguilles-disques est rapportée pour des fréquences de champ tournant relativement hautes ($\omega \sim 2\pi \times 100$ rad/s) [BACRI et al. (1994)]. Mais ceci est valable pour des gouttelettes de haute susceptibilité magnétique ($\chi \sim 20$). Dans notre cas, nous observons des disques relativement « lâches » avec une susceptibilité probablement beaucoup plus faible. Ainsi, pour la même fréquence de champ tournant, ω et le même champ magnétique H , le nombre de Mason sera plus grand pour des agrégats de faible susceptibilité magnétique χ selon l'Eq. (6.1). Il se peut donc que le nombre de Mason critique de transition « aiguilles-disques » arrive à des fréquences de champ bien plus faibles par rapport aux fréquences rapportées dans la littérature. La modélisation théorique rigoureuse de ce phénomène sort des ob-

jectifs du travail présent mais cette modélisation serait très utile dans l'avenir pour mieux comprendre si et comment la diminution de la fraction volumique interne des agrégats peut (ou ne peut pas) conduire à la transition « aiguilles-disques ». En outre, il semblerait que la faible fraction volumique des agrégats secondaires n'est observée que dans le cas particulier des NOFs en présence des AGs et cela nous fait penser aux agrégats fractals formés par pontage non-spécifique de NOFs voisines par les AGs, ce pontage étant accéléré par rapprochement des NOFs en présence d'un champ magnétique tournant. Les mesures de diffusion optique (en visible ou rayons X) pourraient mieux éclaircir la question.

Pour quantifier la cinétique observée sur les clichés de la Fig. VI.8, nous traçons sur Fig. VI.9 la taille moyenne des agrégats en fonction du temps (aiguilles et disques confondus). Nous constatons que la taille des agrégats secondaires augmente progressivement avec le temps avant d'atteindre une taille stationnaire d'environ $47 \mu\text{m}$ pour $t > 40$ s. Il convient de noter qu'en présence d'un champ magnétique tournant on observe régulièrement la collision entre agrégats tournant voisins qui conduit à la fois à la coalescence des agrégats et à la fragmentation de ces derniers. Le régime stationnaire survient lorsque la croissance des agrégats secondaires (par absorption des agrégats primaires) s'arrête et le taux de coalescence s'équilibre avec le taux de fragmentation, comme le suggère notre étude récente sur la cinétique de séparation de phase [RABOISSON-MICHEL et al. (2020)].

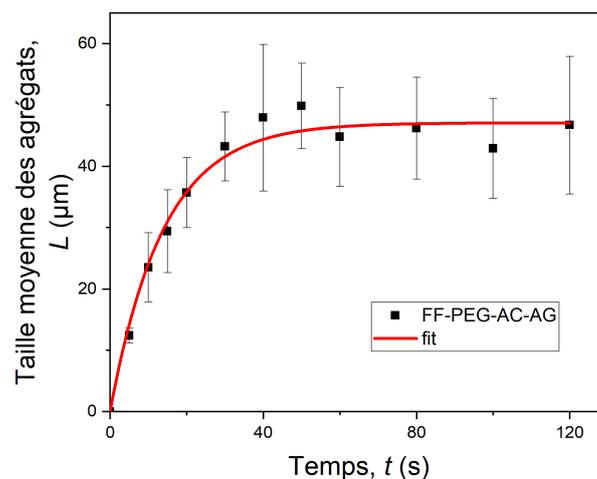


Figure VI.9

Dépendances de la longueur moyenne des agrégats induits par le champ magnétique tournant sur le temps écoulé à partir de l'application du champ magnétique pour les échantillons FF-PEG-AC-AG à champ magnétique tournant d'intensité $H = 6 \text{ kA/m}$ et de fréquence $f = 5 \text{ Hz}$.

VI.3.3 MODÈLE DE LA CINÉTIQUE D'AGRÉGATION EN CHAMP TOURNANT ET TEMPS CARACTÉRISTIQUE.

Pour déterminer le temps caractéristique de l'agrégation secondaire en champ tournant à partir des courbes $L(t)$ de la Fig. VI.9, nous devrions tout d'abord établir une loi d'échelle pour la taille moyenne L des agrégats. Dans un premier temps le modèle ne prendra en compte que les agrégats sous forme d'aiguille et donc, ne sera valable que pour des temps assez courts ($t \leq 30s$) avant l'apparition des disques. En ajustant nos données expérimentales par cette loi, il sera possible d'en déduire le temps caractéristique.

Nous allons montrer dans cette section que la longueur moyenne des agrégats suit exactement la même loi en champ tournant qu'en champ permanent, i.e. Eq. (4.10) mais avec une valeur de temps caractéristique τ_a différente. Nous adaptons aux conditions expérimentales présentes le modèle théorique de la cinétique de séparation de phases développé dans notre travail récent [RABOISSON-MICHEL et al. (2020)]. Ce modèle opère le paramètre Θ signifiant une échelle de temps étirée et sans dimension. Nous évaluons $\Theta < 1$ dans nos expériences, tandis que le volume initial des agrégats secondaires (associé au volume de noyaux critiques en fin d'étape de nucléation) V_0 est bien inférieur au volume moyen final, V_{max} , des agrégats. Dans ces conditions le volume moyen des agrégats évolue linéairement avec le temps réduit :

$$V \approx V_{max} \frac{\kappa_0 \Theta}{2}, \quad (6.3)$$

avec $\kappa_0 = t_d/t_c$ étant le rapport du temps caractéristique de diffusion au temps de coalescence. D'autre part le modèle introduit le temps adimensionné, $\tau = t/t_d$ relié au temps réduit Θ par l'expression suivante, approximativement valable dans les limites considérées, $\Theta < 1$ et $V_0/V_{max} \ll 1$:

$$\tau \approx \int_0^\Theta \frac{d\Theta}{1 - \kappa_0 \Theta / 2} = -\frac{2}{\kappa_0} \ln \left(1 - \frac{\kappa_0 \Theta}{2} \right). \quad (6.4)$$

Combinant Eqs. (6.3) et (6.4) avec la définition du temps adimensionné τ , nous arrivons à l'expression suivante pour l'évolution du volume de l'agrégat avec le temps :

$$V \approx V_{max} \left[1 - \exp \left(-\frac{t}{\tau_a} \right) \right], \quad (6.5)$$

avec l'échelle de temps d'agrégation égale au double du temps de coalescence : $\tau_a = 2t_c$. Cette échelle de temps pour le champ tournant est qualitativement différente du temps d'agrégation en champ permanent qui est plutôt régi par la diffusion des agrégats primaires vers les agrégats secondaires plutôt que par coalescence des agrégats secondaires dans le champ tournant. À part ce détail important, la cinétique en champ tournant reste la même qu'en champ permanent. Notamment, en appliquant la relation entre la longueur et le volume des agrégats [cf. Sec. IV.4.3], nous arrivons à l'équation :

$$L^{7/3} \approx L_{max}^{7/3} \left[1 - \exp \left(-\frac{t}{\tau_a} \right) \right], \quad (6.6)$$

identique à l'Eq. (4.10) pour l'évolution de la longueur moyenne avec le temps.

La courbe $L(t)$ expérimentale a été ajustée par l'Eq. (6.6) (courbe rouge dans Fig. VI.9). Les deux paramètres ajustables de l'Eq (6.6), la longueur moyenne L_{max} au plateau (à temps longs) et le temps caractéristique τ_a d'agrégation sont égaux à $L_{max} \approx 47 \mu\text{m}$ et à $\tau_a \approx 18 \text{ s}$. Notons que la cinétique d'agrégation sous champ tournant est marquée par l'échelle de temps τ_a comparable avec celui dans le champ permanent ($\tau_a = 9 \text{ s}$). La comparaison de taille des agrégats pour les deux cas est plus délicate au vue des valeurs de champ magnétique différentes (13 et 6 kA/m) et des croissances monotones des agrégats en champ permanent, à la différence de la saturation de taille en champ tournant.

VI.4 SÉPARATION MAGNÉTIQUE

Des mélanges de NOFs fonctionnalisées avec les antigènes (FF-PEG-AC-AG) à $c_w = 8 \text{ g/L}$ ($\varphi = 0,16 \text{ \%vol}$) ont été poussés à travers le canal microfluidique équipé d'un micropilier magnétisable en présence d'un champ magnétique permanent

d'intensité $H = 13,5 \text{ kA/m}$, comme décrit en détail dans la Sec. III.5.3. Les clichés montrant la séparation magnétique sont représentés sur la Fig. VI.10 pour quatre vitesses d'écoulement différentes et avec un degré de fonctionnalisation de PEG $\theta_{th} = 5 \%$ mol et au cours du temps $t = 0 - 60 \text{ s}$ depuis le début de l'application du champ magnétique permanent.

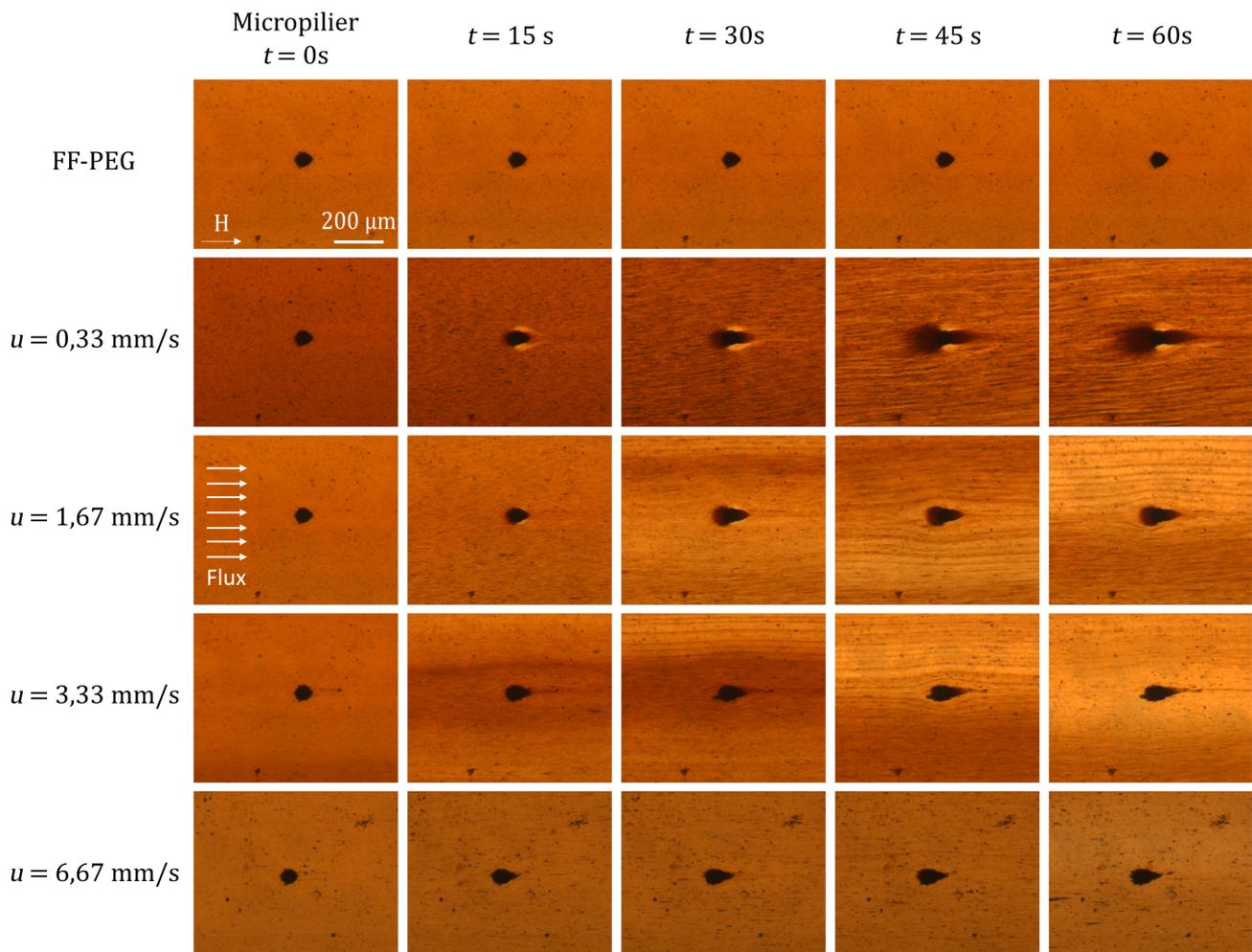


Figure VI.10

Clichés de la séparation magnétique de NOFs sur un micropilier magnétisable sous l'écoulement à travers un canal microfluidique en présence d'un champ magnétique permanent $H = 13,5 \text{ kA/m}$. La première rangée montre la séparation magnétique de l'échantillon FF-PEG. Les autres rangées montrent la capture des NOFs en présence des AGs (échantillon FF-PEG-AC-AG) par le micropilier à $u = 0,33 - 6,67 \text{ mm/s}$. Les colonnes correspondent au temps écoulé $t = 0 - 60 \text{ sec}$. La flèche nommée « H » dans l'image supérieure gauche indique la direction du champ magnétique homogène externe.

La première colonne des clichés de la Fig. VI.10 montre le micropilier nu (sans dépôts de nanoparticules) au moment $t = 0$ s, avec une vitesse d'écoulement variable $u = 3,34 \times 10^{-4} - 6,67 \times 10^{-3}$ m/s. Les autres rangées montrent la capture de NOFs par le micropilier à différents temps écoulés $t = 15 - 60$ s et à quatre vitesses d'écoulement différentes. Les clichés ressemblent bien à ceux des Figs. IV.16 et V.14 pour la séparation magnétique des NOFs en présence de BM ou de CUR, et nous faisons les mêmes constatations quant à la forme de dépôts et leur croissance au cours du temps avec une saturation de taille à temps longs. Nous constatons de nouveau l'absence de captage de NOFs par les piliers en absence d'AG (échantillons FF-PEG et FF-PEG-AC) ce qui confirme de nouveau le rôle dominant des AGs dans l'amplification de la manipulation de NOFs par les champs magnétiques externes.

Par analogie à ce qui a été observé dans les expériences de filtration dans les chapitres précédents (Figs. IV.16 et V.14), dans les expériences avec une vitesse d'écoulement comprise entre $u = 0,33 - 3,33$ mm/s, nous observons de longs agrégats induits par le champ dans la phase liquide qui s'écoulent autour du micropilier. Ces agrégats sont nettement plus grands pour une vitesse d'écoulement plus faible $u = 3,3 \times 10^{-4}$ m/s par rapport à une vitesse plus grande de $u = 3,33 \times 10^{-3}$ m/s. Cette différence est essentiellement due au fait que les agrégats de NOFs se déplacent plus longtemps dans le champ magnétique au travers du tube de raccordement (Fig. III.4.b) à une vitesse d'écoulement plus faible. Il est aussi clair que les agrégats plus grands conduisent à des dépôts de NOFs plus volumineux autour du micropilier.

Comme précédemment, pour quantifier le processus de séparation magnétique, nous traçons dans la figure VI.11 les dépendances expérimentales $s(t)$ de l'évolution temporelle de la surface relative de dépôt pour différentes valeurs de u . Les courbes expérimentales sont ajustées par l'Eq. (4.11) avec les valeurs de deux paramètres ajustables, s_{max} et τ_a résumées dans le Tableau VI.4.

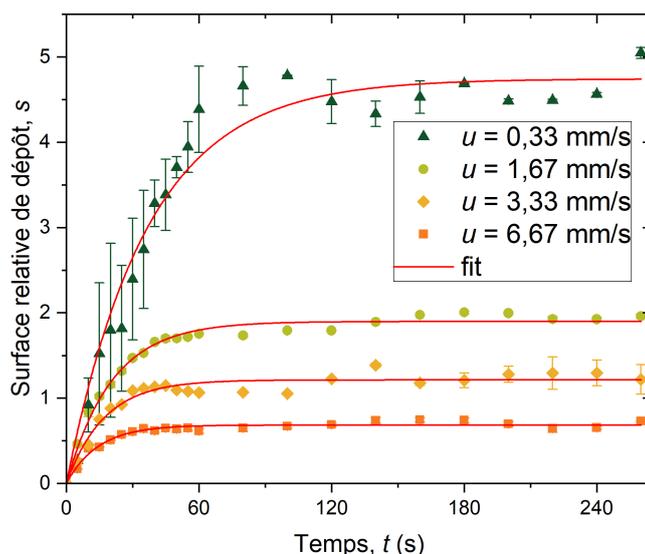


Figure VI.11

Surface relative de dépôt en fonction du temps écoulé pour la séparation magnétique des échantillons FF-PEG-AC-AG. La figure montre des comparaisons pour différentes valeurs des vitesses d'écoulement u .

Les valeurs prononcées de la surface relative maximale de dépôt, $s_{max} \approx 1 - 5$, corrélient avec l'observation des dépôts relativement importants dans les échantillons FF-PEG-AC-AG apparaissant grâce à l'attraction relativement forte entre les agrégats secondaires des NOFs vers le micropilier magnétisé. Comme nous l'avons déjà mentionné, l'augmentation de la vitesse d'écoulement provoque une diminution de la taille maximale du dépôt (Tableau VI.4). Le temps caractéristique τ_s de la séparation magnétique diminue à peu près en proportion inverse avec la vitesse d'écoulement u , selon les prédictions théoriques précédentes [EZZAIER et al. (2018a)].

Tableau VI.4

Caractéristiques de séparation magnétique de NOFs (échantillon FF-PEG-AC-AG) sur un micropilier magnétisé.

Vitesse d'écoulement, u (mm/s)	Echelle de temps de séparation magnétique, τ_s (s)	Surface relative maximale de dépôt, s_{max}
0,33	$36,7 \pm 2,6$	$4,74 \pm 0,11$
1,67	$20,5 \pm 0,9$	$1,89 \pm 0,02$
3,33	$17,0 \pm 1,5$	$1,21 \pm 0,24$
6,67	$14,3 \pm 1,1$	$0,68 \pm 0,01$

Afin d'obtenir le lien entre l'efficacité de capture, la vitesse du flux et le champ magnétique appliqué, on utilisera de nouveau le nombre de Mason, défini par l'Eq. (4.13). Rappelons-nous que l'efficacité de capture Λ est définie comme le rapport du flux de nanoparticules capturées au début de la filtration sur le flux de nanoparticules arrivant sur la section longitudinale du micropilier. Les valeurs de Λ sont évaluées en fonction de la vitesse u d'écoulement et le temps caractéristique τ_s de séparation magnétique à partir de l'Eq. (4.12). La dépendance de l'efficacité de capture en fonction du nombre de Mason est représentée sur la Fig. VI.12

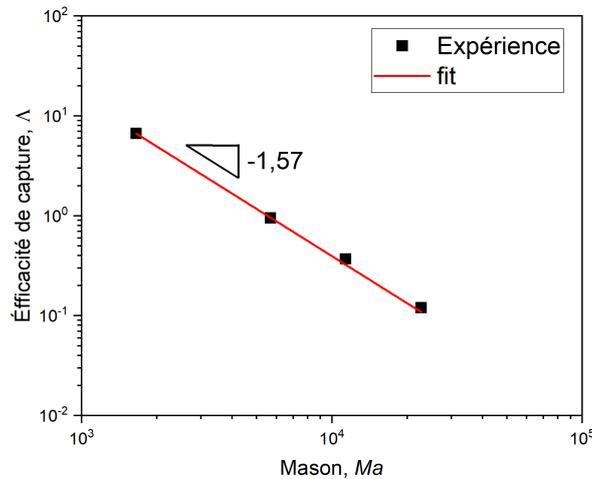


Figure VI.12

Efficacité de capture en fonction du nombre de Mason pour un échantillon FF-PEG-AC-AG.

On constate que l'efficacité de capture décroît progressivement avec le nombre de Mason. Comme précédemment (cf. Sec. IV.5.2), cela s'explique par l'augmentation des forces hydrodynamiques par rapport aux forces magnétiques ce qui implique une capture plus faible avec le Ma croissant. Nous avons ajusté la courbe expérience $\Lambda(Ma)$ pour la loi d'échelle théorique $\Lambda = K \times Ma^{-1,57}$ établie dans la Sec. IV.5.3 [Eq. (4.20)]. Nous voyons que cette loi d'échelle décrit aussi bien nos résultats pour l'échantillon FF-PEG-AC-AG que pour un système amplifiant différent, FF-Cit-BM (Fig. IV.18).

VI.5 CONCLUSION

Ce chapitre est consacré à l'étude de l'effet de la captation d'antigènes (AGs) aux NOFs recouvertes d'anticorps (ACs) sur l'agrégation primaire (induite par l'interaction entre AGs et NOFs) et secondaire (induite par le champ) des NOFs, ainsi que sur la séparation magnétique des NOFs sous écoulement à travers un canal microfluidique muni d'un micropilier magnétisable. Pour cela, nous avons synthétisé un polymère constitué de nombreuses unités de PEG ($M_w = 2$ kg/mol) greffées sur une longue chaîne ($M_w = 15$ kg/mol) du polyacrylate de sodium (PAA) (cf. Sec. III.2.3), et puis ancré le polymère PAA-PEG à la surface des NOFs à l'aide d'un protocole de précipitation-redispersion. Ensuite des solutions aqueuses des NOFs recouvertes d'ACs (échantillons FF-PEG-AC) ont été mélangées avec des solutions d'AGs (échantillons FF-PEG-AC-AG). En aucun cas nous ne prétendons au développement d'un système de dosage des antigènes mais étudions les comportements des NOFs en présence des ACs et AGs en présence d'un champ magnétique et fortement impactés par les interactions colloïdales. Les principaux résultats de ce chapitre peuvent être résumés comme suit :

L'ajout des AGs dans les solutions des NOFs revêtues d'ACs conduit à une agrégation primaire de nanoparticules, exprimée par une augmentation de la taille hydrodynamique d_H , cf. Tableau VI.2. L'agrégation primaire est supposée être causée par les interactions non-spécifiques entre divers ACs et AGs reliant les NOFs voisines, tandis que les interactions spécifiques sont plutôt à écarter car l'utilisation d'ACs monoclonaux ne devrait pas permettre le pontage spécifique de plusieurs AGs. Malheureusement, nous ne sommes pas en mesure de prouver explicitement les mécanismes possibles d'interactions attractives entre les NOFs en présence d'AGs. Cependant de nombreux facteurs soutiennent l'hypothèse clé concernant les interactions non-spécifiques entre ACs et AGs conduisant à l'agrégation. Premièrement, seulement un faible changement de la taille hydrodynamique des NOFs dépourvues d'AGs a été observé lors de l'ajout des AGs. Deuxièmement, on observe une diminution significative de la charge électrique des NOFs au cours du temps après l'ajout des AGs, qui est censée diminuer la barrière répulsive et modifier la stabilité colloïdale. Enfin, les agrégats induits par le champ magnétique

ne disparaissent pas après avoir coupé le champ, probablement parce que les interactions magnétiques dipolaires entre nanoparticules favorisent le rapprochement de nanoparticules voisines qui restent liées les unes aux autres grâce aux interactions médiées par l'antigène lorsque le champ est supprimé. De plus, l'apparition des agrégats sous forme de disques en champ tournant à faible fréquence pourrait provenir de fortes interactions centrales entre les NOFs et leur agrégats primaires, à savoir que dans d'autres colloïdes magnétiques dépourvue d'interactions centrales ces disques apparaissent à des fréquences beaucoup plus élevées (≥ 100 Hz).

Comme pour d'autres systèmes physico-chimiques étudiés dans le Chapitre IV et V, l'agrégation primaire de NOFs favorise l'agrégation secondaire en présence d'un champ magnétique permanent avec l'apparition des agrégats en forme d'aiguilles et l'étape de coalescence prononcée ou l'apparition de disques en champ tournant. Remarquablement, les échelles de temps de l'agrégation secondaire, τ_a , et de la séparation magnétique, τ_s , sont bien plus courtes pour ce système physico-chimique (FF-PEG-AC-AG), $\tau_a \approx \tau_s \sim 30$ s que pour les deux autres systèmes (FF-Cit-BM, FF- β CD-CUR) avec τ_a et τ_s de l'ordre de plusieurs minutes ou plusieurs dizaines de minutes. Cette différence reste à éclaircir. Finalement, l'efficacité de séparation magnétique suit la même loi d'échelle $\Lambda \propto Ma^{-1,57}$ que pour le système FF-Cit-BM (Chapitre IV). Ceci montre une certaine universalité des comportements de systèmes physico-chimiques différents en présence d'un champ magnétique.

Chapitre VII

CONCLUSION GÉNÉRAL ET
PERSPECTIVES

VII

CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

Notre projet de thèse consiste à démontrer que l'adsorption de molécules sur la surface de nanoparticules magnétiques isolées peut provoquer une légère diminution de potentiel répulsif entre nanoparticules et donc induire leur faible agrégation (dite primaire) en absence de champ magnétiques. Cette agrégation primaire est censée amplifier considérablement la manipulabilité des nanoparticules par des champs et des gradients de champ magnétique. Ainsi on peut à la fois bénéficier d'une grande surface spécifique de nanoparticules isolées ($> 100 \text{ m}^2/\text{g}$) et contrôler leur mouvement par des champs et/ou gradients faibles ($\sim 0,01 \text{ T}$), ce qui est très intéressant pour diverses applications.

Dans cette thèse nous avons mis en œuvre ce concept et vérifié son fonctionnement sur trois systèmes physico-chimiques (provenant de trois applications ciblées) complètement différents de part de leurs structures chimiques et leurs interactions colloïdales variables : (i) le colorant cationique bleu de méthylène (BM) adsorbé sur les nanoparticules d'oxyde de fer (NOFs) citratées via des interactions électrostatiques ; (ii) la molécule médicamenteuse curcumine (CUR) formant des complexes d'inclusion avec la β -cyclodextrine (β CD) greffés sur les NOFs ; (iii) les antigènes (AG) interagissant avec les anticorps (AC) greffés et appartenant aux NOFs voisines en vue d'applications immunologiques. Pour ce faire nous avons dû développer des techniques diverses de fonctionnalisation de surface des NOFs propres à chaque système. Enfin nous avons étudié pour chaque système l'influence

des différents paramètres de fonctionnalisation sur la cinétique d'agrégation secondaire sous champ magnétique ainsi que sur la séparation magnétique des NOFs.

À l'issue de cette étude nous constatons des différences et des similitudes entre les comportements des trois systèmes physico-chimiques.

Les différences concernant les interactions colloïdales attractives entre les NOFs pour tous les systèmes choisis résultent de la difficulté de se prononcer avec certitude sur le mécanisme précis derrière l'agrégation primaire des NOFs. Dans le premier système, nous avons supposé que les agrégats de type « H » du BM adsorbés à la surface des NOFs citratées conduisaient à la charge de surface hétérogène et/ou au pontage de NOFs voisines par interactions d'empilement $\pi - \pi$. Dans le deuxième système, nous présumons le pontage des NOFs par la CUR formant ainsi un complexe « hôte-invité » 2 : 1 entre les cavités hydrophobes de la β CD greffée à la surface des NOFs et la CUR. Dans le troisième système, encore plus difficile à analyser, l'ensemble des caractérisations disponibles à ce jour nous fait penser aux interactions non-spécifiques (électrostatiques, hydrophobes, ...) entre les AGs et les deux ACs monoclonaux se trouvant face-à-face sur les NOFs opposées.

Les similitudes concernent les comportements généraux d'agrégation primaire, d'agrégation secondaire et de séparation magnétique. Pour tout système, un ajout d'une espèce chimique citrate de sodium (Cit), curcumine (CUR) ou biochimique (AGs) provoque inévitablement la croissance des agrégats primaires détectables par la diffusion dynamique de lumière (DLS). Remarquablement, l'agrégation primaire se produit à la même échelle de temps que l'adsorption ou la réaction de l'espèce ajoutée avec la surface fonctionnalisée des NOFs. D'autre part, l'augmentation de la quantité θ d'espèces fixées à la surface (dans le cas du système FF-Cit-BM) et/ou du taux de greffage de la surface par les groupes fonctionnelles (dans le cas du système FF- β CD-CUR) permet d'augmenter la taille des agrégats primaires et par conséquent d'intensifier considérablement l'agrégation secondaire et la séparation magnétique, comme sondé au travers de mesures de la taille L des agrégats et de l'efficacité de capture Λ . Dans tous les cas la cinétique d'agrégation secondaire est régie principalement par l'étape de croissance décrite par la même

loi pour les trois systèmes : $L \propto (1 - \exp(-t/\tau_a))^{3/7}$. À son tour, l'efficacité de capture respecte la loi d'échelle $\Lambda \propto Ma^{-1,57}$ vérifiée pour deux des trois systèmes considérés (FF-Cit-BM et FF-PEG-AC-AG), avec Ma le nombre de Mason. Il convient de noter que ces lois d'échelle sont conformes aux résultats de la modélisation théorique présentée dans la thèse en complément de la partie expérimentale.

Ces similitudes des comportements d'agrégation et de manipulation des NOFs nous laissent penser que les conclusions tirées pour les trois systèmes donnés peuvent être étendues sur d'autres systèmes physico-chimiques employant d'autres interactions colloïdales attractives entre les NOFs. Il est cependant nécessaire que ces interactions soient à courte portée ainsi que suffisamment faibles pour éviter la coagulation rapide mais suffisamment fortes afin d'induire des agrégats primaires de taille voisine de 100 nm.

Pour les perspectives de ce travail, d'un point de vue global, le concept proposé devrait être vérifié et exploité dans d'autres systèmes physico-chimiques : (i) NOFs biocompatibles fonctionnalisées par du polyéthylène glycol (PEG) et dispersées dans un milieu physiologique et/ou plasma sanguin dans le but du développement de micronageurs magnétiques (application à la dissolution de caillots sanguins et/ou délivrance contrôlée de médicaments); (ii) NOFs recouvertes par un polyélectrolyte et dispersées dans une solution d'électrolyte fort (application dans le domaine de fabrication de panneaux photovoltaïques par électrodéposition). En plus de ces nouveaux objectifs ambitieux, la présente étude doit être complétée afin de répondre aux nouvelles questions qui sont apparues quant aux mécanismes d'interaction des espèces ajoutées (BM, CUR, AG) avec la surface fonctionnalisée des NOFs, aux interactions colloïdales à l'échelle des nanoparticules qui en résultent ainsi qu'aux mécanismes d'agrégation primaire. Nous devrions donc trouver et mettre en place les moyens de caractérisation adaptés et éventuellement compléter ces expérimentations par des simulations numériques (dynamique moléculaire, Monte Carlo, ...) pour répondre à ces diverses questions.

BIBLIOGRAPHIE

- ALVES MARINS J., MONTAGNON T., EZZAIER H., HUREL C., SANDRE O., BALTRUNAS D., MAZEIKA K., PETROV A., & KUZHIR P. (2018). *Colloidal Stability of Aqueous Suspensions of Polymer-Coated Iron Oxide Nanorods : Implications for Biomedical Applications*. ACS Applied Nano Materials, 1(12), 6760-6772. <https://doi.org/10.1021/acsanm.8b01558> (cf. p. 13, 144).
- AMBASHTA R. D., & SILLANPÄÄ M. (2010). *Water purification using magnetic assistance : A review*. Journal of Hazardous Materials, 180(1), 38-49. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2010.04.105> (cf. p. 21).
- ANDREU J. S., CAMACHO J., & FARAUDO J. (2011). *Aggregation of superparamagnetic colloids in magnetic fields : the quest for the equilibrium state*. Soft Matter, 7(6), 2336-2339. <https://doi.org/10.1039/CoSMo1424A> (cf. p. 35).
- BACRI J.-C., CEBERS A. O., & PERZYNSKI R. (1994). *Behavior of a magnetic fluid microdrop in a rotating magnetic field*. Physical Review Letters, 72(17), 2705-2708. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.72.2705> (cf. p. 38, 190, 191).
- BAGLOLE K. N., BOLAND P. G., & WAGNER B. D. (2005). *Fluorescence enhancement of curcumin upon inclusion into parent and modified cyclodextrins*. Journal of Photochemistry and Photobiology A : Chemistry, 173(3), 230-237. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2005.04.002> (cf. p. 147).
- BERRET J.-F. (2016). *Local viscoelasticity of living cells measured by rotational magnetic spectroscopy*. Nature Communications, 7(1), 10134. <https://doi.org/10.1038/ncomms10134> (cf. p. 21).

- BIBETTE J. (1993). *Monodisperse ferrofluid emulsions*. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 122(1), 37-41. [https://doi.org/10.1016/0304-8853\(93\)91034-5](https://doi.org/10.1016/0304-8853(93)91034-5) (cf. p. 13).
- BLESA M. A., MIJALCHIK M., VILLEGAS M., & RIGOTTI G. (1986). *Transformation of akaganeite into magnetite in aqueous hydrazine suspensions*. Reactivity of Solids, 2(1), 85-94. [https://doi.org/10.1016/0168-7336\(86\)80066-3](https://doi.org/10.1016/0168-7336(86)80066-3) (cf. p. 13).
- BOM M., & BOLAND G. J. (2000). *Evaluation of polyclonal-antibody-based immunoassays for detection of Sclerotinia sclerotiorum on canola petals, and prediction of stem rot*. Canadian Journal of Microbiology, 46(8), 723-729. <https://doi.org/10.1139/w00-054> (cf. p. 45).
- BUYEVICH Y. A., & IVANOV A. O. (1992). *Equilibrium properties of ferrocolloids*. Physica A : Statistical Mechanics and its Applications, 190(3), 276-294. [https://doi.org/10.1016/0378-4371\(92\)90037-Q](https://doi.org/10.1016/0378-4371(92)90037-Q) (cf. p. 108).
- BUYEVICH Y. A., IVANOV A. O., & ZUBAREV A. Y. (1990). *Statistical thermodynamics of ferrocolloids*. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 85(1), 33-36. [https://doi.org/10.1016/0304-8853\(90\)90011-E](https://doi.org/10.1016/0304-8853(90)90011-E) (cf. p. 33).
- CABRERA D., CAMARERO J., ORTEGA D., & TERAN F. J. (2015). *Influence of the aggregation, concentration, and viscosity on the nanomagnetism of iron oxide nanoparticle colloids for magnetic hyperthermia*. Journal of Nanoparticle Research, 17(3), 121. <https://doi.org/10.1007/s11051-015-2921-9> (cf. p. 29).
- CABUIL V., & PERZYNSKI R. (1996). *Particle size determination in magnetic fluids*. In *Magnetic Fluids and Handbook Applications*. Berkovski, V.; Bashtovoi, V., Eds.; Begell house : New York ; Wallingford (UK), (cf. p. 59).
- CARDOSO B. D., RIO I. S. R., RODRIGUES A. R. O., FERNANDES F. C. T., ALMEIDA B. G., PIRES A., PEREIRA A. M., ARAÚJO J. P., CASTANHEIRA E. M. S., & COUTINHO P. J. G. (2018). *Magnetoliposomes containing magnesium ferrite nanoparticles as nanocarriers for the model drug curcumin*. Royal Society Open Science, 5(10), 181017. <https://doi.org/10.1098/rsos.181017> (cf. p. 148).
- CARUNTU D., CARUNTU G., CHEN Y., O'CONNOR C. J., GOLOVERDA G. G., & KOLESNICHENKO V. L. (2004). *Synthesis of Variable-Sized Nanocrystals of Fe₃O₄ with High Surface Reactivity*. Chemistry of Materials, 16(25), 5527-5534. <https://doi.org/10.1021/cm0487977> (cf. p. 12).

- CĒBERS A. (2002). *Dynamics of an elongated magnetic droplet in a rotating field*. *Physical Review E*, 66(6), 061402. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.66.061402> (cf. p. 38).
- CHIBOWSKI S., & WIŚNIEWSKA M. (2002). *Study of electrokinetic properties and structure of adsorbed layers of polyacrylic acid and polyacrylamide at Fe₂O₃-polymer solution interface*. *Colloids and Surfaces A : Physicochemical and Engineering Aspects*, 208(1), 131-145. [https://doi.org/10.1016/S0927-7757\(02\)00109-7](https://doi.org/10.1016/S0927-7757(02)00109-7) (cf. p. 144).
- CHIRIAC H., RADU E., ŢIBU M., STOIAN G., ABABEI G., LĂBUŞCĂ L., HEREA D.-D., & LUPU N. (2018). *Fe-Cr-Nb-B ferromagnetic particles with shape anisotropy for cancer cell destruction by magneto-mechanical actuation*. *Scientific Reports*, 8(1), 11538. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30034-3> (cf. p. 21).
- CORNELL R., & SCHWERTMANN U. (1992). *Iron Oxides in the Laboratory. Preparation and Characterization*. *Clay Minerals*, 27(3), 393-393. <https://doi.org/10.1180/claymin.1992.027.3.14> (cf. p. 10, 13).
- COSTO R., BELLO V., ROBIC C., PORT M., MARCO J. F., PUERTO MORALES M., & VEINTEMILLAS-VERDAGUER S. (2012). *Ultrasmall Iron Oxide Nanoparticles for Biomedical Applications : Improving the Colloidal and Magnetic Properties*. *Langmuir*, 28(1), 178-185. <https://doi.org/10.1021/la203428z> (cf. p. 29).
- COUSIN F., DUBOIS E., & CABUIL V. (2001). *Approach of the critical point of gas-liquid transitions in an electrostatically stabilized colloidal suspension*. *The Journal of Chemical Physics*, 115(13), 6051-6057. <https://doi.org/10.1063/1.1400128> (cf. p. 33).
- COUSIN F., DUBOIS E., & CABUIL V. (2003). *Tuning the interactions of a magnetic colloidal suspension*. *Physical Review E*, 68(2), 021405. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.68.021405> (cf. p. 33, 93).
- DAŁEK P., BOROWIK T., RECZYŃSKA K., PAMUŁA E., CHRZANOWSKI W., & LANGNER M. (2020). *Evaluation of the In Vitro Stability of Stimuli-Sensitive Fatty Acid-Based Microparticles for the Treatment of Lung Cancer*. *Langmuir*, 36(37), 11138-11146. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.0c02141> (cf. p. 18).
- DAOU T. J., LI L., REISS P., JOSSE-RAND V., & TEXIER I. (2009). *Effect of Poly(ethylene glycol) Length on the in Vivo Behavior of Coated Quantum Dots*. *Langmuir*, 25(5), 3040-3044. <https://doi.org/10.1021/la8035083> (cf. p. 22).

- DAYNÈS A., TEMUROK N., GINEYS J.-P., CAUET G., NERIN P., BAUDRY J., & BIBETTE J. (2015). *Fast Magnetic Field-Enhanced Linear Colloidal Agglutination Immunoassay*. *Analytical Chemistry*, 87(15), 7583-7587. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.5b00279> (cf. p. 158, 190).
- DE LAS CUEVAS G., FARAUDO J., & CAMACHO J. (2008). *Low-Gradient Magnetophoresis through Field-Induced Reversible Aggregation*. *The Journal of Physical Chemistry C*, 112(4), 945-950. <https://doi.org/10.1021/jp0755286> (cf. p. 29).
- DENG H., & YU H. (2019). *Silver Nanoparticle Surface Enabled Self-Assembly of Organic Dye Molecules*. *Materials*, 12(16), 2592. <https://doi.org/10.3390/ma12162592> (cf. p. 149).
- DOUZIECH-EYROLLES L., MARCHAIS H., HERVÉ K., MUNNIER E., SOUCÉ M., LINASSIER C., DUBOIS P., & CHOURPA I. (2007). *Nanovectors for anticancer agents based on superparamagnetic iron oxide nanoparticles*. *International Journal of Nanomedicine*, 2(4), 541-550 (cf. p. 18).
- DUBOIS E., PERZYNSKI R., BOUÉ F., & CABUIL V. (2000). *Liquid-Gas Transitions in Charged Colloidal Dispersions : Small-Angle Neutron Scattering Coupled with Phase Diagrams of Magnetic Fluids*. *Langmuir*, 16(13), 5617-5625. <https://doi.org/10.1021/la000053u> (cf. p. 33, 93).
- EBERBECK D., KETTERING M., BERGEMANN C., ZIRPEL P., HILGER I., & TRAHMS L. (2010). *Quantification of the aggregation of magnetic nanoparticles with different polymeric coatings in cell culture medium*. *Journal of Physics D : Applied Physics*, 43(40), 405002. <https://doi.org/10.1088/0022-3727/43/40/405002> (cf. p. 29).
- EIVAZZADEH-KEIHAN R., BAHREINIZAD H., AMIRI Z., ALIABADI H. A. M., SALIMI-BANI M., NAKISA A., DAVOODI F., TAHMASEBI B., AHMADPOUR F., RADINEKIYAN F., MALEKI A., HAMBLIN M. R., MAHDAVI M., & MADANCHI H. (2021). *Functionalized magnetic nanoparticles for the separation and purification of proteins and peptides*. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 141, 116291. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2021.116291> (cf. p. 20).
- ESTELRICH J., ESCRIBANO E., QUERALT J., & BUSQUETS M. A. (2015). *Iron Oxide Nanoparticles for Magnetically-Guided and Magnetically-Responsive Drug Delivery*. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(4), 8070-8101. <https://doi.org/10.3390/ijms16048070> (cf. p. 18).

- ETHERIDGE M. L., HURLEY K. R., ZHANG J., JEON S., RING H. L., HOGAN C., HAYNES C. L., GARWOOD M., & BISCHOF J. C. (2014). *Accounting for biological aggregation in heating and imaging of magnetic nanoparticles*. *Technology*, 02(03), 214-228. <https://doi.org/10.1142/S2339547814500198> (cf. p. 29).
- EVANS D. F., & WENNERSTROM H. (1999). *The colloidal domain : Where physics ; chemistry ; biology and technology meet*. Wiley-VCH : USA, 8(3), 260-260. <https://doi.org/10.1002/adma.19960080318> (cf. p. 96, 105).
- EZZAIEH H. (2017). *Agrégation et séparation magnétique des nanoclusters magnétiques* [These de doctorat]. Université Côte d'Azur (ComUE). (Cf. p. 62, 115).
- EZZAIEH H., ALVES MARINS J., CLAUDET C., HEMERY G., SANDRE O., & KUZHIR P. (2018a). *Kinetics of Aggregation and Magnetic Separation of Multicore Iron Oxide Nanoparticles : Effect of the Grafted Layer Thickness*. *Nanomaterials*, 8(8), 623. <https://doi.org/10.3390/nano8080623> (cf. p. 4, 29, 33, 37, 86, 121, 123-125, 127, 128, 162, 166, 197).
- EZZAIEH H., ALVES MARINS J., RAZVIN I., ABBAS M., BEN HAJ AMARA A., ZUBAREV A., & KUZHIR P. (2017). *Two-stage kinetics of field-induced aggregation of medium-sized magnetic nanoparticles*. *The Journal of Chemical Physics*, 146(11), 114902. <https://doi.org/10.1063/1.4977993> (cf. p. 33, 34, 115, 117, 127, 128, 158, 166, 188).
- EZZAIEH H., ALVES MARINS J., SCHAUB S., BEN HAJ AMARA A., & KUZHIR P. (2018b). *Capture of magnetic nanoparticles on ordered magnetizable arrays : A parametric study*. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 459, 350-355. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2017.08.086> (cf. p. 116, 124).
- FARAUDO J., ANDREU J. S., CALERO C., & CAMACHO J. (2016). *Predicting the Self-Assembly of Superparamagnetic Colloids under Magnetic Fields*. *Advanced Functional Materials*, 26(22), 3837-3858. <https://doi.org/10.1002/adfm.201504839> (cf. p. 35).
- FARAUDO J., ANDREU J. S., & CAMACHO J. (2013). *Understanding diluted dispersions of superparamagnetic particles under strong magnetic fields : a review of concepts, theory and simulations*. *Soft Matter*, 9(29), 6654-6664. <https://doi.org/10.1039/C3SM00132F> (cf. p. 35).
- FAUCONNIER N., BÉE A., ROGER J., & PONS J. N. (1999). *Synthesis of aqueous magnetic liquids by surface complexation of maghemite nanoparticles*. *Journal of Molecular Liquids*, 83(1), 233-242. [https://doi.org/10.1016/S0167-7322\(99\)00088-4](https://doi.org/10.1016/S0167-7322(99)00088-4) (cf. p. 12, 51).

- FERGUSON C. M., CHARLES K., & DEERE D. A. (2008). *Quantification of Microbial Sources in Drinking-Water Catchments*. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 39(1), 1-40. <https://doi.org/10.1080/10643380701413294> (cf. p. 21).
- FONER S., & McNIFF E. J. (1968). *Very Low Frequency Integrating Vibrating Sample Magnetometer (VLFVSM) with High Differential Sensitivity in High dc Fields*. *Review of Scientific Instruments*, 39(2), 171-179. <https://doi.org/10.1063/1.1683309> (cf. p. 59).
- FRESNAIS J., BERRET J.-F., QI L., CHAPEL J.-P., CASTAING J.-C., SANDRE O., FRKA-PETESIC B., PERZYNSKI R., OBERDISSE J., & COUSIN F. (2008). *Universal scattering behavior of coassembled nanoparticle-polymer clusters*. *Physical Review E*, 78(4), 040401. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.78.040401> (cf. p. 86).
- FRKA-PETESIC B., FRESNAIS J., BERRET J.-F., DUPUIS V., PERZYNSKI R., & SANDRE O. (2009). *Stabilization and controlled association of superparamagnetic nanoparticles using block copolymers*. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 321(7), 667-670. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2008.11.021> (cf. p. 27).
- GABAYNO J. L. F., LIU D.-W., CHANG M., & LIN Y.-H. (2015). *Controlled manipulation of Fe₃O₄ nanoparticles in an oscillating magnetic field for fast ablation of microchannel occlusion*. *Nanoscale*, 7(9), 3947-3953. <https://doi.org/10.1039/C4NR06143H> (cf. p. 21).
- GARCÍA FERNÁNDEZ J. M., ORTIZ MELLET C., JIMÉNEZ BLANCO J. L., FUENTES MOTA J., GADELLE A., COSTE-SARGUET A., & DEFAYE J. (1995). *Isothiocyanates and cyclic thiocarbamates of α , α' -trehalose, sucrose, and cyclomaltooligosaccharides*. *Carbohydrate Research*, 268(1), 57-71. [https://doi.org/10.1016/0008-6215\(94\)00312-4](https://doi.org/10.1016/0008-6215(94)00312-4) (cf. p. 23).
- GAVILÁN H., KOWALSKI A., HEINKE D., SUGUNAN A., SOMMERTUNE J., VARÓN M., BOGART L. K., POSTH O., ZENG L., GONZÁLEZ-ALONSO D., BALCERIS C., FOCK J., WETTERSKOG E., FRANDBSEN C., GEHRKE N., GRÜTTNER C., FORNARA A., LUDWIG F., VEINTEMILLAS-VERDAGUER S., & MORALES M. P. (2017). *Colloidal Flower-Shaped Iron Oxide Nanoparticles : Synthesis Strategies and Coatings*. *Particle & Particle Systems Characterization*, 34(7), 1700094. <https://doi.org/10.1002/ppsc.201700094> (cf. p. 12).
- GERBER R. (1994). *Magnetic Separation*. In : Gerber, R., Wright, C.D., Asti, G. (eds) *Applied Magnetism*. NATO ASI Series, vol 253. Springer, Dordrecht., 165-220. https://doi.org/10.1007/978-94-015-8263-6_4 (cf. p. 19).

- GESSNER F., SCHMITT C. C., & NEUMANN M. G. (1994). *Time-Dependent Spectrophotometric Study of the Interaction of Basic Dyes with Clays. I. Methylene Blue and Neutral Red on Montmorillonite and Hectorite*. *Langmuir*, 10(10), 3749-3753. <https://doi.org/10.1021/la00022a059> (cf. p. 105).
- GIJS M. A. M., LACHARME F., & LEHMANN U. (2010). *Microfluidic Applications of Magnetic Particles for Biological Analysis and Catalysis*. *Chemical Reviews*, 110(3), 1518-1563. <https://doi.org/10.1021/cr9001929> (cf. p. 20, 158).
- GODEAU, G., BERNARD J., STAEDEL C., & BARTHÉLÉMY P. (2009). *Glycosyl-nucleoside-lipid based supramolecular assembly as a nanostructured material with nucleic acid delivery capabilities*. *Chemical Communications*, (34), 5127-5129. <https://doi.org/10.1039/B906212B> (cf. p. 23).
- GODEAU, G., N'NA J., DARMANIN T., & GUITTARD F. (2015). *Azidomethyl-EDOT as a Platform for Tunable Surfaces with Nanostructures and Superhydrophobic Properties*. *The Journal of Physical Chemistry B*, 119(22), 6873-6877. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.5b03462> (cf. p. 23).
- GODEAU, G., N'NA J., DARMANIN T., & GUITTARD F. (2016). *Poly(3,4-propylenedioxythiophene) mono-azide and di-azide as platforms for surface post-functionalization*. *European Polymer Journal*, 78, 38-45. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2016.02.027> (cf. p. 23).
- GODEAU, G., STAEDEL C., & BARTHÉLÉMY P. (2008). *Lipid-conjugated oligonucleotides via "click chemistry" efficiently inhibit hepatitis C virus translation*. *Journal of medicinal chemistry*, 51(15), 4374-4376. <https://doi.org/10.1021/jm800518u> (cf. p. 23).
- GUIBERT C., DUPUIS V., PEYRE V., & FRESNAIS J. (2015). *Hyperthermia of Magnetic Nanoparticles : Experimental Study of the Role of Aggregation*. *The Journal of Physical Chemistry C*, 119(50), 28148-28154. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.5b07796> (cf. p. 29).
- GUNNARSSON M., ABBAS Z., AHLBERG E., & NORDHOLM S. (2004). *Corrected Debye-Hückel analysis of surface complexation : III. Spherical particle charging including ion condensation*. *Journal of Colloid and Interface Science*, 274(2), 563-578. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2003.12.053> (cf. p. 101).

- HAJDÚ A., SZEKERES M., TÓTH I. Y., BAUER R. A., MIHÁLY J., ZUPKÓ I., & TOMBÁCZ E. (2012). *Enhanced stability of polyacrylate-coated magnetite nanoparticles in biorelevant media*. *Colloids and Surfaces B : Biointerfaces*, 94, 242-249. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.01.042> (cf. p. 144).
- HELGESEN G., PIERANSKI P., & SKJELTORP A. T. (1990). *Dynamic behavior of simple magnetic hole systems*. *Physical Review A*, 42(12), 7271-7280. <https://doi.org/10.1103/PhysRevA.42.7271> (cf. p. 190).
- HEMERY G., KEYES A. C., GARAIO E., RODRIGO I., GARCIA J. A., PLAZAOLA F., GARANGER E., & SANDRE O. (2017). *Tuning Sizes, Morphologies, and Magnetic Properties of Monocore Versus Multicore Iron Oxide Nanoparticles through the Controlled Addition of Water in the Polyol Synthesis*. *Inorganic Chemistry*, 56(14), 8232-8243. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.7b00956> (cf. p. 12, 27).
- HIDBER P. C., GRAULE T. J., & GAUCKLER L. J. (1996). *Citric Acid-A Dispersant for Aqueous Alumina Suspensions*. *Journal of the American Ceramic Society*, 79(7), 1857-1867. <https://doi.org/10.1111/j.1151-2916.1996.tb08006.x> (cf. p. 87, 88).
- HILL T. L. (1986). *An Introduction to Statistical Thermodynamics*. Dover Publications. (Cf. p. 90, 106).
- HOLM C., & WEIS J. (2005). *The structure of ferrofluids : A status report*. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 10(3), 133-140. <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2005.07.005> (cf. p. 33).
- HONG C.-Y., JANG I. J., HORNG H. E., HSU C. J., YAO Y. D., & YANG H. C. (1997). *Ordered structures in Fe₃O₄ kerosene-based ferrofluids*. *Journal of Applied Physics*, 81(8), 4275-4277. <https://doi.org/10.1063/1.364800> (cf. p. 33).
- HORVÁTH E., SZILÁGYI I., FORRÓ L., & MAGREZ A. (2014). *Probing titanate nanowire surface acidity through methylene blue adsorption in colloidal suspension and on thin films*. *Journal of Colloid and Interface Science*, 416, 190-197. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2013.10.049> (cf. p. 105).

- HUGOUNENQ P., LEVY M., ALLOYEAU D., LARTIGUE L., DUBOIS E., CABUIL V., RICOLLEAU C., ROUX S., WILHELM C., GAZEAU F., & BAZZI R. (2012). *Iron Oxide Monocrystalline Nanoflowers for Highly Efficient Magnetic Hyperthermia*. *The Journal of Physical Chemistry C*, 116(29), 15702-15712. <https://doi.org/10.1021/jp3025478> (cf. p. 12).
- HUISGEN R. (1963). *1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future*. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 2(10), 565-598. <https://doi.org/10.1002/anie.196305651> (cf. p. 23).
- HYEON T., LEE S. S., PARK J., CHUNG Y., & NA H. B. (2001). *Synthesis of Highly Crystalline and Monodisperse Maghemite Nanocrystallites without a Size-Selection Process*. *Journal of the American Chemical Society*, 123(51), 12798-12801. <https://doi.org/10.1021/ja016812s> (cf. p. 16).
- HYNNINEN A.-P., & DIJKSTRA M. (2005). *Phase Diagram of Dipolar Hard and Soft Spheres : Manipulation of Colloidal Crystal Structures by an External Field*. *Physical Review Letters*, 94(13), 138303. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.94.138303> (cf. p. 33, 108).
- IMAMURA K., IKEDA E., NAGAYASU T., SAKIYAMA T., & NAKANISHI K. (2002). *Adsorption Behavior of Methylene Blue and Its Congeners on a Stainless Steel Surface*. *Journal of Colloid and Interface Science*, 245(1), 50-57. <https://doi.org/10.1006/jcis.2001.7967> (cf. p. xv, 41, 99).
- IVANOV A. O., & NOVAK E. V. (2007). *Phase separation of ferrocolloids : The role of van der Waals interaction*. *Colloid Journal*, 69(3), 302-311. <https://doi.org/10.1134/S1061933X07030064> (cf. p. 119).
- JEDLOVSKY-HAJDÚ A., BOMBELLI F. B., MONOPOLI M. P., TOMBÁČZ E., & DAWSON K. A. (2012). *Surface Coatings Shape the Protein Corona of SPIONs with Relevance to Their Application in Vivo*. *Langmuir*, 28(42), 14983-14991. <https://doi.org/10.1021/la302446h> (cf. p. 29).
- JOCKUSCH S., TURRO N. J., & TOMALIA D. A. (1995). *Aggregation of Methylene Blue Adsorbed on Starburst Dendrimers*. *Macromolecules*, 28(22), 7416-7418. <https://doi.org/10.1021/ma00126a020> (cf. p. 99, 105).
- JONES O. A. H., VOULVOULIS N., & LESTER J. N. (2005). *Human Pharmaceuticals in Wastewater Treatment Processes*. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 35(4), 401-427. <https://doi.org/10.1080/10643380590956966> (cf. p. 21).

- KALLAY N., & MATIJEVIC E. (1985). *Adsorption at solid/solution interfaces. 1. Interpretation of surface complexation of oxalic and citric acids with hematite*. *Langmuir*, 1(2), 195-201. <https://doi.org/10.1021/la00062a003> (cf. p. 101).
- KIM H., SAU M., & FURST E. M. (2020). *An Expanded State Diagram for the Directed Self-Assembly of Colloidal Suspensions in Toggled Fields*. *Langmuir*, 36(33), 9926-9934. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.0c01616> (cf. p. 34).
- KOLB H. C., FINN M. G., & SHARPLESS K. B. (2001). *Click Chemistry : Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions*. *Angewandte Chemie (International Ed. in English)*, 40(11), 2004-2021. [https://doi.org/10.1002/1522-3773\(20010601\)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1522-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5) (cf. p. 23).
- KOSTOPOULOU A., BRINTAKIS K., VASILAKAKI M., TROHIDOU K. N., DOUVALIS A. P., LASCIALFARI A., MANNA L., & LAPPAS A. (2014). *Assembly-mediated interplay of dipolar interactions and surface spin disorder in colloidal maghemite nanoclusters*. *Nanoscale*, 6(7), 3764-3776. <https://doi.org/10.1039/c3nr06103e> (cf. p. 12).
- KURA H., TAKAHASHI M., & OGAWA T. (2010). *Synthesis of Monodisperse Iron Nanoparticles with a High Saturation Magnetization Using an Fe(CO)_x-Oleylamine Reacted Precursor*. *The Journal of Physical Chemistry C*, 114(13), 5835-5838. <https://doi.org/10.1021/jp911161g> (cf. p. 26).
- KUZHIR P., MAGNET C., EZZAIER H., ZUBAREV A., & BOSSIS G. (2017). *Magnetic filtration of phase separating ferrofluids : From basic concepts to microfluidic device*. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 431, 84-90. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2016.08.054> (cf. p. xv, 4, 29, 36).
- KUZHIR P., RABOISSON-MICHEL M., QUEIROS CAMPOS J., VERGER-DUBOIS G., & ZUBAREV A. Y. (2020). *Unified mathematical model of the kinetics of nanoparticle phase condensation in magnetic fields*. *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, 44(16), 12088-12100. <https://doi.org/10.1002/mma.6739> (cf. p. 113).
- LARTIGUE L., WILHELM C., SERVAIS J., FACTOR C., DENCAUSSE A., BACRI J.-C., LUCIANI N., & GAZEAU F. (2012). *Nanomagnetic Sensing of Blood Plasma Protein Interactions with Iron Oxide Nanoparticles : Impact on Macrophage Uptake*. *ACS Nano*, 6(3), 2665-2678. <https://doi.org/10.1021/nl300060u> (cf. p. 27, 29).

- LASKAR J. M., PHILIP J., & RAJ B. (2010). *Experimental investigation of magnetic-field-induced aggregation kinetics in nonaqueous ferrofluids*. *Physical Review E*, 82(2), 021402. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.82.021402> (cf. p. 33, 114).
- LATTUADA M., WU H., & MORBIDELLI M. (2003). *Hydrodynamic radius of fractal clusters*. *Journal of Colloid and Interface Science*, 268(1), 96-105. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2003.07.028> (cf. p. 94).
- LEBEDEV A. V., ENGEL A., MOROZOV K. I., & BAUKE H. (2003). *Ferrofluid drops in rotating magnetic fields*. *New Journal of Physics*, 5(1), 57. <https://doi.org/10.1088/1367-2630/5/1/357> (cf. p. 38, 190).
- LEFEBURE S., DUBOIS E., CABUIL V., NEVEU S., & MASSART R. (1998). *Monodisperse magnetic nanoparticles : Preparation and dispersion in water and oils*. *Journal of Materials Research*, 13(10), 2975-2981. <https://doi.org/10.1557/JMR.1998.0407> (cf. p. 12).
- LEONG S. S., AHMAD Z., LOW S. C., CAMACHO J., FARAUDO J., & LIM J. (2020). *Unified View of Magnetic Nanoparticle Separation under Magnetophoresis*. *Langmuir*, 36(28), 8033-8055. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.0c00839> (cf. p. 29, 34).
- LEULMI S., CHAUCHET X., MORCRETTE M., ORTIZ G., JOISTEN H., SABON P., LIVACHE T., HOU Y., CARRIÈRE M., LEQUIEN S., & DIENY B. (2015). *Triggering the apoptosis of targeted human renal cancer cells by the vibration of anisotropic magnetic particles attached to the cell membrane*. *Nanoscale*, 7(38), 15904-15914. <https://doi.org/10.1039/C5NR03518J> (cf. p. 21).
- LI Q., LIU X., CHANG M., & LU Z. (2018). *Thrombolysis Enhancing by Magnetic Manipulation of Fe₃O₄ Nanoparticles*. *Materials*, 11(11), 2313. <https://doi.org/10.3390/ma11112313> (cf. p. 21).
- LIU J., LAWRENCE E. M., WU A., IVEY M. L., FLORES G. A., JAVIER K., BIBETTE J., & RICHARD J. (1995). *Field-Induced Structures in Ferrofluid Emulsions*. *Physical Review Letters*, 74(14), 2828-2831. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.74.2828> (cf. p. 33).
- LIU S., HAN Y., QIAO R., ZENG J., JIA Q., WANG Y., & GAO M. (2010). *Investigations on the Interactions between Plasma Proteins and Magnetic Iron Oxide Nanoparticles with Different Surface Modifications*. *The Journal of Physical Chemistry C*, 114(49), 21270-21276. <https://doi.org/10.1021/jp1086653> (cf. p. 29).

- LOUIS C., BAZZI R., MARQUETTE C. A., BRIDOT J.-L., ROUX S., LEDOUX G., MERCIER B., BLUM L., PERRIAT P., & TILLEMENT O. (2005). *Nanosized Hybrid Particles with Double Luminescence for Biological Labeling*. *Chemistry of Materials*, 17(7), 1673-1682. <https://doi.org/10.1021/cm0480162> (cf. p. 22).
- MAGNET C., KUZHIR P., BOSSIS G., MEUNIER A., NAVE S., ZUBAREV A., LOMENECH C., & BASHTOVOI V. (2014). *Behavior of nanoparticle clouds around a magnetized microsphere under magnetic and flow fields*. *Physical Review E*, 89(3), 032310. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.89.032310> (cf. p. 121, 166).
- MANNING G. S. (1969). *Limiting Laws and Counterion Condensation in Polyelectrolyte Solutions I. Colligative Properties*. *The Journal of Chemical Physics*, 51(3), 924-933. <https://doi.org/10.1063/1.1672157> (cf. p. 96, 97).
- MANNING G. S. (2007). *Counterion Condensation on Charged Spheres, Cylinders, and Planes*. *The Journal of Physical Chemistry B*, 111(29), 8554-8559. <https://doi.org/10.1021/jp0670844> (cf. p. 97).
- MARIANI G., MOLDENHAUER D., SCHWEINS R., & GRÖHN F. (2016). *Elucidating Electrostatic Self-Assembly : Molecular Parameters as Key to Thermodynamics and Nanoparticle Shape*. *Journal of the American Chemical Society*, 138(4), 1280-1293. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b11497> (cf. p. 107).
- MASSART R. (1981). *Preparation of aqueous magnetic liquids in alkaline and acidic media*. *IEEE Transactions on Magnetics*, 17(2), 1247-1248. <https://doi.org/10.1109/TMAG.1981.1061188> (cf. p. 11, 12, 50).
- MELLE S., CALDERÓN O. G., RUBIO M. A., & FULLER G. G. (2003). *Microstructure evolution in magnetorheological suspensions governed by Mason number*. *Physical Review E*, 68(4), 041503. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.68.041503> (cf. p. 190).
- MILLER N. P., BERG J. C., & O'BRIEN R. W. (1992). *The electrophoretic mobility of a porous aggregate*. *Journal of Colloid and Interface Science*, 153(1), 237-243. [https://doi.org/10.1016/0021-9797\(92\)90315-D](https://doi.org/10.1016/0021-9797(92)90315-D) (cf. p. 62, 63, 94).

- MILOSEVIC I., JOUNI H., DAVID C., WARMONT F., BONNIN D., & MOTTE L. (2011). *Facile Microwave Process in Water for the Fabrication of Magnetic Nanorods*. The Journal of Physical Chemistry C, 115(39), 18999-19004. <https://doi.org/10.1021/jp205334v> (cf. p. 13).
- MOESER G. D., ROACH K. A., GREEN W. H., HATTON T. A., & LAIBINIS P. E. (2004). *High-gradient magnetic separation of coated magnetic nanoparticles*. AIChE Journal, 50(11), 2835-2848. <https://doi.org/10.1002/aic.10270> (cf. p. 25).
- MOHAPATRA D. K., & PHILIP J. (2019). *Effect of surface charge screening on critical magnetic fields during field induced structural transitions in magnetic fluids*. Journal of Applied Physics, 125(24), 244301. <https://doi.org/10.1063/1.5109204> (cf. p. 33).
- MORALES M. P., PECHARROMAN C., CARREÑ T. G., & SERNA C. J. (1994). *Structural Characteristics of Uniform γ -Fe₂O₃ Particles with Different Axial (Length/Width) Ratios*. Journal of Solid State Chemistry, 108(1), 158-163. <https://doi.org/10.1006/jssc.1994.1024> (cf. p. 11).
- MORALES M. P., SERNA C. J., BØDKER F., & MØRUP S. (1997). *Spin canting due to structural disorder in maghemite*. Journal of Physics : Condensed Matter, 9(25), 5461. <https://doi.org/10.1088/0953-8984/9/25/013> (cf. p. 138).
- MORENO-VILLOSLADA I., TORRES C., GONZÁLEZ F., SHIBUE T., & NISHIDE H. (2009). *Binding of Methylene Blue to Polyelectrolytes Containing Sulfonate Groups*. Macromolecular Chemistry and Physics, 210(13-14), 1167-1175. <https://doi.org/10.1002/macp.200900042> (cf. p. 104, 105).
- MORENO-VILLOSLADA I., TORRES-GALLEGOS C., ARAYA-HERMOSILLA R., & NISHIDE H. (2010). *Influence of the Linear Aromatic Density on Methylene Blue Aggregation around Polyaniions Containing Sulfonate Groups*. The Journal of Physical Chemistry B, 114(12), 4151-4158. <https://doi.org/10.1021/jp909105r> (cf. p. 104, 105).
- NAIR D. P., PODGÓRSKI M., CHATANI S., GONG T., XI W., FENOLI C. R., & BOWMAN C. N. (2014). *The Thiol-Michael Addition Click Reaction : A Powerful and Widely Used Tool in Materials Chemistry*. Chemistry of Materials, 26(1), 724-744. <https://doi.org/10.1021/cm402180t> (cf. p. 23).

- NEUMANN M. G., GESSNER F., SCHMITT C. C., & SARTORI R. (2002). *Influence of the Layer Charge and Clay Particle Size on the Interactions between the Cationic Dye Methylene Blue and Clays in an Aqueous Suspension*. *Journal of Colloid and Interface Science*, 255(2), 254-259. <https://doi.org/10.1006/jcis.2002.8654> (cf. p. 105).
- OBEID L., BÉE A., TALBOT D., JAAFAR S. B., DUPUIS V., ABRAMSON S., CABUIL V., & WELSCHBILLIG M. (2013). *Chitosan/maghemite composite : A magisorbent for the adsorption of methyl orange*. *Journal of Colloid and Interface Science*, 410, 52-58. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2013.07.057> (cf. p. 105).
- ORLANDI G., KUZHIR P., IZMAYLOV Y., ALVES MARINS J., EZZAIER H., ROBERT L., DOUTRE F., NOBLIN X., LOMENECH C., BOSSIS G., MEUNIER A., SANDOZ G., & ZUBAREV A. (2016). *Microfluidic separation of magnetic nanoparticles on an ordered array of magnetized micropillars*. *Physical Review E*, 93(6), 062604. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.93.062604> (cf. p. 37, 127, 128).
- OVCHINNIKOV O. V., EVTUKHOVA A. V., KONDRATENKO T. S., SMIRNOV M. S., KHOKHLOV V. Y., & ERINA O. V. (2016). *Manifestation of intermolecular interactions in FTIR spectra of methylene blue molecules*. *Vibrational Spectroscopy*, 100(86), 181-189. <https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2016.06.016> (cf. p. xv, 41, 103).
- PALEPU R., RICHARDSON J. E., & REINSBOROUGH V. C. (1989). *Binding constants of β -cyclodextrin / surfactant inclusion by conductivity measurements*. *Langmuir*, 5(1), 218-221. <https://doi.org/10.1021/la00085a041> (cf. p. 64).
- PARK J., AN K., HWANG Y., PARK J.-G., NOH H.-J., KIM J.-Y., PARK J.-H., HWANG N.-M., & HYEON T. (2004). *Ultra-large-scale syntheses of monodisperse nanocrystals*. *Nature Materials*, 3(12), 891-895. <https://doi.org/10.1038/nmat1251> (cf. p. 13).
- PATRYKIEJEW A., & JARONIEC M. (1984). *Partially mobile adsorption of gases on solid surfaces*. *Advances in Colloid and Interface Science*, 20(3-4), 273-339. [https://doi.org/10.1016/0001-8686\(84\)80006-8](https://doi.org/10.1016/0001-8686(84)80006-8) (cf. p. 130).
- PILATI V., GOMIDE G., GOMES R. C., GOYA G. F., & DEPEYROT J. (2021). *Colloidal Stability and Concentration Effects on Nanoparticle Heat Delivery for Magnetic Fluid Hyperthermia*. *Langmuir*, 37(3), 1129-1140. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.0c03052> (cf. p. 29).

- PROKOPIEVA T. A., DANILOV V. A., KANTOROVICH S. S., & HOLM C. (2009). *Ground state structures in ferrofluid monolayers*. *Physical Review E*, 80(3), 031404. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.80.031404> (cf. p. 33).
- PROMISLOW J. H. E., & GAST A. P. (1997). *Low-energy suspension structure of a magnetorheological fluid*. *Physical Review E*, 56(1), 642-651. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.56.642> (cf. p. 34).
- RABOISSON-MICHEL M. (2022). *Micro-vortex magnétique pour le transport convectif de molécules : vers une application biomédicale* [These de doctorat]. Université Côte d'Azur (ComUE). (Cf. p. 38, 186).
- RABOISSON-MICHEL M., QUEIROS CAMPOS J., SCHAUB S., ZUBAREV A., VERGER-DUBOIS G., & KUZHIR P. (2020). *Kinetics of field-induced phase separation of a magnetic colloid under rotating magnetic fields*. *The Journal of Chemical Physics*, 153(15), 154902. <https://doi.org/10.1063/5.0023706> (cf. p. 127, 186, 191-193).
- RAJBANSHI B., SAHA S., DAS K., BARMAN B. K., SENGUPTA S., BHATTACHARJEE A., & ROY M. N. (2018). *Study to Probe Subsistence of Host-Guest Inclusion Complexes of α and β -Cyclodextrins with Biologically Potent Drugs for Safety Regulatory Dischargement*. *Scientific Reports*, 8(1), 13031. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31373-x> (cf. p. 64).
- ROSENSWEIG R. E. (1985). *Ferrohydrodynamics*. Cambridge University Press. (Cf. p. 15, 27, 38, 109, 115).
- ROSTOVITSEV V. V., GREEN L. G., FOKIN V. V., & SHARPLESS K. B. (2002). *A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process : Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes*. *Angewandte Chemie*, 114(14), 2708-2711. [https://doi.org/10.1002/1522-3757\(20020715\)114:14<2708::AID-ANGE2708>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/1522-3757(20020715)114:14<2708::AID-ANGE2708>3.0.CO;2-0) (cf. p. 23).
- RUSSEL W. B., SAVILLE D. A., & SCHOWALTER W. R. (1991). *Colloidal Dispersions*. Cambridge University Press. (Cf. p. 16, 30, 32, 63, 144, 185).
- SAHOO Y., PIZEM H., FRIED T., GOLODNITSKY D., BURSTEIN L., SUKENIK C. N., & MARKOVICH G. (2001). *Alkyl Phosphonate/Phosphate Coating on Magnetite Nanoparticles : A Comparison with Fatty Acids*. *Langmuir*, 17(25), 7907-7911. <https://doi.org/10.1021/la010703+> (cf. p. 22).

- SAHU A., KASOJU N., & BORA U. (2008). *Fluorescence Study of the Curcumin-Casein Micelle Complexation and Its Application as a Drug Nanocarrier to Cancer Cells*. *Biomacromolecules*, 9(10), 2905-2912. <https://doi.org/10.1021/bm800683f> (cf. p. 149).
- SANDRE O., BROWAEYS J., PERZYNSKI R., BACRI J.-C., CABUIL V., & ROSENSWEIG R. E. (1999). *Assembly of microscopic highly magnetic droplets : Magnetic alignment versus viscous drag*. *Physical Review E*, 59(2), 1736-1746. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.59.1736> (cf. p. 38).
- SAPET C., LAURENT N., LE GOURRIEREC L., AUGIER S., & ZELPHATI O. (2010). *MagnétofectionTM in vitro et in vivo : une voie vers la thérapie génique*. *Annales de Biologie Clinique*, 68(2), 133-142. <https://doi.org/10.1684/abc.2010.0417> (cf. p. 19).
- SEHGAL A., LALATONNE Y., BERRET J.-F., & MORVAN M. (2005). *Precipitation-Redispersion of Cerium Oxide Nanoparticles with Poly(acrylic acid) : Toward Stable Dispersions*. *Langmuir*, 21(20), 9359-9364. <https://doi.org/10.1021/la0513757> (cf. p. 54, 57).
- SHEN Y., FARAJTABAR A., XU J., WANG J., XIA Y., ZHAO H., & XU R. (2019). *Thermodynamic solubility modeling, solvent effect and preferential solvation of curcumin in aqueous co-solvent mixtures of ethanol, n-propanol, isopropanol and propylene glycol*. *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 131, 410-419. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2018.11.022> (cf. p. xvi, 68).
- SHERMAN Z. M., ROSENTHAL H., & SWAN J. W. (2018). *Phase Separation Kinetics of Dynamically Self-Assembling Nanoparticles with Toggled Interactions*. *Langmuir*, 34(3), 1029-1041. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.7b02902> (cf. p. 108).
- SHERMAN Z. M., & SWAN J. W. (2016). *Dynamic, Directed Self-Assembly of Nanoparticles via Toggled Interactions*. *ACS Nano*, 10(5), 5260-5271. <https://doi.org/10.1021/acsnano.6b01050> (cf. p. 34).
- SHLIOMIS M. I. (2021). *How a rotating magnetic field causes ferrofluid to rotate*. *Physical Review Fluids*, 6(4), 043701. <https://doi.org/10.1103/PhysRevFluids.6.043701> (cf. p. 26, 38).
- SHMAKOV A. N., KRYUKOVA G. N., TSYBULYA S. V., CHUVILIN A. L., & SOLOVYEVA L. P. (1995). *Vacancy Ordering in γ -Fe₂O₃ : Synchrotron X-ray Powder Diffraction and High-Resolution Electron Microscopy Studies*. *Journal of Applied Crystallography*, 28(2), 141-145. <https://doi.org/10.1107/S0021889894010113> (cf. p. 11).

- SOCOLIUC V., & BICA D. (2002). *Experimental investigation of magnetic-induced phase-separation kinetics in aqueous ferrofluids*. In I. DÉKÁNY (Éd.), *Adsorption and Nanostructure* (p. 131-135). Springer. https://doi.org/10.1007/3-540-45405-5_25 (cf. p. 33).
- SOCOLIUC V., VÉKÁS L., & TURCU R. (2013). *Magnetically induced phase condensation in an aqueous dispersion of magnetic nanogels*. *Soft Matter*, 9(11), 3098-3105. <https://doi.org/10.1039/C2SM27262H> (cf. p. 15, 114).
- SPIZZO F., SGARBOSSA P., SIENI E., SEMENZATO A., DUGHIERO F., FORZAN M., BERTANI R., & DEL BIANCO L. (2017). *Synthesis of Ferrofluids Made of Iron Oxide Nanoflowers : Interplay between Carrier Fluid and Magnetic Properties*. *Nanomaterials* (Basel, Switzerland), 7(11), 373. <https://doi.org/10.3390/nano7110373> (cf. p. 12).
- STELLA V. J., RAO V. M., ZANNOU E. A., & ZIA V. (1999). *Mechanisms of drug release from cyclodextrin complexes*. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 36(1), 3-16. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(98\)00052-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(98)00052-0) (cf. p. 158, 169).
- STIKUTS A. P., PERZYNSKI R., & CĒBERS A. (2020). *Spontaneous order in ensembles of rotating magnetic droplets*. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 500, 166304. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2019.166304> (cf. p. 38).
- SVOBODA J. (2004). *Magnetic Techniques for the Treatment of Materials*. Springer Science & Business Media. (Cf. p. 19).
- SWAN J. W., BAUER J. L., LIU Y., & FURST E. M. (2014). *Directed colloidal self-assembly in toggled magnetic fields*. *Soft Matter*, 10(8), 1102-1109. <https://doi.org/10.1039/C3SM52663A> (cf. p. 34).
- SWAN J. W., VASQUEZ P. A., WHITSON P. A., FINCKE E. M., WAKATA K., MAGNUS S. H., WINNE F. D., BARRATT M. R., AGUI J. H., GREEN R. D., HALL N. R., BOHMAN D. Y., BUNNELL C. T., GAST A. P., & FURST E. M. (2012). *Multi-scale kinetics of a field-directed colloidal phase transition*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(40), 16023-16028. <https://doi.org/10.1073/pnas.1206915109> (cf. p. 33, 38).
- SZALAI I., NAGY S., & DIETRICH S. (2015). *Linear and nonlinear magnetic properties of ferrofluids*. *Physical Review E*, 92(4), 042314. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.92.042314> (cf. p. 109).

- TASDELEN M. A. (2011). *Diels-Alder "click" reactions : recent applications in polymer and material science*. *Polymer Chemistry*, 2(10), 2133-2145. <https://doi.org/10.1039/C1PY00041A> (cf. p. 23).
- TØNNESEN H. H., & KARLSEN J. (1985). *Studies on curcumin and curcuminoids*. *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und Forschung*, 180(5), 402-404. <https://doi.org/10.1007/BF01027775> (cf. p. 146).
- TORNØE C. W., CHRISTENSEN C., & MELDAL M. (2002). *Peptidotriazoles on Solid Phase : [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides*. *The Journal of Organic Chemistry*, 67(9), 3057-3064. <https://doi.org/10.1021/j0011148j> (cf. p. 23).
- VAN DE VEN T. G. M. (1989). *Colloidal Hydrodynamics* (L. ACADEMIC PRESS, Éd.) (cf. p. 30, 61, 126).
- VINOD S., & PHILIP J. (2018). *Experimental evidence for the significant role of initial cluster size and liquid confinement on thermo-physical properties of magnetic nanofluids under applied magnetic field*. *Journal of Molecular Liquids*, 257, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.02.086> (cf. p. 33, 119).
- VOLKOVA O., CUTILLAS S., CARLETTO P., BOSSIS G., CEBERS A., & MEUNIER A. (1999). *Flow-induced structures in magnetorheological suspensions*. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 201, 66-69. [https://doi.org/10.1016/S0304-8853\(99\)00128-6](https://doi.org/10.1016/S0304-8853(99)00128-6) (cf. p. 190).
- WANG, B., BIENVENU C., MENDEZ-GARZA J., LANÇON P., MADEIRA A., VIERLING P., DI GIORGIO C., & BOSSIS G. (2013). *Necrosis of HepG2 cancer cells induced by the vibration of magnetic particles*. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 344, 193-201. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2013.05.043> (cf. p. 21).
- WANG, Z., LEUNG M. H. M., KEE T. W., & ENGLISH D. S. (2010). *The Role of Charge in the Surfactant-Assisted Stabilization of the Natural Product Curcumin*. *Langmuir*, 26(8), 5520-5526. <https://doi.org/10.1021/la903772e> (cf. p. 146, 152).

- WEI B., OUYANG L., LIU J., & MARTIN D. C. (2015). *Post-polymerization functionalization of poly(3,4-propylenedioxythiophene) (PProDOT) via thiol-ene "click" chemistry*. *Journal of Materials Chemistry B*, 3(25), 5028-5034. <https://doi.org/10.1039/C4TB02033B> (cf. p. 23).
- WILHELM C., GAZEAU F., & BACRI J.-C. (2003). *Rotational magnetic endosome microrheology : Viscoelastic architecture inside living cells*. *Physical Review E*, 67(6), 061908. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.67.061908> (cf. p. 21, 27).
- WILLERICH I., LI Y., & GRÖHN F. (2010). *Influencing Particle Size and Stability of Ionic Dendrimer-Dye Assemblies*. *The Journal of Physical Chemistry B*, 114(47), 15466-15476. <https://doi.org/10.1021/jp107358q> (cf. p. 107).
- ZHANG, G., SHUANG S., DONG C., & PAN J. (2003). *Study on the interaction of methylene blue with cyclodextrin derivatives by absorption and fluorescence spectroscopy*. *Spectrochimica Acta. Part A, Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 59(13), 2935-2941. [https://doi.org/10.1016/s1386-1425\(03\)00123-9](https://doi.org/10.1016/s1386-1425(03)00123-9) (cf. p. 149).
- ZHANG, X., ZHANG P., WU Z., ZHANG L., ZENG G., & ZHOU C. (2013). *Adsorption of methylene blue onto humic acid-coated Fe₃O₄ nanoparticles*. *Colloids and Surfaces A : Physicochemical and Engineering Aspects*, 435, 85-90. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2012.12.056> (cf. p. 42).
- ZHOU Y., SUN L., WANG H., LIANG W., YANG J., WANG L., & SHUANG S. (2016). *Investigation on the uptake and release ability of β -cyclodextrin functionalized Fe₃O₄ magnetic nanoparticles by methylene blue*. *Materials Chemistry and Physics*, 170, 83-89. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2015.12.022> (cf. p. 149).
- ZIMM B. H., & BRET M. L. (1983). *Counter-Ion Condensation and System Dimensionality*. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1(2), 461-471. <https://doi.org/10.1080/07391102.1983.10507455> (cf. p. 96).
- ZUBAREV A. Y., & ISKAKOVA L. Y. (2002). *Theory of structural transformations in ferrofluids : Chains and "gas-liquid" phase transitions*. *Physical Review E*, 65(6), 061406. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.65.061406> (cf. p. 33).

BIBLIOGRAPHIE

ZUBAREV A. Y., & IVANOV A. O. (1997). *Kinetics of a magnetic fluid phase separation induced by an external magnetic field*. *Physical Review E*, 55(6), 7192-7202. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.55.7192> (cf. p. 33, 127).

RÉSUMÉ

La manipulation microfluidique de nanoparticules magnétiques est un outil intelligent pour les différentes applications environnementales et biomédicales. Dans la plupart de ces applications, les nanoparticules magnétiques portent sur leur surface des molécules adsorbées (micropolluants ou biomolécules) qui doivent être soit délivrées à un site spécifique (délivrance contrôlée des médicaments, transfection de gènes), soit extraites du solvant (tests immunologiques, purification de protéines, purification de l'eau). Malheureusement, ces techniques ont une forte limitation liée à une faible efficacité de manipulation magnétique des nanoparticules à cause de leur mouvement brownien et de la faible efficacité de leur séparation du fluide suspendant (séparation magnétique) sous écoulement dans des circuits microfluidiques. Cependant, les molécules adsorbées sur la surface des nanoparticules peuvent réduire les interactions colloïdales répulsives entre nanoparticules et provoquer une faible agrégation de nanoparticules. Une telle agrégation en absence d'application d'un champ magnétique mène à une augmentation de la taille effective des nanoparticules (ou plutôt des agrégats primaires). Une fois le champ magnétique appliqué, la force magnétique exercée sur les agrégats primaires est fortement amplifiée par rapport au cas de nanoparticules individuelles non-agrégées. Dans ce cas, les molécules adsorbées remplissent non seulement leur fonction dans les applications visées, mais assurent également une amélioration importante de la manipulabilité des nanoparticules par les champs magnétiques, élargissant ainsi leur champ d'application.

Dans ce manuscrit, nous avons étudié l'effet de la quantité des molécules adsorbées sur l'efficacité de la manipulation et de la séparation magnétique des nanoparticules d'oxyde de fer (NOFs). Trois systèmes distincts ont été considérés : (i) l'adsorption d'un colorant cationique (bleu de méthylène) sur la surface de NOFs recouvertes par des ions citrate ; (ii) l'adsorption de la curcumine sur la surface des NOFs recouvertes de β -cyclodextrine pour la délivrance de médicaments contrôlée ; (iii) capture des antigènes sur la surface de NOFs fonctionnalisées par des anticorps (application aux tests immunologiques). Nous constatons des différences et des similitudes entre les comportements des trois systèmes physicochimiques. Les différences concernent les interactions colloïdales attractives entre les NOFs, tandis que les similitudes concernent les comportements généraux d'agrégation primaire, d'agrégation secondaire et de séparation magnétique. Pour tout système, un ajout d'une espèce chimique (citrate de sodium, curcumine) ou biochimique (antigènes) provoque inévitablement la croissance des agrégats primaires détectables par la diffusion dynamique de lumière (DLS). D'autre part, l'augmentation de la quantité d'espèces fixées à la surface et/ou du taux de greffage de la surface par les groupes fonctionnelles permet d'augmenter la taille des agrégats primaires et par conséquent d'intensifier considérablement l'agrégation secondaire et la séparation magnétique. En particulier l'efficacité de séparation magnétique respecte la loi d'échelle $\Lambda \propto Ma^{-1,57}$ en fonction du nombre de Mason Ma . Ces similitudes nous laissent espérer que les conclusions tirées pour les trois systèmes donnés peuvent être étendues sur d'autres systèmes physico-chimiques employant d'autres interactions colloïdales attractives entre les NOFs.

Mots-clés :

FLUIDES MAGNÉTIQUES – CHAMPS MAGNÉTIQUES – AGRÉGATION –
SÉPARATION MAGNÉTIQUE – FONCTIONNALISATION