

Titre: Ingénierie de nanoparticules plasmoniques robustes pour la
Title: génération de bulles par laser en vue d'applications biomédicales

Auteur: Rémi Lachaîne
Author:

Date: 2016

Type: Mémoire ou thèse / Dissertation or Thesis

Référence: Lachaîne, R. (2016). Ingénierie de nanoparticules plasmoniques robustes pour la
Citation: génération de bulles par laser en vue d'applications biomédicales [Thèse de
doctorat, École Polytechnique de Montréal]. PolyPublie.
<https://publications.polymtl.ca/2354/>

 Document en libre accès dans PolyPublie
Open Access document in PolyPublie

URL de PolyPublie: <https://publications.polymtl.ca/2354/>
PolyPublie URL:

**Directeurs de
recherche:** Michel Meunier
Advisors:

Programme: Génie physique
Program:

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

INGÉNIERIE DE NANOPARTICULES PLASMONIQUES ROBUSTES POUR LA
GÉNÉRATION DE BULLES PAR LASER EN VUE D'APPLICATIONS BIOMÉDICALES

RÉMI LACHAÎNE

DÉPARTEMENT DE GÉNIE PHYSIQUE
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

THÈSE PRÉSENTÉE EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLÔME DE PHILOSOPHIÆ DOCTOR
(GÉNIE PHYSIQUE)

NOVEMBRE 2016

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Cette thèse intitulée:

INGÉNIERIE DE NANOPARTICULES PLASMONIQUES ROBUSTES POUR LA
GÉNÉRATION DE BULLES PAR LASER EN VUE D'APPLICATIONS BIOMÉDICALES

présentée par : LACHAÎNE Rémi

en vue de l'obtention du diplôme de : Philosophiæ Doctor

a été dûment acceptée par le jury d'examen constitué de :

M. LEBLOND Frédéric, Ph. D., président

M. MEUNIER Michel, Ph. D., membre et directeur de recherche

M. KÉNA-COHEN Stéphane, Ph. D., membre

M. PICHÉ Michel, Ph. D., membre externe

DÉDICACE

Aux photons, aux électrons et à l'amour.

REMERCIEMENTS

J'aimerais d'abord remercier mon directeur de recherche, le professeur Michel Meunier. J'ai énormément appris de Michel, tant dans le domaine de la physique que celui de l'éducation. Merci de m'avoir fait confiance, malgré mes idées parfois farfelues.

Je voudrais rendre un hommage spécial à mon collègue et ami Étienne Boulais avec qui j'ai eu la chance de travailler tout au long de mes études universitaires. Il est la première personne avec qui j'ai pris l'avion et les modèles théoriques qu'il a développés m'ont guidé à travers tout mon projet de recherche. Sans lui, rien de tout cela n'aurait été possible.

J'aimerais également remercier tous les co-auteurs qui ont contribué à l'écriture des articles contenus dans cette thèse, Christos Boutopoulos, David Rioux et Pierre-Yves Lajoie. Sans vous, ce travail n'aurait pas été ce qu'il est et je suis très reconnaissant de votre contribution.

Je tiens à remercier mes collègues de travail, Adrien Dagallier pour son calme inébranlable, Alexandra Thibault-Eybalin pour son énergie, Alexandre Robitaille pour son rire unique, Mathieu Maisonneuve pour son humour parfois douteux, Nicolas Berton pour ses leçons de pilotage, Julie Fantoni pour ses gâteaux inégalables, Bastien St-Louis pour sa désinvolture, Judith Baumgart et Éric Bergeron pour leurs expertises, Stéphane Laforte et Alexandre Chateaufort pour avoir supervisé mes stages, Laurent Doré-Mathieu pour son aide dans le cours de physique moderne, Weimeng Ding pour sa persévérance, Vi Tching de Lille pour son enthousiasme et finalement Gabriel Brassard, Étienne Bourbeau, Hichem Guerboukha et Étienne Doiron pour votre contribution au cours de vos stages respectifs.

Merci au Conseil de Recherches en Sciences Naturelles et en Génie du Canada (CRSNG) ainsi que le Fond Québécois de Recherche en Sciences Naturelles et en Technologies (FQRNT) pour leur appui financier.

Merci à mes co-habitants du pavillon Bombardier, Patrick Lavoie, Paul Blondé et Dany Chagnon. Grâce à vous, les journées au bureau ont été les plus belles années de ma vie.

J'aimerais saluer tous les professeurs qui m'ont enseignés avec passion ainsi que tous les étudiants auxquels j'ai eu le plaisir d'enseigner.

Je voudrais remercier mes amis, Andréanne Bolduc, Rémi Boucher et Olivier St-Amant pour leur support moral, leur capacité à me motiver et tout le reste qui ne se décrit pas avec des mots.

Un grand merci à ma famille, Céline Paquette, Michel Lachaine et Roch-Antoine Lachaine. Sans vous, je ne serais littéralement pas où je suis maintenant.

Finalement, un merci spécial à Mélissa Préfontaine pour m'avoir fourni l'ingrédient final me permettant de terminer mon doctorat : l'amour.

RÉSUMÉ

Les chirurgiens génèrent des bulles dans le corps humain à l'aide d'irradiation laser depuis plusieurs décennies. Ils utilisent ces bulles comme de petits scalpels, leur permettant de faire des incisions précises et localisées. Une des applications de cet outil chirurgical est la perforation cellulaire. Au lieu d'utiliser une aiguille pour perforer la membrane des cellules, il est possible de focaliser des impulsions laser en surface d'une cellule, formant un plasma au point focal du laser et générant une bulle qui perce la membrane cellulaire. Toutefois, ce procédé est assez lent et la perforation massive de cellules *in-vivo* n'est pas envisageable.

Pour accélérer le processus, il est possible d'utiliser des nanoparticules plasmoniques. Ces dernières agissent comme des nano-antennes qui permettent de concentrer la lumière sur une échelle nanométrique. La possibilité d'irradier un grand nombre de nanoparticules simultanément a donné un nouvel élan à la génération de bulle comme outil de perforation cellulaire. L'utilisation de nanoparticules dans un contexte biomédical comporte toutefois certains risques. En particulier, la fragmentation de nanoparticules peut augmenter la toxicité du traitement. Dans un cas idéal, il est préférable d'utiliser des nanoparticules qui ne sont pas endommagées par l'irradiation laser. Cette thèse a pour but de développer une méthode d'ingénierie de nanoparticules robustes permettant la génération efficace de bulles à des fins biomédicales.

Il est tout d'abord démontré expérimentalement que la formation de plasma est bel et bien le mécanisme physique principal menant à la génération de bulles lors de l'irradiation infrarouge (longueur d'onde de 800 nm) et ultrarapide (temps d'impulsion entre 45 fs et 1 ps) de nanoparticules d'or de 100 nm. Pour réaliser cette démonstration, une méthode pompe-sonde de détection de bulles d'environ 1 μm a été élaborée. Cette méthode a permis de mettre en évidence une différence de taille de 18 % entre les bulles générées avec une irradiation de polarisation linéaire par rapport à une polarisation circulaire lorsque la durée d'impulsion était inférieure à la picoseconde. Pour des impulsions plus longues, il est montré que les tailles de bulles sont indépendantes de la polarisation des impulsions incidentes. Ce comportement particulier est en accord avec les prédictions théoriques qui incluent la formation non-linéaire de plasma et ne peut pas être expliqué en considérant uniquement l'absorption des particules.

Ensuite, une méthode de conception de nanoparticules robustes pour la génération de bulles est élaborée. Cette méthode se base sur les propriétés optiques des nanostructures. Une optimisation

complète de la taille des particules (entre 1 et 200 nm de diamètre) et de la longueur d'onde d'irradiation (entre 300 et 1000 nm) pour des nanostructures constituées de plusieurs matériaux plasmoniques (or, argent, cuivre, aluminium, titane, nickel, platine, nitrure de titane et alliage or-argent) a été effectuée dans le but de dépister les nanoparticules les plus prometteuses pour la génération de bulles. Il est montré que les nano-coquilles d'argent (cœur de silice de 84 nm de rayon et couche d'argent de 13 nm d'épaisseur) irradiée à une longueur d'onde de 525 nm sont théoriquement les particules les plus efficaces. De plus, l'intérêt des nano-coquilles pour augmenter l'efficacité de génération de bulles dans l'infrarouge est démontré.

Finalement, des mesures expérimentales de génération de bulles avec des nano-coquilles d'or (cœur de silice de 39 nm de rayon et couche d'or de 28 nm d'épaisseur) optimisées pour une irradiation dans le proche infrarouge (800 nm) sont montrées, confirmant la présence de bulles nanométriques lors de l'irradiation à des densités d'énergies prévues théoriquement (35 mJ/cm^2). Des mesures de microscopie électronique permettant de valider l'intégrité des nanoparticules suite au traitement laser sont également montrées. Le seuil de dommage expérimental des particules (65 mJ/cm^2) est plus élevé que le seuil de génération de bulle, en accord avec la méthode de conception. De plus, la perforation de cellules cancéreuses est démontrée avec une efficacité de plus de 60%, se comparant avantageusement avec les autres techniques de perforation répertoriées.

Les travaux présentés ont permis d'augmenter significativement l'efficacité de la génération de bulles par laser. De plus, la méthode élaborée pourrait être adaptée à une multitude d'autres applications, comme la spectroscopie Raman amplifiée par la surface ou l'imagerie en champ sombre amplifiée par nanoparticules. Cette thèse représente donc un pas important vers le développement d'un outil de conception plasmonique à large portée.

ABSTRACT

Surgeons generate bubbles in the human body using laser irradiation for several decades. They use these bubbles as small scalpels, allowing them to make precise and localized incisions. One application that this surgical tool enables is the cell perforation. Instead of using a needle to puncture the membrane of the cells, it is possible to focus the laser pulses on the surface of a cell, forming a plasma at the focal point of the laser and generating a bubble that perforates the cell membrane. However, this process is quite slow and the massive in vivo perforation of cells is not realistic.

To fasten the process, it is possible to use plasmonic nanoparticles. Those particles act as nano-antennas that concentrate the light with high precision. The ability to irradiate a large number of nanoparticles simultaneously gave a new hope for the bubble generation as a cell perforation tool. The use of nanoparticles in a biomedical context, however, involves certain risks. In particular, fragmentation of nanoparticles may increase the toxicity of the treatment. In an ideal case, it is preferable to use nanoparticles that are not damaged upon laser irradiation. This thesis aims to develop an engineering method of robust nanoparticles for the efficient generation of bubbles for biomedical purposes.

It is first shown that the plasma formation is indeed the main physical mechanism leading to the generation of bubbles during the irradiation of 100 nm gold nanoparticles with ultrashort laser pulses (pulse width between 45 fs and 1 ps) in the near-infrared (wavelength of 800 nm). To achieve this demonstration, a pump-probe method has been developed to detect the bubble formation of about 1 μm diameter. This method enabled to show an 18 % size difference between the bubble generated from a linearly polarized laser pulse and a circularly polarized one, for pulse width below 1 ps. For longer laser pulses, it is shown that the bubble sizes are independent of the laser polarization. This unique behavior is in agreement with theoretical predictions that include the non-linear plasma formation and cannot be explained considering the particles absorption only.

Next, a design method of robust nanoparticles for the generation of bubbles is presented. This method is based on the optical properties of the nanostructures. A complete optimization of the particle size (from 1 to 200 nm diameter) and irradiation wavelength (from 300 to 1000 nm) of the nanostructures made of several plasmonic materials (gold, silver, copper, aluminum, titanium,

nickel, platinum, titanium nitride and gold-silver alloy) was performed in order to screen for the most promising nanoparticles for bubble generation. It is shown that silver nanoshells (silica core radius of 84 nm and silver layer thickness of 13 nm) irradiated with a wavelength of 525 nm are theoretically the most effective particles. In addition, the interest of nanoshells structures to increase the bubble generation efficiency in the infrared is shown.

Finally, experimental measurements of bubble generation for gold nanoshells (silica core radius of 39 nm and gold layer thickness of 28 nm), optimized for near-infrared irradiation (800 nm) are shown, confirming the presence of nanoscale bubbles upon irradiation with energy densities theoretically foreseen (35 mJ/cm^2). Electron microscopy measurements validating the integrity of the nanoparticles after the laser treatment are also shown. The measured particle damage threshold (65 mJ/cm^2) is shown to be higher than the bubble generation threshold, in agreement with the design method. In addition, cancer cell perforation is demonstrated with over 60% efficiency, which compares favorably with the other reported perforation techniques.

The presented work has significantly increased the efficiency of the bubble generation with laser. Moreover, the developed method could be adapted to a multitude of other applications such as surface-enhanced Raman spectroscopy or nanoparticle-enhanced dark field imaging. This thesis thus represents an important step towards the development of a broad plasmonic design tool.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE.....	III
REMERCIEMENTS	IV
RÉSUMÉ.....	VI
ABSTRACT	VIII
TABLE DES MATIÈRES	X
LISTE DES FIGURES.....	XIII
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	XXI
LISTE DES ANNEXES.....	XXII
CHAPITRE 1 INTRODUCTION.....	1
1.1 Problématique.....	2
1.2 Objectifs et plan de la thèse.....	3
CHAPITRE 2 REVUE DE LITTÉRATURE : GÉNÉRATION DE BULLES PAR LASER ET APPLICATIONS BIOMÉDICALES.....	5
2.1 Génération de bulles par impulsions laser fortement focalisées	6
2.1.1 Mécanismes de formation de bulles	6
2.1.2 Applications biomédicales	8
2.2 Propriétés optiques des nanoparticules plasmoniques	10
2.3 Génération de bulles par laser assisté de nanoparticules.....	18
2.3.1 Interaction résonante	19
2.3.2 Interaction non-résonante	21
2.3.3 Applications biomédicales	23
CHAPITRE 3 ARTICLE 1 : FROM THERMO- TO PLASMA-MEDIATED ULTRAFAST LASER INDUCED PLASMONIC NANOBUBBLES.....	27

3.1	Authors	27
3.2	Abstract	28
3.3	Introduction	28
3.4	Results and discussion.....	30
3.5	Conclusion.....	36
3.6	Experimental Methods	36
CHAPITRE 4 ARTICLE 2 : COMPUTATIONAL DESIGN OF DURABLE SPHERICAL NANOPARTICLES WITH OPTIMAL MATERIAL, SHAPE AND SIZE FOR ULTRAFAST PLASMON-ENHANCED NANOCAVITATION		
		38
4.1	Authors	38
4.2	Abstract	39
4.3	Introduction	39
4.4	Results and discussion.....	42
4.4.1	Computational design approach and validation	42
4.4.2	Wavelength-dependent cavitation around 100 nm AuNP and optimal size of AuNP	44
4.4.3	Importance of the choice of materials for optimal plasmon-enhanced nanocavitation	46
4.4.4	Nanoshells and multishells.....	49
4.5	Conclusion.....	53
4.6	Methods	55
4.6.1	Computation of the optical properties of plasmonic nanoparticles.....	55
4.6.2	Computation of the cavitation fluence threshold	56
4.6.3	Computation of the structural damage fluence threshold.....	57
4.7	Author contributions	57

CHAPITRE 5	ARTICLE 3 : RATIONAL DESIGN OF PLASMONIC NANOPARTICLES FOR ENHANCED CAVITATION AND CELL PERFORATION	58
5.1	Authors	58
5.2	Abstract	59
5.3	Introduction	60
5.4	Results and discussion.....	61
5.5	Conclusion.....	72
5.6	Author contributions	73
CHAPITRE 6	DISCUSSION GÉNÉRALE : MÉCANISMES DE GÉNÉRATION DE BULLES ET IRRADIATION PAR IMPULSION DOUBLE.....	74
6.1	Mécanismes de génération de bulles.....	75
6.1.1	Impact de la durée d'impulsion sur les mécanismes de dépôt d'énergie	76
6.1.2	Impact du type de nanoparticule sur les mécanismes de dépôt d'énergie.....	80
6.2	Irradiation par impulsion double	82
CHAPITRE 7	CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	86
BIBLIOGRAPHIE		89
ANNEXES		106

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 Méthodes de perforation cellulaire. (a) Perforation de cellules à l'aide d'un laser fortement focalisé. La formation d'une bulle au point focal du laser peut perforer une cellule ciblée. (b) Perforation de cellules par laser amplifié par nanoparticules (NPs). L'irradiation faiblement focalisée permet la formation de bulles autour des nanoparticules. Plusieurs cellules peuvent donc être perforées simultanément.	1
Figure 2.1 Mécanismes de génération de plasma dans l'eau. Tiré de [11]. © Applied Physics B, 2005. Reproduction avec autorisation.	7
Figure 2.2 Correction de la vue par laser (LASIK). Tiré de [3]. © IEEE, 1999. Reproduction avec autorisation.	9
Figure 2.3 Transfection automatisée de cellules par laser. Tiré de [6]. © Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1987. Reproduction avec autorisation.	10
Figure 2.4 Coupe de Lucurgue, conservée au British Museum. (a) Une source de lumière a été placée à l'intérieur de la coupe et la photographie sans flash externe montre la coupe de couleur rouge. (b) Lorsque photographiée avec un flash externe (dont le reflet est visible sur la photo), la coupe apparaît verte.	11
Figure 2.5 Propriétés optiques des nanoparticules. (a) Spectre d'absorption, de diffusion et d'extinction d'une nanoparticule d'or de 115 nm dans l'eau. (b) Amplification de champ aux pôles d'une nanoparticule d'or de 115 nm irradiée avec une longueur d'onde de 650 nm polarisée linéairement verticalement.	12
Figure 2.6 Effet de composition et de taille sur les propriétés optiques des nanoparticules. (a) Spectre d'extinction de nanoparticules d'aluminium (AlNP), d'argent (AgNP), d'or (AuNP) et de cuivre (CuNP) de 80 nm de diamètre dans l'eau. (b) Spectre d'extinction de nanoparticules d'or de 60, 80, 100, 120 et 140 nm de diamètre dans l'eau.	15
Figure 2.7 Contrôle de la résonance plasmonique des nano-coquilles. (a) Spectre d'extinction pour différentes épaisseurs d'or autour d'un noyau de silice de taille fixe. (b) Ratio entre le diamètre du noyau et l'épaisseur de la couche d'or en fonction de la longueur d'onde de	

résonance de la particule. Tiré de [109]. © Chemical Physics Letters, 1998. Reproduction avec autorisation.....	16
Figure 2.8 Contrôle de la résonance plasmonique des nano-bâtons. Tiré de [121]. © Advanced Materials, 2009. Reproduction avec autorisation.....	17
Figure 2.9 Mécanisme de formation de bulles lors d'une interaction résonante. L'absorption de lumière chauffe la nanoparticule. La particule chaude chauffe ensuite l'eau environnante pour finalement former une bulle autour de la nanostructure.	19
Figure 2.10 Tableau récapitulatif de la génération de bulles par interaction résonante.	21
Figure 2.11 Mécanisme de formation de bulle lors d'une interaction non-résonante. Il y a génération de plasma dans le champ-proche de la nanoparticule. La relaxation de ce plasma chauffe l'eau autour de la nanoparticule pour finalement former une bulle autour de la nanostructure.	22
Figure 2.12 Tableau récapitulatif de la génération de bulles par interaction non-résonante.	23
Figure 2.13 Applications biomédicales de la génération de bulles par laser assisté de nanoparticules plasmoniques. (a) La thérapie photothermique consiste en l'irradiation de nanoparticules sur une cellule. La chaleur ouvre des trous dans la cellule qui provoque sa mort. (b) La livraison de médicament consiste en l'irradiation d'une nanoparticule sur laquelle une molécule est attachée. Le chauffage, la fonte de la particule ou la formation d'une bulle brise le lien entre la nanoparticule et la molécule, relâchant cette dernière dans le milieu.....	24
Figure 2.14 Méthode de transfection par génération de bulle par laser assisté de nanoparticule. (a) Des nanoparticules sont accrochées à la surface des cellules et du matériel génétique est inséré dans le milieu. (b) Les nanoparticules sont irradiées. (c) Il y a formation de bulles autour des nanoparticules. (d) Les bulles forment des trous dans la membrane cellulaire, permettant de faire entrer le bagage génétique dans la cellule. Tiré de [15]. © Journal of Photochemistry and Photobiology C, 2013. Reproduction avec autorisation.....	25
Figure 3.1 Schematic comparison of thermo-mediated and plasma-mediated nanocavitation mechanisms. (a) Thermo-mediated nanocavitation. Electric field absorption in the particle leads to the extreme heating of this particle. This heat then transfers to the surrounding water	

and in turn leads to thermo-mediated nanocavitation. (b) Plasma-mediated nanocavitation. Near-field enhancement around the particle leads to plasma generation in the water through multiphotonic ionization. This plasma then relaxes and transfers its energy to the water which in turn leads to plasma-mediated nanocavitation.29

Figure 3.2 Polarization dependence of the electric field enhancement around a 100nm gold nanoparticle in water. In both cases, laser propagation is perpendicular to the figure plane. (a) The enhancement of a linearly polarized field is distributed at the poles of the particle and the maximum enhancement is ~ 4.5 . (b) The enhancement of a circularly polarized field is distributed all around the nanoparticle with a maximum of ~ 3.2 . (c) The absorbed field distribution inside the NP for linear polarization. (d) The absorbed field distribution inside the NP for circular polarization.31

Figure 3.3 Schematic representation of the polarization dependence of the plasma-mediated nanocavitation. Linearly polarized pulses induce higher field enhancement (red), higher plasma production (purple) and leads to larger nanobubbles (blue) than pulses with a circular polarization.32

Figure 3.4 Polarization dependence of the nanobubbles scattering signal. Nanobubbles have been generated with an average fluence of 180mJ/cm^2 around 100nm AuNPs in water. (a) Nanobubbles generated with a 45fs pulse duration. A large difference between the signals can be observed. (b) Nanobubbles generated with a 1ps pulse duration. No significant difference between the signals can be observed.33

Figure 3.5 Ratios of the bubbles generated with linear polarization over bubbles generated with circular polarization for different laser pulse durations. (a) Experimental ratio of the signal amplitudes coming from bubbles produced with a linear polarization over the ones produced with a circular polarization as a function of pulse duration for an average fluence of 180mJ/cm^2 . Error bars come from the uncertainty in the signal amplitude determination caused by the remaining noise in the signal after averaging. Standard deviation of this noise has been considered. (b) Ratio of the maximum diameter of bubbles produced with a linear polarization over the ones produced with a circular polarization for the same average fluence. Experimental maximum diameter ratios deduced from the signal amplitudes are shown by the blue dots. Green squares show the simulation results assuming that the bubble

volume (V) is proportional to the deposited energy (E), whereas the red triangles show the same simulation when $V \sim E^{0.6}$35

Figure 4.1 Optimization of irradiation condition and plasmonic nanomaterials for nanocavitation.

An *in-silico* procedure screens possible plasmonic materials, nanostructure shapes and irradiation wavelengths to minimize the energy required for cavitation while avoiding damage to the NP.42

Figure 4.2 Validation of the computational design methodology. Micron-size bubble detection

threshold and theoretical cavitation threshold based on an optical breakdown threshold as a function of AuNP diameter. As expected, the experimental results are slightly higher because of the larger bubble detection threshold.43

Figure 4.3 Wavelength-dependent plasmon-enhanced cavitation threshold with 100 nm AuNP

and ultrashort laser pulses (70 fs) (a) Cavitation threshold in pure water (no NP) as a function of the irradiation wavelength. Each discrete step corresponds to a change in the number of photons required to photoionize water (band gap of 6.5 eV). (b) Near-field enhancement and absorption cross-section for a 100 nm AuNP in water as a function of the irradiation wavelength. (c) Cavitation threshold for 100 nm water-immersed AuNP. Red and green lines respectively correspond to regions where the NP sustain structural damage and remain intact. The orange line indicates a region where the melting fluence is less than twice the cavitation fluence threshold. (d) Fluence needed to reach cavitation without melting. The white area indicates a region where achieving durable cavitation is impossible. The white line shows the factor of safety boundary, a limit where the damage fluence is twice the cavitation fluence. The pink line indicates the diameter corresponding to the minimal fluence at each wavelength while still respecting the factor of safety.45

Figure 4.4 Impact of the choice of material for designing optimal NP. (a) Optimal NP diameter

for each material as a function of wavelength. When no line is present, cavitation cannot be induced without damaging the particle at this wavelength for this material. Ni, Ti and Pt are not shown because no solution exists at any wavelength. (b) Corresponding cavitation thresholds. (c) Multipolar contributions to the near-field enhancement for optimized NP. Inset shows characteristic examples of mostly dipolar and mostly multipolar interaction with optimal AuNP.48

Figure 4.5 Optimal NS for various metallic compositions. (a) Optimal NS inner core radius (in grey) and total outer radius (in color) for CuNS, AuNS and AgNS. Blank regions indicate that no design leading to cavitation without damage exists. Dash lines indicate the guidelines for the optimal inner core radius ($\Delta\lambda = 0.87\sigma$) and the outer radius ($r_2 \sim 0.76\lambda/2\pi n$). (b) Determination of the optimal inner core radius. The difference between the extinction peak and laser irradiation wavelengths ($\Delta\lambda$) must be 0.87 times the half width at half maximum (σ) of the extinction peak in order to reach optimality. (c) Optimal cavitation fluence threshold for all tested NS as a function of the irradiation wavelength. (d) Cavitation fluence threshold for optimal NS and NP at $\lambda = 800$ nm.50

Figure 4.6 Optimal n -AuMS and n -AgMS with 1 to 5 layers. (a) Cavitation fluence threshold for Au (red) and Ag (blue) n -MS as a function of the number of layers. (b) Optimal sizes of the corresponding n -MS. (c) Comparison of the extinction spectra of the optimal AuNP, AuNS and AuMS for an irradiation of $\lambda = 800$ nm.53

Figure 4.7 Summary of the major findings. (a) NP and (b) NS feasible and optimized sizes and wavelengths for all studied materials in the UV-visible and NIR. The cavitation fluences for the optimal particle size irradiated at optimal wavelength are also indicated.54

Figure 5.1 Principle of the *in-silico* rational design of plasmonic nanostructures for plasmon-enhanced nanocavitation and cell optoporation. We aim to minimize the fluence required to generate plasmonic bubbles (objective function), while avoiding damage to nanoparticles (constraint). The example given here is for AuNS with a total diameter under 200 nm. Our model-based constrained optimization framework yields the parameters describing the AuNS morphology that optimizes the objective function while respecting the constraints over the parameter search space. These designed particles enable bubble generation and cell membrane perforation at lower fluence.62

Figure 5.2 *In-silico* rational design strategy of AuNS. The two optimizing parameters are SiO₂ core radius and gold layer thickness. (a) Maximal near-field enhancement as a function of AuNS dimensions. The white lines define the locus of cavitation ($\rho=10^{21}$ cm⁻³) for a fluence of 35mJ/cm², a judicious fluence example that corresponds to the breakdown threshold of NS660. (b) Linear absorption coefficient as a function of AuNS dimensions. The white line indicates the locus of irreversible damage for a fluence of 35mJ/cm². (c) The four different

"states" defined by the intersection of the cavitation and irreversible damage loci: (N) Non-cavitating intact AuNS, (D) Damaged non-cavitating AuNS, (B) Cavitating (Bubble) intact AuNS and (B+D) Cavitating (Bubble) damaged AuNS. (d) Threshold fluences for nanocavitation as a function of AuNS dimensions. The plasmon resonance condition at 800 nm is indicated by the solid-black line. The factor of safety ($F_{\text{damage}} = 2F_{\text{breakdown}}$) is indicated by the solid-white line. The optimal AuNS (triangle) and the selected AuNS (NS800 (square), NS660 (circle) and NP150 (hexagon)) are shown. (e) The state trajectories of NS800, NS660 and NP150 as a function of fluence.63

Figure 5.3 Experimental characterization of AuNS-assisted nanocavitation. (a) Experimental bubble threshold for the NS800 and the NS660 using both shadowgraphy and scattering methods. (b) Consecutive bubbles generated from a single particle. 13 single-NS660 were irradiated with 50 mJ/cm² pulses and tracked. Consecutive bubbles were measured using the shadowgraphy technique and their diameters measured (green line). The same methodology was applied to single-NS800 at 10 mJ/cm², but no consecutive bubbles have been observed (blue line).66

Figure 5.4 Characterization of the structural damage sustained by AuNS following laser irradiation. (a) TEM image of the NS660 after 40mJ/cm² irradiation. (b) Proportion of intact, cracked and melted NS660. Dark blue bars correspond to 0 mJ/cm², light blue to 40 mJ/cm², yellow to 67 mJ/cm² and orange to 80 mJ/cm². (c) Plasmonic resonance peak position of the NS660 after laser irradiation as a function of fluence. Damage and bubble threshold are indicated. (d) TEM image of the NS800 after 8mJ/cm² irradiation. (e) Proportion of intact, cracked and melted NS800. Dark blue bars correspond to 0 mJ/cm², light blue to 1 mJ/cm², yellow to 3 mJ/cm² and orange to 8 mJ/cm². (f) Plasmonic resonance peak position of the NS800 after laser irradiation as a function of fluence. Damage and bubble thresholds are indicated.68

Figure 5.5 Breast cancer cell perforation with AuNS. Green and red staining indicate membrane perforation and cell death, respectively. (a) Fluorescence image of the cells at 30, 60 and 100 mJ/cm² using NS660. (b) Perforation rate and viability as a function of fluence using NS660. The perforation threshold is 40 mJ/cm² and the maximal perforation rate is 61±15 % at 60 mJ/cm². Bubble, damage and optoporation thresholds are indicated. (c) Fluorescence

image of the cells at 10, 40 and 60 mJ/cm ² using NS800. (d) Perforation rate and viability as a function of fluence using NS800. The perforation threshold is 20 mJ/cm ² and the maximal perforation rate is 49 % at 40 mJ/cm ² . Bubble, damage and optoporation thresholds are indicated.	71
Figure 5.6 Comparison of the design and experimental state-trajectory for NS660, NS800 and NP150.	72
Figure 6.1 Mécanismes de transfert énergétique. (a) Mécanismes physique de formation de bulles. (b) Mécanismes physique de formation de plasma dans l'eau.	75
Figure 6.2 Apport des mécanismes de dépôt d'énergie pour des durées d'impulsion de (a) 100 fs, (b) 2 ps, (c) 8 ps et (d) 146 ps en fonction de la fluence laser pour l'irradiation résonante de nano-coquilles d'or (épaisseur de couche de 15 nm) avec un cœur de silice (diamètre du cœur de 112 nm).	78
Figure 6.3 Impact de la durée d'impulsion sur le dépôt d'énergie pour une fluence de 35 mJ/cm ² . (a) Apport des différents mécanismes en fonction de la durée d'impulsion. (b) Impact du mécanisme thermoïonique sur l'énergie déposée. (c) Mesure expérimentale du diamètre des bulles générées en fonction de la durée d'impulsion.	79
Figure 6.4 Impact de la résonance des nanostructures sur les mécanismes de dépôt d'énergie dans l'eau. Contribution des mécanismes d'absorption, d'ionisation multiphotonique et d'émission thermoïonique en fonction de la fluence lors de l'irradiation ultrabrève (temps d'impulsion de 100 fs) de (a) nano-coquilles résonantes (cœur de silice de 112 nm de diamètre et couche d'or de 15 nm d'épaisseur) et (b) nanoparticules non-résonantes (diamètre de 100nm). Contribution des mécanismes en fonction de la durée d'impulsion pour (c) des nano-coquilles résonantes irradiées à 35 mJ/cm ² et (d) des nanoparticules non-résonantes irradiées à 150 mJ/cm ²	81
Figure 6.5 Paramètres d'irradiation d'une nanoparticule d'argent par impulsion double. (a) Façonnage spectro-temporel de l'impulsion double. (b) Propriétés optiques des nanoparticules d'argent de 100 nm en fonction de la longueur d'onde d'irradiation.	83

Figure 6.6 Résultats de simulation de l'irradiation de nanoparticule d'argent de 100 nm. (a) Densité d'énergie déposée dans l'eau et (b) densité de plasma générée en fonction du délai de l'impulsion double et de la durée de l'impulsion simple (intensité crête équivalente).84

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

BEM	Boundary elements method (Méthode d'éléments de frontière)
DDA	Discret dipole approximation (Approximation de dipôles discrets)
DMEM	Dulbecco's modified Eagle's medium (Modification de Dulbecco de milieu Eagle)
FBS	Fetal bovine serum (Sérum de veau fœtal)
FDTD	Finite-difference time-domain (Différences finies en domaine temporel)
FEM	Finite elements method (Méthode d'éléments finis)
LSPR	Localized surface plasmon resonance (Résonance plasmonique de surface localisée)
MS	Multishell (Multi-coquille)
NFE	Near-field enhancement (Amplification du champ proche)
NIR	Near infrared (Infrarouge proche)
NP	Nanoparticle (Nanoparticule)
NS	Nanoshell (Nano-coquille)
PBS	Phosphate-buffered saline (Tampon phosphate salin)
PI	Propidium iodide (Iodure de propidium)
SERS	Surface-enhanced raman scattering (Diffusion Raman amplifiée par la surface)
TEM	Transmission electron microscopy (Microscopie électronique en transmission)
UV	Ultraviolet
VIS	Visible

LISTE DES ANNEXES

Annexe A - From Thermo- to Plasma-Mediated Ultrafast Laser Induced Plasmonic Nanobubbles: Supporting Information	106
Annexe B - Computational design of durable spherical nanoparticles with optimal material, shape and size for ultrafast plasmon-enhanced nanocavitation: Supporting Information.....	117
Annexe C - Rational design of plasmonic nanoparticles for enhanced cavitation and cell perforation: Supporting Information	128
Annexe D – Liste de publications	139

CHAPITRE 1 INTRODUCTION

Générer des bulles dans un tissu biologique à l'aide d'une irradiation laser est un procédé utilisé en médecine depuis plus de 35 ans. En effet, les années 1980 ont vu naître la correction de la vue par laser [1]–[4], qui est sans doute l'application la plus célèbre tirant profit de la génération de bulles. De plus, cet outil chirurgical a permis le développement d'une nouvelle méthode de perforation cellulaire [5]–[10]. Au lieu d'utiliser une aiguille pour perforer la membrane des cellules et y injecter du matériel biologique, on a montré qu'il était possible de focaliser des impulsions laser en surface de la cellule, générant une bulle qui perce la membrane [11] (Figure 1.1a). Toutefois, ce procédé s'avère trop lent pour espérer faire de la thérapie génique *in-vivo* à grande échelle.

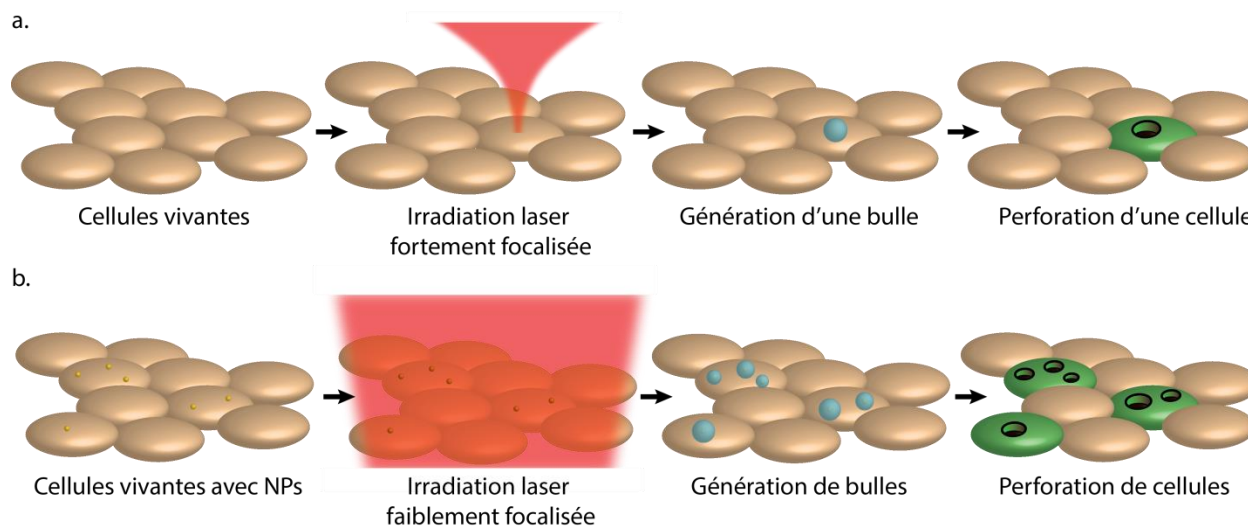


Figure 1.1 Méthodes de perforation cellulaire. (a) Perforation de cellules à l'aide d'un laser fortement focalisé. La formation d'une bulle au point focal du laser peut perforer une cellule ciblée. (b) Perforation de cellules par laser amplifié par nanoparticules (NPs). L'irradiation faiblement focalisée permet la formation de bulles autour des nanoparticules. Plusieurs cellules peuvent donc être perforées simultanément.

Les dernières années ont vu un rapide développement des nanoparticules plasmoniques. Ces dernières peuvent agir comme des nano-antennes qui permettent de concentrer la lumière avec une précision sans précédent [12]–[14]. L'idée d'attacher des nanoparticules en surface de cellules ciblées a donné un souffle nouveau à la génération de bulles comme outil de perforation

cellulaire [15]. La possibilité d'irradier un grand nombre de nanoparticules simultanément pour générer un grand nombre de bulles de façon précise et rapide a rouvert la possibilité de réaliser la thérapie génique (Figure 1.1b). De plus, l'irradiation de nanoparticules a permis le développement de plusieurs autres applications biomédicales, comme la thérapie photothermique [16]–[22] et la livraison de médicaments [23]–[29].

Plusieurs mécanismes physiques sont impliqués lors de la génération de bulle par irradiation de nanoparticules. D'abord, la nanoparticule peut absorber la lumière incidente. Cette absorption chauffe la nanostructure et la chaleur peut être transférée à l'eau par conduction thermique. La formation d'une bulle autour de la nanoparticule peut donc se produire si la température de l'eau s'élève suffisamment. Un autre mécanisme, récemment proposé, consiste à générer un nanoplasma dans le champ-proche de la nanoparticule [30]. La génération de plasma est un effet fortement non-linéaire et requiert l'utilisation d'impulsions ultrabrèves. Lors de sa relaxation, le plasma transfère son énergie aux molécules d'eau, chauffant ainsi l'environnement de la nanoparticule. Si l'élévation de température de l'eau est suffisante, une bulle peut être créée. Par contre, ce mécanisme novateur n'a pas encore été vérifié expérimentalement et repose uniquement sur des études de simulations théoriques.

1.1 Problématique

L'utilisation de nanoparticules dans un contexte biomédical peut engendrer des complications. En effet, certains de ces matériaux peuvent présenter un niveau de cytotoxicité trop élevé pour espérer les introduire à l'intérieur du corps humain. En particulier, les petits fragments de nanoparticules d'environ 1 nm peuvent s'insérer dans l'ADN des cellules et provoquer des mutations indésirables [31]. L'absorption de lumière peut induire la fragmentation des nanoparticules [32] et relâcher de tels débris dans l'environnement [33]. De plus, si les nanoparticules sont endommagées après une seule impulsion, l'irradiation subséquente de ces particules n'est pas envisageable. Dans un cas idéal, il est préférable d'utiliser des nanoparticules qui sont robustes face à l'irradiation laser.

Une méthode de génération de bulles reposant sur le mécanisme physique d'absorption des nanoparticules comporte un risque accru de dommages, car il consiste justement à chauffer les nanoparticules. De son côté, la génération de plasma permet de conserver l'intégrité des

particules, car elle permet d'éviter le chauffage des nanostructures en déposant l'énergie directement dans l'eau, utilisant les nanoparticules comme des nano-lentilles plutôt que des nano-absorbants. Par contre, les techniques actuelles de génération de bulles par plasma requièrent beaucoup plus de puissance d'irradiation que les méthodes de chauffage, car elles ne profitent pas de la pleine résonance plasmonique des nanoparticules. De plus, il n'existe aucune méthode de conception de nanoparticules robustes pour la génération de bulles par laser.

1.2 Objectifs et plan de la thèse

La présente thèse a pour but de répondre aux problématiques mentionnées précédemment. Pour ce faire, les objectifs suivants ont été établis :

1. Démontrer expérimentalement la dominance du mécanisme de plasma lors de la génération de bulles par irradiation non-résonante de nanoparticules plasmoniques.
2. Élaborer une méthode pour faire la conception *in-silico* de nanoparticules robustes permettant la génération optimisée de bulles par plasma.
3. Valider expérimentalement la méthode de conception et montrer sa transférabilité dans un contexte biomédical.

Afin de répondre à ces objectifs, la thèse est divisée en plusieurs chapitres. Premièrement, le chapitre 2 consiste en une revue de littérature exposant l'état de l'art de la génération de bulles par laser. Cette revue couvre d'abord la génération de bulles par laser fortement focalisé dans l'eau. Les propriétés optiques des nanoparticules plasmoniques sont ensuite exposées avec une emphase particulière sur les méthodes permettant de contrôler la résonance de ces dernières. Finalement, les utilisations de nanoparticules résonantes et non-résonantes pour la génération de bulles dans un contexte biomédical sont répertoriées.

Deuxièmement, le chapitre 3 répond au premier objectif de cette thèse. Il consiste en une transcription de l'article « From Thermo- to Plasma-Mediated Ultrafast Laser-Induced Plasmonic Nanobubbles » paru dans la revue *ACS Photonics*. Cet article montre la première démonstration expérimentale de la dominance du plasma lors de la génération de bulles par irradiation femtoseconde de nanoparticules non-résonantes. Cet article montre également les conditions d'irradiation nécessaires pour que le plasma soit le mécanisme principal de génération de bulle plutôt que l'absorption.

Troisièmement, le chapitre 4 répond au deuxième objectif de cette thèse. Il consiste en une transcription de l'article « Computational design of durable spherical nanoparticles with optimal material, shape and size for ultrafast plasmon-enhanced nanocavitation » publié dans la revue *ACS Photonics*. Cet article montre la méthode de conception de nanoparticules robustes pour la génération de bulles. On y fait également l'optimisation de la taille des nanoparticules, de leur structure et de la longueur d'onde d'irradiation pour plusieurs matériaux plasmoniques. Cette étude représente donc un dépistage à grande échelle (étude de plus de 14 millions de combinaisons d'irradiation) des différentes nanoparticules pouvant être utilisée pour générer des bulles de manière robuste et efficace.

Quatrièmement, le chapitre 5 répond au troisième objectif de cette thèse. Il consiste en une transcription de l'article « Rational design of plasmonic nanoparticles for enhanced cavitation and cell perforation » publié dans la revue *Nano Letters*. On montre dans cet article une validation expérimentale du procédé de conception précédemment élaboré. Guidé par le dépistage effectué au chapitre précédent, des nano-coquilles d'or optimisées ont été irradiées dans l'infrarouge. L'observation expérimentale de la génération efficace de bulles y est présentée, ainsi que la confirmation de la conservation de l'intégrité des nanostructures. De plus, la perforation de cellules cancéreuses y est démontrée avec une excellente efficacité.

Finalement, le chapitre 7 consiste en une discussion générale sur l'ensemble de la thèse. Il contient une discussion sur les mécanismes physiques de formation de bulles en fonction des conditions d'irradiations. De plus, à la lumière de la compréhension des mécanismes de dépôt d'énergie dans l'eau, on y propose une méthode d'irradiation novatrice impliquant la combinaison de deux impulsions laser de durée et de longueur d'onde différentes. Une preuve de concept de cette méthode d'irradiation est fournie. Cette technique pourrait ouvrir la voie à un processus encore plus efficace de génération de bulle.

CHAPITRE 2 REVUE DE LITTÉRATURE : GÉNÉRATION DE BULLES PAR LASER ET APPLICATIONS BIOMÉDICALES

La génération de bulles par laser représente un outil grandement utilisé dans le domaine biomédical depuis maintenant plusieurs années. La correction de la vue par laser [1]–[4] est sans doute l'application la plus célèbre que ce formidable instrument a permis de développer dans les années 1980, de perfectionner dans les années 1990 et de populariser dans les années 2000. Outre cette technologie, la génération de bulles par laser a également offert une méthode pour développer la thérapie génique. Le potentiel de ce procédé a cependant été freiné par le trop faible débit de perforation cellulaire qu'il offrait.

Dans les dernières années, l'essor de la nanotechnologie a donné un nouveau souffle à la génération de bulles de cavitation par laser. En effet, on a récemment découvert que les nanoparticules plasmoniques pouvaient agir comme des nano-antennes, facilitant la collecte et la redistribution de la lumière à l'échelle nanométrique [12]–[14]. Ceci a donc permis d'améliorer l'outil que représente la génération de bulles, le rendant plus précis et plus efficace.

La présente revue de littérature a pour but d'établir l'état de l'art en ce qui a trait aux applications biomédicales de la génération de bulles par laser. De plus, elle vise à décrire les avancées récentes concernant la compréhension des mécanismes physiques responsables de la cavitation. Nous verrons que la compréhension de ces mécanismes est primordiale pour le développement de nouvelles nanostructures plus efficaces qui pourraient bénéficier à de nombreuses applications biomédicales.

Nous établirons d'abord les bases de la génération de bulles lorsqu'une impulsion laser est fortement focalisée dans l'eau. Cette technique a été largement étudiée dans les années 1980 et a permis de nombreuses avancées technologiques, comme la chirurgie oculaire [34]–[38] ainsi que la perforation de cellules individuelles [6], [7], [9]. Ensuite, nous présenterons les propriétés optiques des nanoparticules métalliques et introduirons les concepts d'interaction résonante et non-résonante entre l'irradiation laser et la nanoparticule. De plus, nous illustrerons les différents moyens pour contrôler les propriétés optiques des nanostructures. Finalement, nous expliquerons comment les nanoparticules peuvent faciliter la génération de bulles et présenterons l'état de l'art des diverses applications biomédicales les utilisant, tel la thérapie photothermique [39], [40], la livraison de médicaments [41], [42] et la transfection cellulaire [43], [44].

2.1 Génération de bulles par impulsions laser fortement focalisées

En focalisant fortement une impulsion laser dans l'eau, il est possible de générer une bulle au point focal du laser [45]–[49]. Bien que l'eau soit relativement transparente dans le visible, il a été montré que des interactions non-linéaires peuvent exciter les molécules d'eau lorsque l'intensité laser est suffisamment élevée [11]. Une densité d'électrons libres, aussi appelée «plasma», peut ainsi se former dans la région focale du laser. Lors de la relaxation de ce plasma, les molécules d'eau chauffent et une bulle peut se former. Nous débuterons cette section par une description théorique des mécanismes de formation de plasma dans l'eau. Par la suite, nous passerons en revue les différentes applications biomédicales qui ont été développées grâce à cette méthode de génération de bulles. En particulier, nous aborderons le développement de la chirurgie oculaire ainsi que de la perforation de cellule individuelle permettant d'introduire une séquence d'ADN ou d'ARN dans la cellule perforée.

2.1.1 Mécanismes de formation de bulles

Bien que l'eau ne soit pas un solide périodique, Sacchi et al. ont proposé d'approximer son comportement optique comme celui d'un semiconducteur amorphe, où le gap serait l'énergie de transition de l'orbitale moléculaire $1b^1$ à un niveau excité [50]. Plusieurs études ont par la suite montré que ce gap était d'environ 6.5 eV [51]–[54]. Plus récemment, il a été montré que le gap de l'eau était en fait d'environ 9.5 eV, mais que l'eau posséderait des niveaux énergétiques intermédiaires dans le haut du gap [55]. Malgré tout, cette description plus complète fait en sorte que, pour la lumière visible, le gap effectif serait d'environ 6.5 eV, comme les études expérimentales précédentes le montraient.

Ainsi, pour photoioniser les molécules d'eau, il faut irradier l'eau avec des photons d'au moins 6.5 eV, soit une longueur d'onde d'au plus 190 nm, ce qui représente une irradiation dans l'ultraviolet (UV) lointain. En effet, l'absorption de l'eau dans l'UV est connue depuis longtemps [56]. La génération de bulle par focalisation de photons dans l'UV lointain utilise donc l'absorption linéaire de l'eau pour transférer directement l'énergie de l'irradiation à l'eau. Si l'eau chauffe suffisamment, un changement de phase est possible et la génération d'une bulle se produit.

Par contre, pour des irradiations dans le visible ou dans l'infrarouge, une simple absorption est impossible et le processus d'excitation est plus complexe. Vogel et al. [11] ont illustré les différents phénomènes pouvant se produire lorsque l'énergie des photons est inférieure à l'énergie du gap (Figure 2.1).

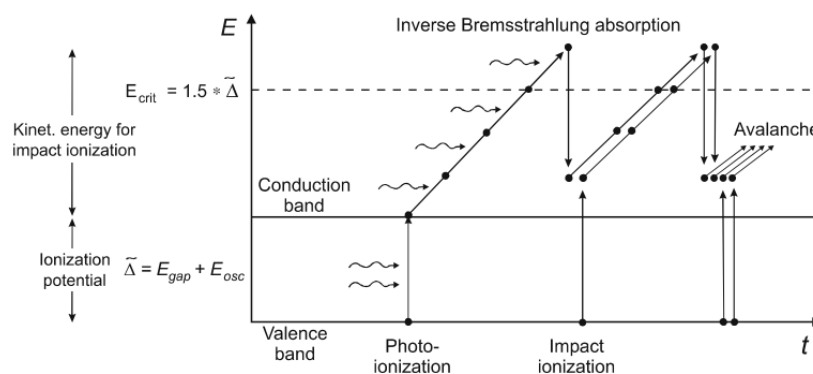


Figure 2.1 Mécanismes de génération de plasma dans l'eau. Tiré de [11]. © Applied Physics B, 2005. Reproduction avec autorisation.

D'abord, les molécules d'eau peuvent être excitées si plusieurs photons interagissent simultanément avec celles-ci. Il s'agit d'une ionisation multiphotonique. L'ionisation multiphotonique est un processus non-linéaire qui dépend fortement de l'intensité lumineuse. Le formalisme théorique décrivant ce phénomène a été élaboré par Keldysh [57] et a été reproduit dans plusieurs ouvrages [11], [30], [58], [59].

Ensuite, les électrons excités peuvent absorber linéairement les photons par Bremsstrahlung inverse [60]. Ce phénomène a pour effet d'augmenter l'énergie cinétique des électrons, c'est-à-dire d'augmenter la température du plasma. De plus, lorsque les électrons sont suffisamment énergétiques, ils peuvent générer d'autres porteurs de charge par ionisation par impact. Ils cèdent alors une partie de leur énergie cinétique à un électron non-excité pour lui permettre de surmonter le gap, créant ainsi un effet d'avalanche. Il a été montré que ce phénomène se produit lorsque l'électron acquiert plus de 1,5 fois l'énergie du gap [61], [62]. Hallo et al. ont élaboré un formalisme théorique pour quantifier l'ionisation par impact [63] qui a été reproduit dans plusieurs articles [30], [58].

Finalement, lorsque la densité de plasma atteint un seuil critique, il se produit une décharge optique dans le milieu. Cette décharge est caractérisée par l'émission d'une lumière blanche. La

désexcitation du plasma peut ensuite entraîner l'émission d'une onde de choc ainsi que la formation d'une bulle de cavitation. Le seuil critique de décharge optique est donc lié au seuil critique de formation de bulles. Il a été établi que ce seuil consiste en une densité de plasma de 10^{21} électrons/cm⁻³ [11], [59], [64]. Cependant, d'autres valeurs ont été rapportées [65] et ce seuil ne semble pas être un critère fiable pour décrire la formation de bulles par plasma. En effet, un récent article de notre groupe propose un seuil de cavitation basé sur la densité d'énergie déposée et montre un excellent accord avec de nombreuses expériences effectuées dans des conditions d'irradiations très différentes les unes des autres [66].

2.1.2 Applications biomédicales

La correction de la vue par laser est probablement l'application biomédicale la plus connue impliquant la formation de bulles par laser fortement focalisé. Le développement de cette technologie a débuté dans les années 1980 avec la chirurgie intraoculaire [34]–[38]. On utilisait alors des lasers à impulsions nanosecondes qu'on focalisait à l'intérieur de l'œil, principalement pour le traitement des cataractes. L'utilisation d'impulsions nanosecondes empêchait toutefois de faire des incisions localisées et précises, car l'ablation produite par ce type de laser présente une importante zone affectée. C'est le développement des lasers femtosecondes qui a permis de faire des opérations plus délicates, car ce type d'impulsion réduit significativement la zone affectée lors de l'ablation [67], [68]. En utilisant ce nouveau type de laser, l'ablation laser de la cornée de l'œil devenait envisageable. C'est ainsi que s'est développée la technique de correction de la vue par laser (LASIK) [1]–[4].

Le procédé de cette célèbre opération est présenté à la figure 2.2 [3]. Il consiste d'abord à faire une coupe dans la partie externe de la cornée en focalisant successivement des impulsions laser femtosecondes en forme de cercle. Ces impulsions forment de minuscules bulles qui découpent le tissu avec précision. Puis, la couche externe est soulevée, exposant la partie interne de la cornée. On fait ensuite l'ablation de cette dernière à l'aide d'impulsions UV nanosecondes provenant d'un laser excimer, de manière à corriger la courbure de la cornée. Finalement, on peut redéposer la partie externe de la cornée sur l'œil, minimisant ainsi le temps de guérison de l'opération. Ce procédé est maintenant pratiqué de manière routinière (plus de 16 millions de fois en 2009) avec un taux de satisfaction de plus de 95 % [69].

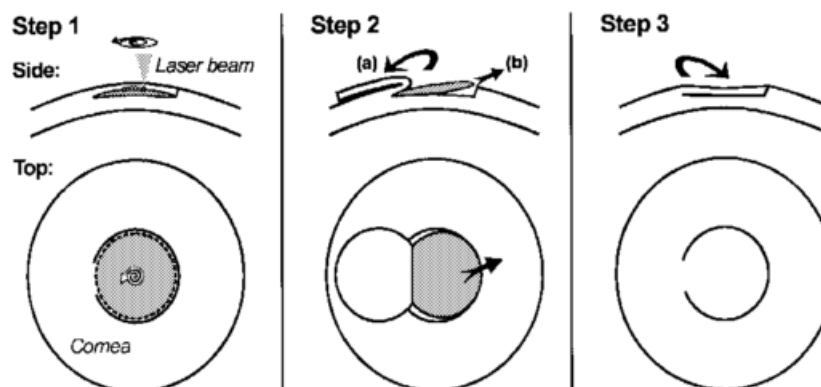


Figure 2.2 Correction de la vue par laser (LASIK). Tiré de [3]. © IEEE, 1999. Reproduction avec autorisation.

Une autre application, moins connue, de la formation de bulle par laser focalisé, est la perforation et la transfection de cellules individuelles [5]–[10], [70]–[75]. La transfection d'une cellule consiste à faire entrer du matériel génétique dans une cellule et que celle-ci exprime les gènes ainsi transférés. Tout comme la chirurgie oculaire, le développement de cette technique a également débuté dans les années 1980 avec les travaux de Tsukakoshi et al. [9], Kurata et al. [7] et Tao et al. [6]. En focalisant un faisceau laser UV sur la membrane des cellules, il a été montré que la perméabilité des cellules était grandement augmentée, étant donné la formation de trous de 2-4 μm [70], attribuable à la formation de bulles de dimensions similaires. L'ADN environnant peut ainsi pénétrer à l'intérieur des cellules perforées et les cellules récupèrent de cette perforation en 1-2 minutes [8]. De plus, il a été montré qu'il était possible d'automatiser le système de manière à irradier plus de 1000 cellules par heure (Figure 2.3), soit deux ordres de grandeur de plus que la technique classique de micro-injection (injection du matériel génétique à l'aide d'une aiguille) [6].

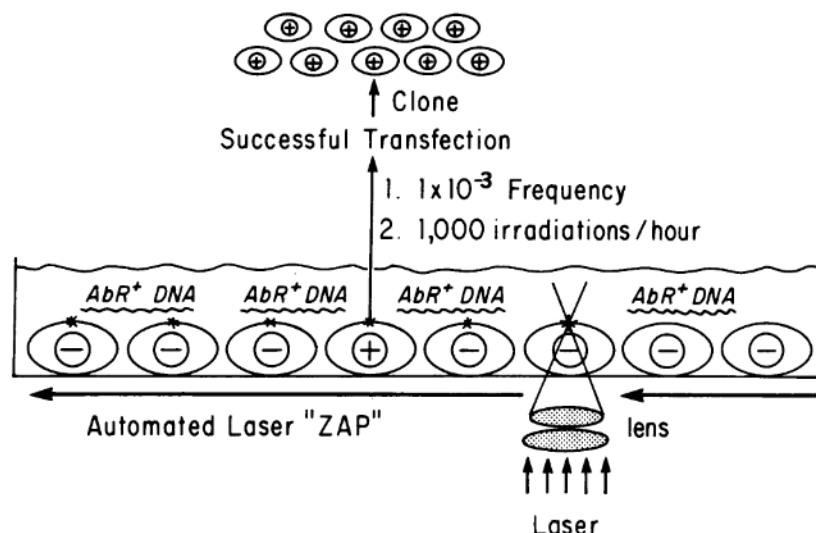


Figure 2.3 Transfection automatisée de cellules par laser. Tiré de [6]. © Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1987. Reproduction avec autorisation.

Avant l'apparition des lasers femtosecondes, cette technique était limitée par l'utilisation d'irradiation UV. Les impulsions ultrabrèves ont ouvert la possibilité d'effectuer la perforation cellulaire à l'aide d'une irradiation infrarouge [5], profitant de la génération non-linéaire de plasma. L'utilisation d'impulsion infrarouge permet de diminuer les dommages collatéraux du traitement, étant donné l'absorption limitée des tissus dans cette région du spectre. Elle ouvre donc la voie à un traitement *in-vivo*. Plusieurs défis limitent cependant l'atteinte de cet objectif, particulièrement le manque de sélectivité et de rapidité du traitement, ainsi que la densité d'énergie (fluence) élevée requise pour atteindre la cavitation. L'utilisation de nanoparticules plasmoniques apporte une solution pour remédier à ces contraintes.

2.2 Propriétés optiques des nanoparticules plasmoniques

Les nanoparticules plasmoniques consistent en des particules métalliques de taille plus petite que la longueur d'onde du visible [76]. Comme elles sont métalliques, elles possèdent un nuage d'électrons délocalisés qui peut être grandement affecté par la présence d'une onde électromagnétique, leur conférant des propriétés optiques particulières. Ces particules sont utilisées depuis très longtemps, le plus vieil exemple étant la Coupe de Lycurgue qui date du 4^e siècle (Figure 2.4) [77]. À cause de la présence de nanoparticules d'alliage or-argent, cette coupe

romaine apparaît verte lorsqu'illuminée de l'extérieur et rouge lorsqu'illuminée de l'intérieur. Bien entendu, le lien entre ces propriétés optiques spéciales et la présence de nanoparticules n'était pas connu à l'époque et ne fût découvert qu'à la fin des années 1980 par Barber et Freestone grâce à la microscopie électronique [78].



Figure 2.4 Coupe de Lucurgue, conservée au British Museum. (a) Une source de lumière a été placée à l'intérieur de la coupe et la photographie sans flash externe montre la coupe de couleur rouge. (b) Lorsque photographiée avec un flash externe (dont le reflet est visible sur la photo), la coupe apparaît verte.

La taille des nanoparticules étant plus petite que la longueur d'onde de la lumière, les électrons qui s'y trouvent oscillent collectivement, formant une accumulation oscillante de charges positives et négatives de part et d'autre de la particule. Lorsqu'elle est très petite, on peut donc modéliser la nanoparticule comme un dipôle oscillant [79]. Lorsque la fréquence de la lumière correspond à la fréquence d'oscillation propre du nuage d'électrons libres, il se produit un phénomène de résonance. Cette résonance est caractérisée par un pic d'extinction dans le spectre de transmission de la lumière. Un exemple est fourni à la figure 2.5a où on montre le spectre d'extinction théorique d'une nanoparticule d'or de 115 nm de diamètre dans l'eau. On constate qu'il y a résonance à environ 580 nm. La position spectrale du pic de résonance dépend de plusieurs paramètres, comme la taille de la particule, sa composition et sa géométrie. En général, on dit d'une interaction lumière-nanoparticule qu'elle est résonante lorsque la longueur d'onde d'excitation du laser est près du pic de résonance plasmonique de la nanostructure. Inversement, on peut définir une interaction comme étant non-résonante lorsque la longueur d'onde

d'irradiation est éloignée du pic de la nanoparticule. Par exemple, on montre à la figure 2.5a une irradiation non-résonante à 800 nm.

L'extinction lumineuse qu'induit une nanoparticule consiste en la somme de deux phénomènes : l'absorption et la diffusion de la lumière. Chacun de ces phénomènes possède un spectre qui lui est propre, tel que présenté à la figure 2.5a pour une nanoparticule d'or de 115 nm dans l'eau. L'absorption provient des pertes résistives des électrons lorsque ceux-ci oscillent à l'intérieur de la nanoparticule. Ces pertes énergétiques sont transférées à la nanostructure sous forme de chaleur, d'où l'appellation «absorption». La diffusion, elle, provient de l'émission électromagnétique du dipôle oscillant. Puisque le dipôle oscille à la même fréquence que l'irradiation incidente, la lumière réémise possède la même fréquence que la lumière incidente. La seule différence est que cette lumière est émise dans toutes les directions, d'où l'appellation «diffusion».

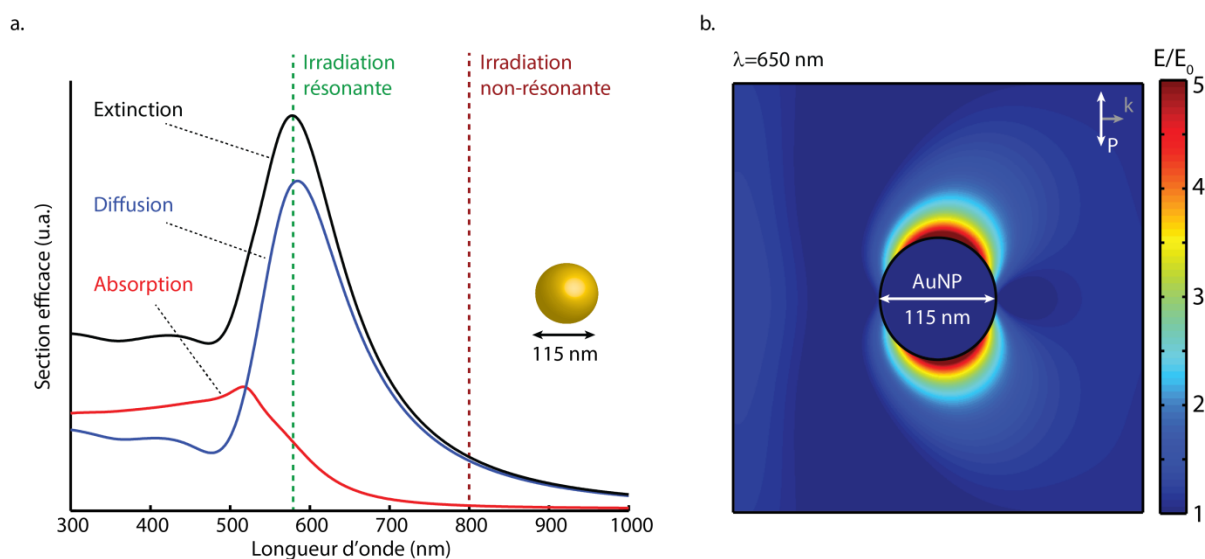


Figure 2.5 Propriétés optiques des nanoparticules. (a) Spectre d'absorption, de diffusion et d'extinction d'une nanoparticule d'or de 115 nm dans l'eau. (b) Amplification de champ aux pôles d'une nanoparticule d'or de 115 nm irradiée avec une longueur d'onde de 650 nm polarisée linéairement verticalement.

Un autre phénomène se produisant lors de l'irradiation d'une nanostructure est l'amplification du champ incident dans le champ-proche de la particule (Figure 2.5b). Cette amplification consiste en une concentration des lignes de champs aux pôles de la particule. Bien qu'évanescents, ce champ-proche peut interagir avec les objets se trouvant en proximité de la nanoparticule. La

particule agit donc comme une nano-lentille. Cet effet est grandement utilisé en spectroscopie Raman amplifiée par la surface (SERS) [80], [81] et peut être mis à profit pour la génération de bulles, comme il sera montré dans cette thèse.

Les propriétés optiques mentionnées peuvent être modélisées à l'aide de plusieurs techniques. D'abord, dans l'approximation dipolaire, valide uniquement pour des particules beaucoup plus petites que la longueur d'onde incidente, les coefficients d'absorption (σ_{abs}) et de diffusion (σ_{diff}) dépendent des fonctions diélectriques des matériaux et sont décrites par [82] :

$$\sigma_{abs} = 4\pi k_M a^3 \text{Im} \left(\frac{\varepsilon(\omega) - \varepsilon_M}{\varepsilon(\omega) + 2\varepsilon_M} \right) \quad (2.1)$$

$$\sigma_{diff} = \frac{8\pi}{3} k_M^4 a^6 \left| \frac{\varepsilon(\omega) - \varepsilon_M}{\varepsilon(\omega) + 2\varepsilon_M} \right|^2 \quad (2.2)$$

où $k_M = \sqrt{\varepsilon_M} \frac{\omega}{c}$, a est le rayon de la nanoparticule, ε est la fonction diélectrique de la nanoparticule, ε_M est la fonction diélectrique du milieu, ω est la pulsation de l'onde incidente et c est la vitesse de la lumière dans le vide. De plus, les champs électriques interne et externe, permettant de calculer l'amplification de champ autour de la nanoparticule, sont donnés en coordonnées sphériques (r, θ, φ , où r représente la distance radiale par rapport au dipôle, θ représente la rotation polaire par rapport à l'axe du dipôle et φ représente la rotation azimutale autour de l'axe du dipôle,) par [82] :

$$\vec{E}_{int} = E_0 \left(\frac{3\varepsilon_M}{\varepsilon + 2\varepsilon_M} \right) (\cos \theta \hat{r} - \sin \theta \hat{\theta}) \quad (2.3)$$

$$\vec{E}_{ext} = E_0 (\cos \theta \hat{r} - \sin \theta \hat{\theta}) + E_0 \left(\frac{\varepsilon - \varepsilon_M}{\varepsilon + 2\varepsilon_M} \right) \frac{a^3}{r^3} (2 \cos \theta \hat{r} + \sin \theta \hat{\theta}) \quad (2.4)$$

Pour des particules plus grosses, l'approximation dipolaire n'est plus valide et les contributions multipolaires doivent être prises en compte. Pour ce faire, la théorie de Mie [83], développée en 1908, offre un modèle pour la résolution des équations de Maxwell dans le cas d'une particule sphérique de taille quelconque irradiée par une onde plane. Cette théorie a par la suite été généralisée aux particules comportant plusieurs couches sphériques concentriques comme les nano-coquilles [84], aux agrégats de nanoparticules sphériques [85], [86] et aux nanoparticules

ellipsoïdales [87]. La théorie de Mie, bien résumée dans l'annexe H du livre de Le Ru et Etchegoin [82], permet un calcul très rapide des propriétés optiques des nanoparticules à l'aide des outils informatiques contemporains. De plus, elle se base sur un développement analytique des équations de Maxwell, ce qui la rend très robuste. Toutefois, comme mentionné, elle se limite à un nombre limité de géométries présentant une symétrie sphérique ou ellipsoïdale.

Pour modéliser des particules non-sphériques, comme des nano-bâtons, des nano-triangles ou des nano-étoiles, d'autres méthodes doivent être employées comme l'approximation de dipôles discrets (DDA) [88], [89], la méthode d'éléments de frontière (BEM) [90], [91], les différences finies en domaine temporel (FDTD) [92]–[94] ou la méthode d'éléments finis (FEM) [93]. Dans tous les cas, il s'agit de méthodes numériques qui peuvent, *a priori*, résoudre les équations de Maxwell peu importe la géométrie et l'ampleur du problème. Ce sont toutefois des méthodes demandant un temps de calcul très important et il faut s'assurer d'imposer une discrétisation suffisamment petite pour converger vers une solution physiquement correcte.

Expérimentalement, il existe plusieurs façons de modifier les propriétés optiques des nanostructures. Comme mentionné précédemment, la résonance plasmonique d'une nanoparticule dépend principalement de 3 paramètres : la composition, la taille et la géométrie de la particule. D'abord, le métal qui constitue la particule affecte évidemment sa résonance. En effet, chaque métal présente des fonctions diélectriques qui lui sont propres et donc des conditions de résonance différentes (Figure 2.6a). Les métaux plasmoniques les plus répandus sont l'or [95], [96] et l'argent [97], mais il est possible de synthétiser des nanoparticules à l'aide de plusieurs autres métaux, comme l'aluminium [98], le cuivre [99], le nickel [100], [101], le platine [102], [103], ainsi que les alliages or-argent [104], [105]. De plus, la taille de la nanoparticule influence grandement les propriétés optiques. En général, plus la particule est grosse, plus le pic de résonance se déplace vers le rouge (Figure 2.6b). Il est donc primordial de contrôler la taille des particules pour en contrôler les propriétés optiques.

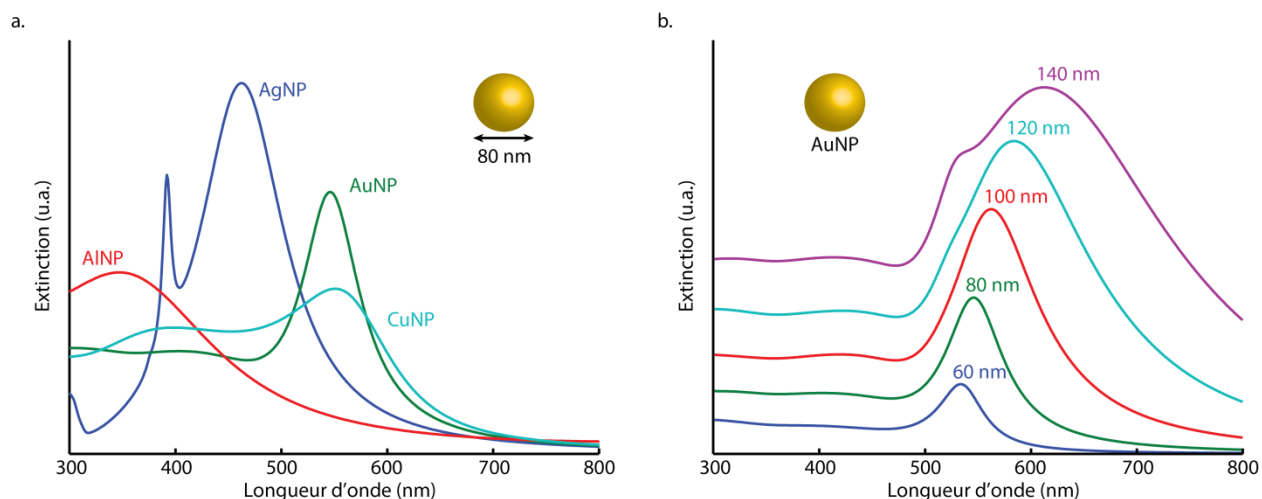


Figure 2.6 Effet de composition et de taille sur les propriétés optiques des nanoparticules. (a) Spectre d'extinction de nanoparticules d'aluminium (AlNP), d'argent (AgNP), d'or (AuNP) et de cuivre (CuNP) de 80 nm de diamètre dans l'eau. (b) Spectre d'extinction de nanoparticules d'or de 60, 80, 100, 120 et 140 nm de diamètre dans l'eau.

La géométrie des nanoparticules a également un impact significatif sur la résonance. Grâce au perfectionnement des méthodes de synthèse chimique, de plus en plus de géométries font leur apparition, comme des nano-coquilles [106]–[109], des nano-bâtons [89], [110]–[112], des nano-triangles [113], des nano-cages [114]–[116], des nano-disques [117], [118] et des nano-étoiles [94], [108], [119]. Par exemple, les nano-coquilles permettent d'obtenir une résonance étroite dans l'infrarouge [107], [120]. Le ratio entre la couche externe et le rayon interne détermine la position de la résonance (Figure 2.7). Plus ce ratio est faible, plus la résonance se trouve vers l'infrarouge [109]. Il est possible de synthétiser ce type de particules avec précision en accrochant de très petites nanoparticules métalliques (~ 1 nm) en surface d'une nanoparticule de silice, pour ensuite faire croître le métal [109].

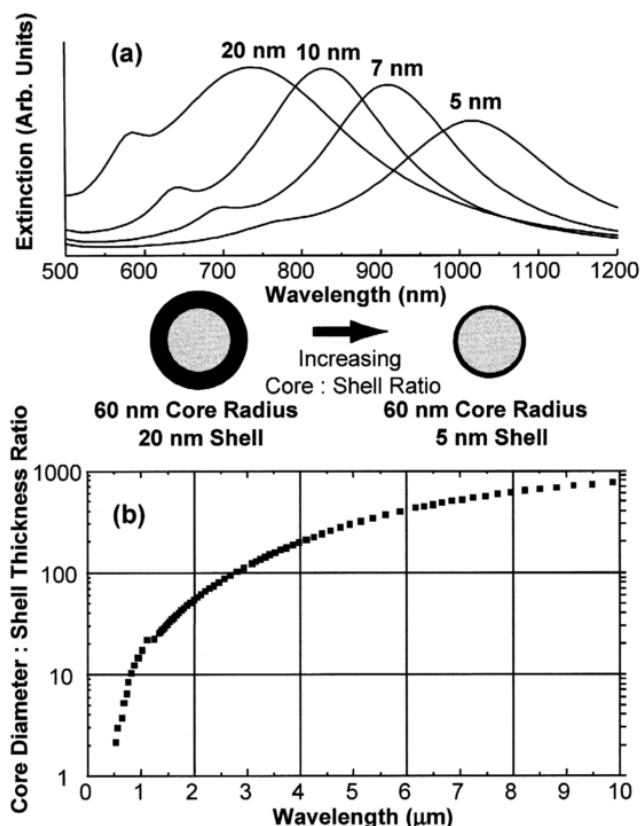


Figure 2.7 Contrôle de la résonance plasmonique des nano-coquilles. (a) Spectre d'extinction pour différentes épaisseurs d'or autour d'un noyau de silice de taille fixe. (b) Ratio entre le diamètre du noyau et l'épaisseur de la couche d'or en fonction de la longueur d'onde de résonance de la particule. Tiré de [109]. © Chemical Physics Letters, 1998. Reproduction avec autorisation.

Les nano-bâtons permettent eux aussi d'obtenir une résonance dans l'infrarouge [58], [110], [112]. Dans ce cas, c'est le ratio longueur sur largeur qui contrôle la position de résonance (Figure 2.8). Plus ce ratio est élevé, plus la résonance longitudinale du nano-bâton est décalée vers l'infrarouge [110], [111]. On note également la présence d'une résonance transverse dans le visible, similaire à celle d'une nanoparticule sphérique. L'excitation du mode longitudinal ou du mode transverse dépend de la polarisation de la lumière incidente par rapport au nano-bâton.

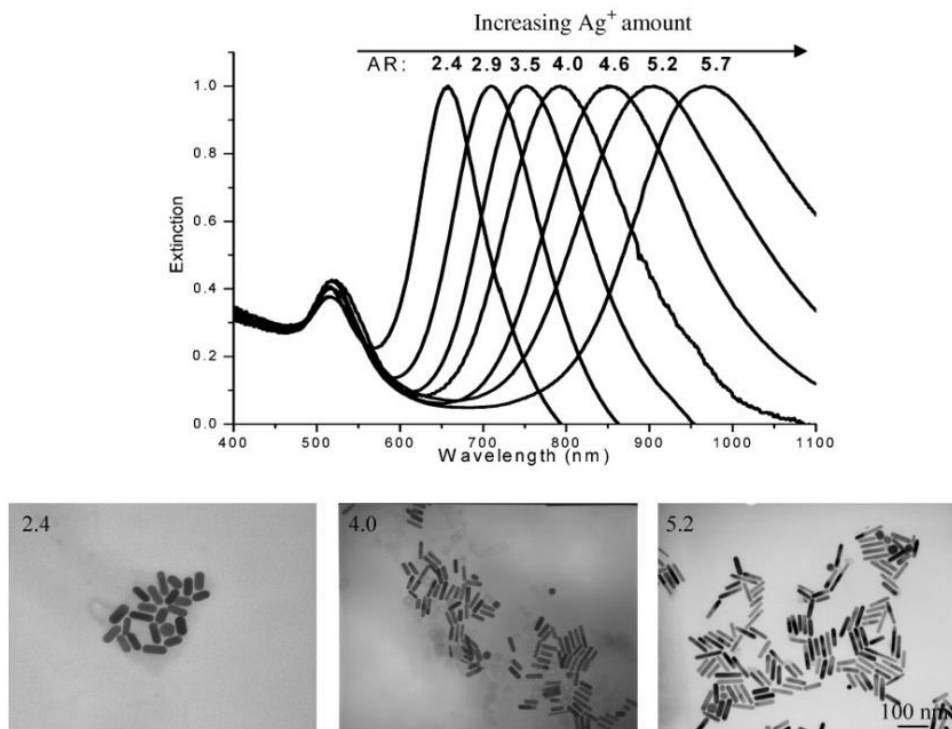


Figure 2.8 Contrôle de la résonance plasmonique des nano-bâtons. Tiré de [121]. © Advanced Materials, 2009. Reproduction avec autorisation.

Il est possible de faire croître et de contrôler la longueur des nano-bâtons grâce à plusieurs méthodes. On peut d'abord faire croître les nano-bâtons par électrodéposition d'or dans un substrat de polycarbonate d'alumine nano-poreux [110], [122], [123]. D'autres méthodes chimiques impliquant un contrôle délicat des surfactants peuvent également permettre la synthèse contrôlée de nano-bâtons [110], [124]. Il est finalement possible de fabriquer des nano-bâtons à partir d'un moule de silice dans lequel on fait croître le métal voulu et qu'on peut ensuite retirer par gravure [113]. D'ailleurs, une technique similaire de moulage à partir d'ADN [125] a récemment montré la possibilité de synthétiser pratiquement tous les types de nanoparticules imaginables.

Le développement rapide de ces techniques de fabrication de particules permet d'envisager la conception de nanostructures adaptées à des applications spécifiques. La génération de bulles lors de l'irradiation laser est une de ces applications et peut être grandement aidée par la présence de nanoparticules dans le milieu irradié.

2.3 Génération de bulles par laser assisté de nanoparticules

Nous avons vu à la section 2.1 qu'il était possible de générer des bulles en focalisant fortement un faisceau laser dans l'eau. Nous avons également montré que cette technique a permis la perforation et la transfection des cellules individuelles. Toutefois, des limitations en termes de rapidité, de sélectivité et de fluence d'irradiation empêchaient le transfert de cette technologie aux applications *in-vivo*.

Pour remédier à ces problèmes et pour faciliter la génération de bulles, il est possible de mettre à profit l'irradiation de nanoparticules plasmoniques. Ces dernières peuvent agir comme nano-absorbants ou comme nano-lentilles pour concentrer l'énergie dans un espace nanométrique. En plus de réduire la fluence requise pour former des bulles, l'idée d'attacher les nanoparticules à des cellules ciblées et d'irradier un grand nombre de nanoparticules en même temps avec un faisceau non-focalisé permettrait d'augmenter significativement la rapidité du traitement, en plus d'offrir une sélectivité accrue.

Cependant, l'ajout de nanoparticules dans le traitement peut engendrer d'autres complications. En particulier, la toxicité des particules est un sujet primordial pour les applications biomédicales. Pour cette raison, les nanoparticules d'or sont grandement privilégiées face aux nanoparticules d'argent, l'argent étant un matériau toxique [102], [126], [127]. Aussi, les fragments de nanoparticules d'or, c'est-à-dire les particules d'environ 1 nm, présentent un danger d'intercalation avec l'ADN des cellules et sont donc également toxiques [31]. L'intégrité des nanoparticules suite à l'irradiation laser doit donc être conservée pour limiter la toxicité du traitement.

D'un point de vue physique, l'interaction entre l'irradiation et la nanoparticule peut être résonante ou non-résonante, menant à des mécanismes de formation de bulles différents et des conséquences différentes sur l'intégrité des particules. Nous présenterons d'abord l'état de l'art de la formation de bulles par interaction résonante, puis par interaction non-résonante. Nous terminerons par montrer les différentes applications biomédicales que permet la formation de bulles à l'aide de nanoparticules.

2.3.1 Interaction résonante

Lors d'une interaction résonante, la nanoparticule agit comme un nano-absorbant. L'énergie de l'irradiation est principalement absorbée par la nanoparticule, ce qui augmente la température de celle-ci. Cette chaleur est ensuite transférée à l'eau par conduction thermique. Si l'eau autour de la nanoparticule atteint une température suffisante, c'est-à-dire environ $0.9T_c$ [128]–[132], où T_c est la température critique de l'eau, soit environ 647 K, une bulle de cavitation peut se former (Figure 2.9). Étant donné qu'il s'agit d'un processus linéaire avec l'intensité laser, ce mécanisme ne requiert pas nécessairement l'utilisation d'impulsions ultracourtes. Des impulsions picosecondes, nanosecondes, microsecondes ou même des irradiations continues peuvent donc être utilisées.

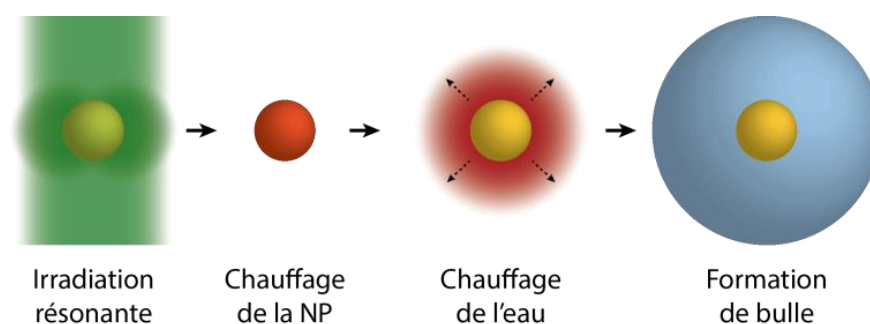


Figure 2.9 Mécanisme de formation de bulles lors d'une interaction résonante. L'absorption de lumière chauffe la nanoparticule. La particule chaude chauffe ensuite l'eau environnante pour finalement former une bulle autour de la nanostructure.

Plusieurs groupes ont utilisé ce mécanisme pour générer des bulles autour de nanoparticules d'or irradiées avec des impulsions nanosecondes et picosecondes, avec une longueur d'onde résonante de 532 nm [16], [133]–[135]. Il en résulte la formation de bulles pour des fluences entre 60 et 90 mJ/cm^2 . Des impulsions femtosecondes ont également été testées avec une longueur d'onde de 400 nm résultant en la formation de nanobulles avec 21 mJ/cm^2 [136]. De plus, des amas de nanoparticules d'or ont été irradiés avec des impulsions picosecondes et une longueur d'onde résonante de 532 nm pour former des bulles avec 40 mJ/cm^2 [137].

Il est également possible d'utiliser des nano-bâtons, dont la résonance longitudinale est ajustée avec la longueur d'onde d'irradiation d'un laser infrarouge, pour générer des bulles par interaction résonante. Pour des nano-bâtons d'or de 10 nm x 41 nm, dont la résonance est à 800 nm, irradiés avec des impulsions de 45 fs à 800 nm, une fluence de 300 mJ/cm^2 a montré la

génération de bulles [58]. La résonance transverse peut également être utilisée. En effet, Lapotko et al ont irradié des nano-bâtons avec des impulsions de 500 ps à 532 nm, en résonance avec le mode transverse de nano-bâtons de 14 nm x 45 nm, montrant la formation de bulles pour des fluences de 350 mJ/cm^2 [138]. Dans le but de diminuer cette fluence, Chen et al. ont irradié des amas de nano-bâtons avec des impulsions de 100 fs à 790 nm, générant des bulles à 93 mJ/cm^2 [139]. Malheureusement, plusieurs études ont démontrées que la fluence nécessaire pour endommager de tels nano-bâtons est plus faible de plusieurs ordres de grandeur que les fluences reportées pour générer des bulles [58], [140]–[143]. En conséquence, il semble impossible de générer des bulles par irradiation résonante sans endommager les nano-bâtons.

Comme pour les nano-bâtons, la résonance des nano-coquilles peut elle aussi être ajustée à la longueur d'onde d'irradiation. Ce type de particule a été récemment utilisé pour la génération de vapeur lors de l'exposition à la lumière solaire pour des applications sanitaires de distillation d'eau [144]–[146]. De plus, Akchurin et al. ont montré la formation de bulles lors de l'irradiation résonante de nano-coquilles à 900 nm avec des impulsions de 4 ns pour des fluences de 4 mJ/cm^2 [147]. Bien que cette fluence soit beaucoup plus faible que celles reportées pour les nanoparticules et les nano-bâtons, des études ont montré que le même ordre de grandeur de fluence peut endommager les nano-coquilles [147]–[149]. Il s'agit par contre d'une voie intéressante pour la génération de bulles à faible fluence pouvant laisser les particules intactes. Il est intéressant de noter que certaines études d'optimisation des propriétés optiques de nano-coquilles ont été publiées récemment [150], [151], mais aucune n'a inclus de contrainte pour assurer la robustesse des particules.

Finalement, il est possible de générer des bulles par interaction résonante à l'aide de particules plus exotiques. En effet, des amas de nano-étoiles d'or ont été irradiés avec des impulsions de 88 fs à 765 nm, produisant des bulles pour des fluences supérieures à 33 mJ/cm^2 [152]. Cependant, ce type de particule présente des résonances qui dépendent fortement de la polarisation et l'irradiation contrôlée de nano-étoiles individuelles paraît difficile.

Toutes les conditions d'irradiations mentionnées précédemment pour chaque type de particule ont été répertoriées dans la figure 2.10.

Type de nanoparticules	Taille des bulles	Impulsion laser	Fluence	Références
Nanoparticules (NP) 	0,5-1 μ m	532nm, 20ps	66mJ/cm ²	[132]
	<1 μ m	532nm, 0,5ns	90mJ/cm ²	[133]
	1-2 μ m	532nm, 5ns	60mJ/cm ²	[16]
	0,13 μ m	532nm, continue	25mW	[134]
	0,11 μ m	400nm, 100fs	21mJ/cm ²	[135]
Amas de NPs 	0,5-2 μ m	532nm, 70ps	40mJ/cm ²	[136]
Nano-bâtons (NB) 	0,5 μ m	800nm, 45fs	300mJ/cm ²	[58]
	0,5 μ m	532nm, 500ps	350mJ/cm ²	[137]
Amas de NBs 	2-3 μ m	790nm, 100fs	93mJ/cm ²	[139]
Nano-coquilles 	0-4 μ m	Solaire	Solaire	[143]-[145]
	0,5 μ m	900nm, 4ns	4mJ/cm ²	[146]
Amas de nano-étoiles 	5-10 μ m	765nm, 88fs	33mJ/cm ²	[151]

Figure 2.10 Tableau récapitulatif de la génération de bulles par interaction résonante.

2.3.2 Interaction non-résonante

Lors d'une interaction non-résonante, l'énergie absorbée par la nanoparticule est relativement faible et la chaleur provenant de cette dernière n'est pas le mécanisme dominant de la cavitation. C'est plutôt le plasma formé dans le champ-proche de la particule qui est le mécanisme physique responsable de la production de bulle [30]. En effet, tout comme la génération de bulles par laser fortement focalisé, il est possible de générer un plasma autour des nanoparticules, étant donné l'amplification de champ que présente cette dernière. La nanoparticule se comporte alors comme une nano-lentille et non comme un nano-absorbant. Lorsque suffisamment de plasma est généré, c'est-à-dire plus de 10^{21} électrons/cm³ [11], [59], [64], un claquage optique peut se produire, générant ainsi une bulle (Figure 2.11). Étant donné qu'il s'agit d'un processus non-linéaire avec l'intensité laser, ce mécanisme requiert l'utilisation d'impulsions femtosecondes.

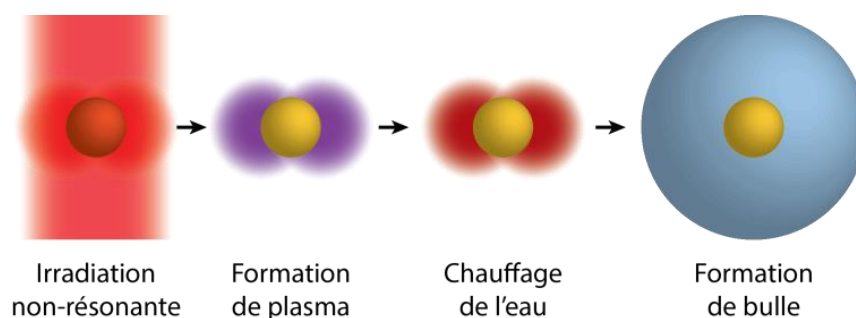


Figure 2.11 Mécanisme de formation de bulle lors d'une interaction non-résonante. Il y a génération de plasma dans le champ-proche de la nanoparticule. La relaxation de ce plasma chauffe l'eau autour de la nanoparticule pour finalement former une bulle autour de la nanostructure.

Peu de groupes ont étudié la génération de bulle lors de l'irradiation non-résonante de nanoparticules. D'abord, des nanoparticules sphériques d'or ont été irradiées avec des impulsions femtosecondes de longueur d'onde non-résonante de 800 nm et la formation de bulles a été montrée pour des fluences variant entre 100 et 200 mJ/cm² [30], [153], [154]. Bien que ces fluences soient relativement élevées, le seuil de dommage des nanoparticules est encore plus élevé, soit environ 300-500 mJ/cm² [153], [155], étant donné la faible absorption des nanoparticules à cette longueur d'onde. Ceci en fait donc des particules robustes, permettant la génération de plusieurs bulles consécutives et limitant les fragments de particules pouvant être toxiques dans un contexte biomédical.

La formation de bulles à l'aide de nano-bâtons non-résonants a également été montrée. En effet, des nano-bâtons de 25 nm x 60 nm, résonant à 620 nm, ont été irradiés avec des impulsions de 45 fs à 800 nm pour former des bulles avec 150 mJ/cm² [58]. Ce résultat est similaire à celui obtenu pour les nanoparticules sphériques car le plasma produit un effet d'écrantage de l'amplification de champ des nano-bâtons.

Finalement, des particules exotiques ont également été testées récemment. Il a été montré qu'une nanostructure formée de deux nano-triangles face à face peut permettre le contrôle de la formation de bulle en modifiant la polarisation de la lumière non-résonante incidente [156]. Bien que non-résonante, l'irradiation détruit tout de même les nano-triangles, ce qui en fait malheureusement une plateforme de formation de bulles à utilisation simple. Dans un esprit similaire, il a été montré que l'irradiation de pyramides d'or tronquées peut engendrer la

perforation cellulaire et celle-ci serait attribuable à la formation de bulles aux bouts des pyramides [157]. Cette technique est toutefois limitée par le nombre relativement faible de pyramides pouvant être construites par lithographie à faisceau d'électron.

Toutes les conditions d'irradiations mentionnées précédemment pour chaque type de particule ont été répertoriées dans la figure 2.12.

Type de nanoparticules	Taille des bulles	Impulsion laser	Fluence	Références
Nanoparticules 	1,2µm	800nm, 45fs	200mJ/cm ²	[30]
	0,7µm	800nm, 70fs	145mJ/cm ²	[152]
	0,3µm	800nm, 40fs-5ps	100mJ/cm ²	[153]
Nano-bâtons 	0,65µm	800nm, 45fs	150mJ/cm ²	[58]
Nano-triangles 	~1µm	800nm, 70fs	70mJ/cm ²	[155]
Pyramides 	~1µm	800nm, 80fs	6,6mJ/cm ²	[156]

Figure 2.12 Tableau récapitulatif de la génération de bulles par interaction non-résonante.

2.3.3 Applications biomédicales

La génération de bulles par irradiation de nanostructures plasmoniques peut servir à de nombreuses applications biomédicales. Un premier exemple est la thérapie photothermique, qui consiste à détruire des cellules indésirables par chauffage. Plusieurs méthodes physiques permettent ce type de traitement, comme l'exposition aux radiofréquences [158], [159], aux micro-ondes [160], aux ultrasons [161], ou aux irradiations laser [162], [163]. Dans le cas qui nous intéresse, la génération d'une bulle suffisamment grosse sur la membrane d'une cellule peut détruire cette dernière. En effet, la bulle peut percer des trous dans la membrane cellulaire. Si les trous sont suffisamment grands, la membrane ne peut pas se rétablir, provoquant la mort cellulaire. Il s'agit donc d'accrocher des nanoparticules aux membranes cellulaires voulues et de les irradier pour générer des bulles et ainsi détruire les cellules (Figure 2.13a). Cette technique a permis le traitement de lymphocytes [17], de lymphoblastes [18], de macrophages [16], de bactéries [19], et de plusieurs types de cellules cancéreuses [20]–[22].

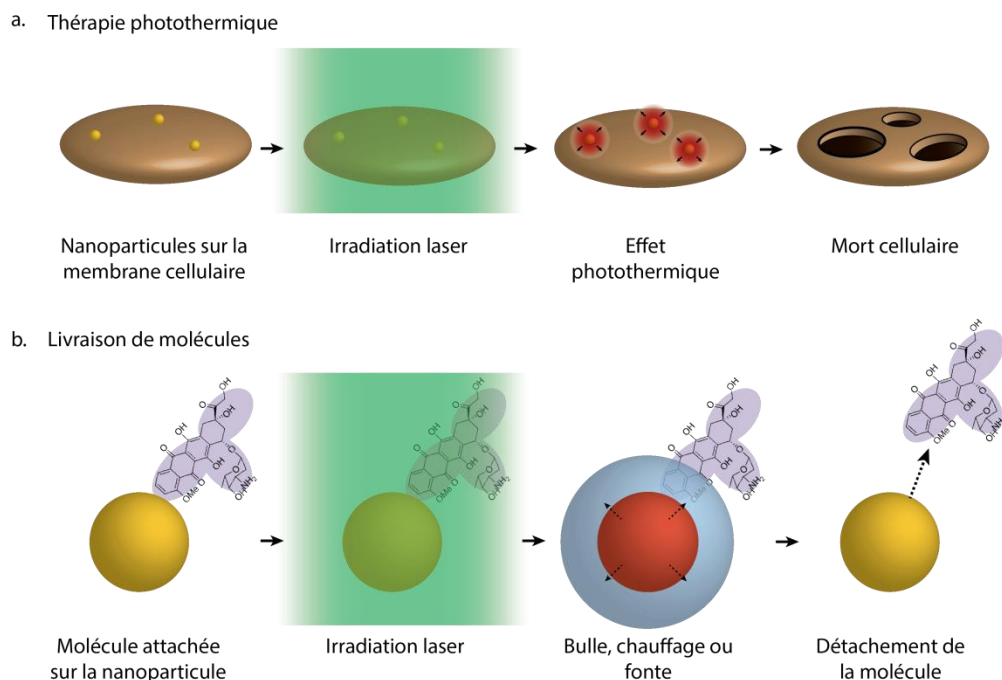


Figure 2.13 Applications biomédicales de la génération de bulles par laser assisté de nanoparticules plasmoniques. (a) La thérapie photothermique consiste en l'irradiation de nanoparticules sur une cellule. La chaleur ouvre des trous dans la cellule qui provoque sa mort. (b) La livraison de médicament consiste en l'irradiation d'une nanoparticule sur laquelle une molécule est attachée. Le chauffage, la fonte de la particule ou la formation d'une bulle brise le lien entre la nanoparticule et la molécule, relâchant cette dernière dans le milieu.

Un deuxième exemple est la livraison de médicaments. Il est possible d'attacher des molécules, comme de l'ARN ou des protéines, à la surface des nanoparticules. Lorsqu'on irradie ces dernières, il est possible que le lien d'attache entre les nanoparticules et les molécules se brise (Figure 2.13b). Ce bris peut être dû à la fonte de la particule [24], [25], à la génération d'électrons chauds [26], à l'augmentation de température [42], ou à la formation de bulles autour des nanoparticules [23], [27]–[29].

Le dernier exemple que nous aborderons ici est la transfection cellulaire. Cette application consiste en la perforation de la membrane cellulaire de manière à y faire entrer un bagage génétique pouvant être exprimé par la cellule [15], [164]. Plusieurs méthodes permettent de faire pénétrer le matériel génétique dans la cellule, comme la micro-injection [165], [166], la sonoporation par ultrasons [167]–[171], les méthodes virales [172], l'électroporation [173]–[176] ou encore l'irradiation laser fortement focalisée comme vu précédemment [5]–[10], [70]–[75].

Chacune de ces méthodes présente des inconvénients, soit en termes de rapidité, d'efficacité ou de sélectivité.

Récemment, la génération de bulles par irradiation de nanoparticules a permis de faire la transfection cellulaire de manière rapide [177], efficace [155], [178] et sélective [179]. L'idée consiste à accrocher sélectivement des nanoparticules sur la membrane des cellules visées. Ensuite, on irradie le tissu et uniquement les cellules avec des nanoparticules accrochées à leur membrane sont perforées. Le matériel génétique peut alors entrer dans la cellule par les trous formés par la bulle [180]. Si les trous sont suffisamment petits, la membrane cellulaire peut récupérer et la cellule peut rester en vie pour exprimer le bagage génétique transféré (Figure 2.14). Or, malgré la petitesse des trous effectués, il a été montré que des molécules aussi grosses que 2000 kDa pouvaient entrer dans les cellules avec cette méthode [181]. Il a aussi été montré qu'il est possible de faire la transfection avec des interactions résonantes [17], [43], [182], [183] et non-résonantes [155], [178], [181], [183].

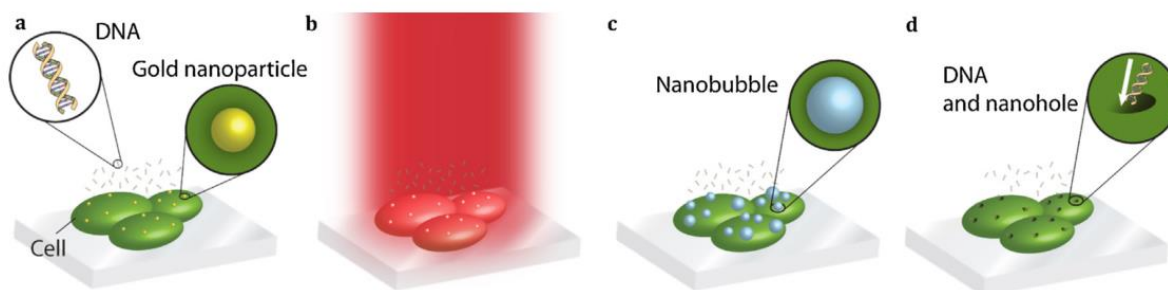


Figure 2.14 Méthode de transfection par génération de bulle par laser assisté de nanoparticule. (a) Des nanoparticules sont accrochées à la surface des cellules et du matériel génétique est inséré dans le milieu. (b) Les nanoparticules sont irradiées. (c) Il y a formation de bulles autour des nanoparticules. (d) Les bulles forment des trous dans la membrane cellulaire, permettant de faire entrer le bagage génétique dans la cellule. Tiré de [15]. © Journal of Photochemistry and Photobiology C, 2013. Reproduction avec autorisation.

En conclusion, nous avons passé en revue les méthodes et les applications de la génération de bulles par laser. Nous avons d'abord montré les différents mécanismes permettant la formation de bulles lorsqu'un laser est fortement focalisé dans l'eau. Nous avons rapporté que cette technique a été utilisée pour le développement de la chirurgie oculaire ainsi que pour la perforation de cellules individuelles. Ensuite, nous avons exposé le fonctionnement des nanoparticules

plasmoniques en mettant l'emphasis sur les méthodes permettant de modifier et de contrôler les propriétés optiques de celle-ci en fonction de leur composition, de leur forme et de leur taille. Finalement, nous avons montré comment l'irradiation résonante et non-résonante de nanostructures pouvait générer des bulles et ainsi permettre de faire de la thérapie photothermique, de la livraison de médicaments et de la transfection cellulaire.

La multiplication des matériaux et des géométries de nanoparticules qu'on peut désormais produire ouvre de plus en plus la porte à des designs de nanostructures adaptés à des applications spécifiques. Par contre, il n'existe pas de méthode de conception universelle de nanoparticules robustes permettant la génération de bulles. La suite de cette thèse montrera le développement d'une telle méthode jusqu'à la démonstration de son applicabilité pour la perforation cellulaire.

CHAPITRE 3 ARTICLE 1 : FROM THERMO- TO PLASMA-MEDIATED ULTRAFAST LASER INDUCED PLASMONIC NANOBUBBLES

Ce chapitre retranscrit un article publié dans le journal ACS Photonics en 2014¹. Cet article consiste en la démonstration expérimentale que le plasma est le mécanisme physique dominant lors de la génération de bulles par irradiation femtoseconde de nanoparticules non-résonantes. Pour ce faire, le ratio des dimensions de bulles générées par irradiation polarisée linéairement et circulairement a été mesuré et comparé aux prédictions théoriques incluant la génération de plasma dans l'eau. Le ratio différent de l'unité pour des impulsions plus courtes que la picoseconde prouve la prédominance du plasma comme mécanisme de formation de bulles. En plus de constituer la première démonstration expérimentale de ce phénomène dans la littérature, cet article expose les conditions d'irradiation nécessaires pour que le plasma, et non l'absorption, soit le mécanisme principal de génération de bulles. Ce travail permet donc de confirmer la prédiction théorique de l'importance du plasma dans la dynamique de formation de bulles de cavitation et ouvre la porte à l'utilisation de ce phénomène dans un contexte expérimental. Un document d'informations supplémentaires concernant les détails de modélisation utilisées pour analyser les résultats et pour déduire des ratios de bulles est disponible en annexe A.

3.1 Authors

Rémi Lachaine, Étienne Boulais & Michel Meunier

*Laser Processing and Plasmonics Laboratory,
Engineering Physics Department, École Polytechnique de Montréal,
Montréal, Québec, H3C 3A7, Canada*

¹ R. Lachaine, E. Boulais, M. Meunier, From Thermo- to Plasma-Mediated Ultrafast Laser Induced Plasmonic Nanobubbles, *ACS Photonics* **1**(4), 331-336, 2014.

3.2 Abstract

The laser-induced generation of vapor bubbles around gold nanoparticles (AuNPs) is a promising diagnostic and therapeutic avenue for various pathologies. The physical mechanism that leads to their formation strongly depends on the time regime of the irradiation. While the plasmonic nanobubbles induced by nanosecond and picosecond laser pulses are known to be triggered by the energy that is absorbed in the nanoparticles and diffused in the medium (thermo-mediated cavitation), we show that a different plasma-mediated mechanism occurs in the case of femtosecond pulses. In this paper, we present experimental evidence that the dimensions of laser-induced bubbles depend on the polarization of the incident laser pulse when the pulse duration is reduced below ~ 1 ps. This result cannot be explained by the standard thermo-mediated cavitation process, and thus reveals the onset of a new mechanism in the ultrafast regime. We further show that the discrepancy between the dimensions of bubbles generated from linearly and circularly polarized laser pulses can be explained using a simple model, revealing the polarization cavitation dependence as a clear signature of the plasma mechanism. This paper presents in details the transition between both cavitation regimes and provides insight in the precise control of the cavitation dynamics at the nanoscale.

3.3 Introduction

The generation of plasmonic nanobubbles has drawn considerable attention in the past few years. Their use in cell nanosurgery applications [15] such as photothermal therapy [16]–[21], cell membrane optoporation [43], [155], [182] and drug delivery [27]–[29], [184], [185] makes them a promising and valuable tool in the field of biomedical applications. In particular, significant progress has been made toward controlling and optimizing the plasmonic properties of nanomaterials [108], enabling various applications including steam generation [135] and cancer treatment [186], [187]. To date, choosing the optimal laser source and plasmonic nanostructure to induce nanocavitation in the most effective and safest way remains a challenge. Irradiating gold nanoparticles (AuNPs) with nanosecond laser pulses, at a wavelength that matches their plasmon resonance, is an approach commonly used to generate nanobubbles in both water and biological mediums [15]–[21], [28], [29], [43], [182], [188]. In this method (Figure 3.1a), photons from the laser pulse excite a plasmons (a quantified oscillation of the electrons) in the AuNPs. This

resonant phenomenon results in an exceptionally large optical energy transfer to the AuNPs. The surrounding liquid is then rapidly heated from a conductive process at the interface. Within $\sim 0.1\text{ns} - 1\text{ns}$, a combination of explosive boiling and phase explosion transforms the liquid into thermo-mediated vapor bubble. While efficient, this method relies on the extreme heating of the AuNP and can provoke its fragmentation and degradation, thus leading to important issues concerning multipulses and scanning procedures. In addition, in the context of biological applications, serious toxicity concerns are raised by the presence of small gold fragments that could possibly intercalate in the DNA of living cells [189].

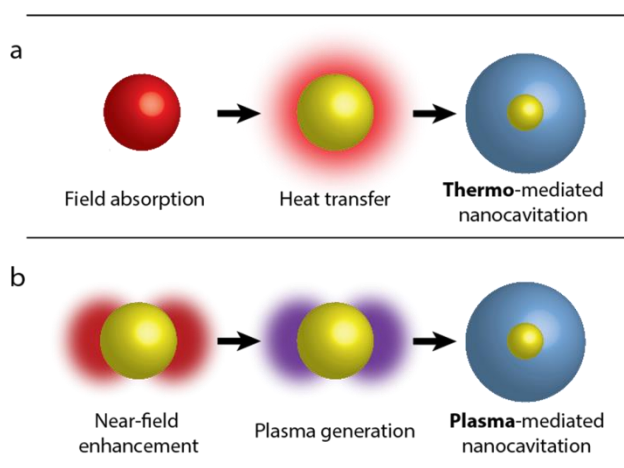


Figure 3.1 Schematic comparison of thermo-mediated and plasma-mediated nanocavitation mechanisms. (a) Thermo-mediated nanocavitation. Electric field absorption in the particle leads to the extreme heating of this particle. This heat then transfers to the surrounding water and in turn leads to thermo-mediated nanocavitation. (b) Plasma-mediated nanocavitation. Near-field enhancement around the particle leads to plasma generation in the water through multiphotonic ionization. This plasma then relaxes and transfers its energy to the water which in turn leads to plasma-mediated nanocavitation.

Using ultrashort laser pulses for the processing of material is usually associated with enhanced precision and reduced collateral damage, due to limited impact from thermal diffusion and very fast phase transformation [68]. Interested in exploiting those expected benefits, Koitadis et al. have studied the possibility of generating nanobubbles by irradiating AuNPs with femtosecond laser pulses, using a wavelength nearly tuned to their plasmon resonance [190], [191]. While their results revealed a much lower fluence threshold to initiate bubble formation than for nanosecond

pulses, cavitation still relies on the extreme heating of the AuNPs, which are indeed found to be heavily damaged during the procedure, in agreement with another work from Yelin et al. [192].

Our group has recently proposed a novel ultrashort laser based nanocavitation approach that uses an off-resonance wavelength to form nanobubbles around AuNPs without inducing any deformation or fragmentation [30], [155]. Using a wavelength slightly detuned from the plasmon resonance, only a small fraction of the deposited energy is absorbed in the AuNPs, explaining the conservation of their structural integrity. Following the conclusion of our previous work [30], [193], the main mechanism leading to nanocavitation in that case is hypothesized to result from the creation of an energetic nanoplasma around the AuNP from the nonlinear photoionization of the water molecules directly in the plasmon-enhanced near-field. Relaxation of this plasma then transfers energy to the water in a few picoseconds, thus inducing a plasma-mediated nanocavitation. This mechanism is in agreement with recent work from Halas et al., who also attributed to the generation of hot electrons (plasma) the plasmon-induced dissociation of H_2 molecules around AuNPs [194].

Although generally accepted, those two cavitation mechanisms, and in particular the transition from the thermo-mediated mechanism to the plasma-mediated mechanism, have never been directly observed from a simple experiment. In order to deepen our understanding of the cavitation mechanism, it would be desirable to be able to characterize which type of cavitation is dominant for a given set of experimental parameters. In particular, it would be interesting to observe the transition from a thermo-mediated to a plasma-mediated cavitation as the pulse duration of the incident laser is decreased. In the following, we demonstrate that this transition can be easily detected using the dependence on polarization of the size of the bubbles produced around the AuNPs.

3.4 Results and discussion

To understand how polarization affects cavitation, we have numerically investigated the polarization dependence of the field enhancement around a 100nm AuNP in water. Figure 3.2 compares the simulated field enhancement distribution for an incident 800nm laser with (a) linear polarization and (b) circular polarization. The maximum enhancement of ~ 4.5 calculated in the case of a linear polarization drops to only ~ 3.2 in the case of a circular polarization.

Unsurprisingly, the maximum enhancement for the circular polarization corresponds to $1/\sqrt{2}$ times the one induced by the linear polarization, which was expected from spherical symmetry of the NP. In opposition, the field distribution inside the NP is almost the same for both polarizations. Indeed, as shown on figure 3.2 (c) and (d), the field distribution inside the NP has a radial symmetry for the linear polarization, and therefore remains unaffected by the switch to a circular polarization.

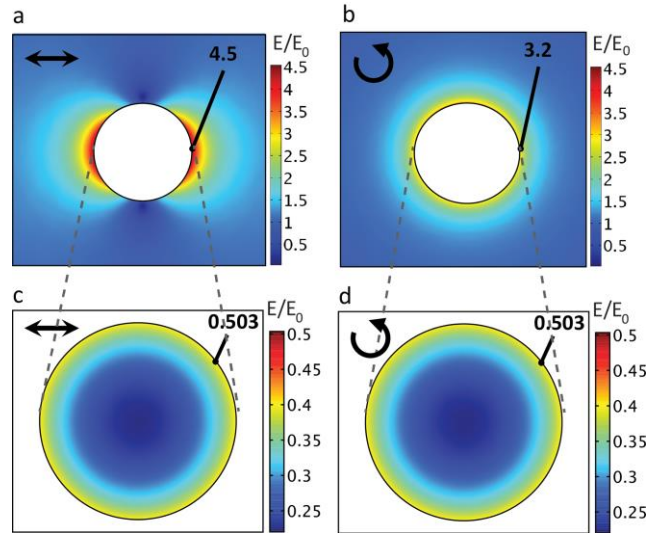


Figure 3.2 Polarization dependence of the electric field enhancement around a 100nm gold nanoparticle in water. In both cases, laser propagation is perpendicular to the figure plane. (a) The enhancement of a linearly polarized field is distributed at the poles of the particle and the maximum enhancement is ~ 4.5 . (b) The enhancement of a circularly polarized field is distributed all around the nanoparticle with a maximum of ~ 3.2 . (c) The absorbed field distribution inside the NP for linear polarization. (d) The absorbed field distribution inside the NP for circular polarization.

If the near-field intensity is sufficient, nonlinear photoionization of the water molecules can occur, leading to the generation of a nanoscale plasma. If this occurs, the different field distribution implies that the energy deposition should be polarization dependent. In a plasma-mediated cavitation mechanism, it is the energy transfer from this plasma to the water molecule that is at the origin of the bubble, not the energy transfer coming from the AuNP heating. In a first approximation, it is reasonable to assume that the size of the bubble is proportional to the deposited energy [128]. Because the field enhancement depends on the polarization, a plasma-

mediated mechanism should also imply polarization dependent bubble sizes. As schematically summarized in figure 3.3, in the case of plasma-mediated nanocavitation, larger field enhancement leads to more energetic plasma production and in turn leads to larger nanobubbles.

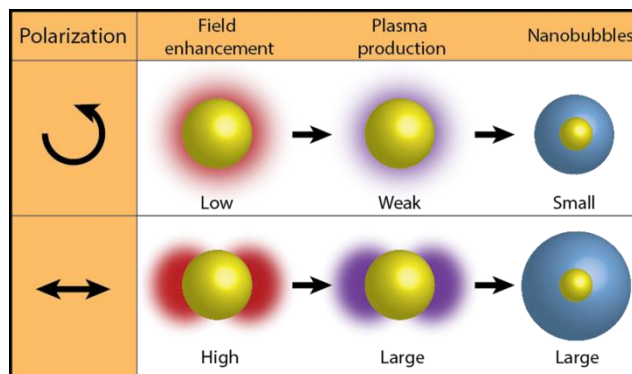


Figure 3.3 Schematic representation of the polarization dependence of the plasma-mediated nanocavitation. Linearly polarized pulses induce higher field enhancement (red), higher plasma production (purple) and leads to larger nanobubbles (blue) than pulses with a circular polarization.

In opposition, the very similar field distribution inside the nanoparticle implies that energy deposited inside the AuNP is independent of polarization. The size of thermo-mediated bubble should in consequence not be influenced by the incident polarization. Hence, the polarization dependence of the size of the plasmonic nanobubbles can be interpreted as a clear signature of a plasma-mediated cavitation mechanism, while polarization independence indicates cavitation that is mostly thermo-mediated.

Those theoretical results suggest that one could experimentally measure and compare the sizes of the nanobubbles produced with a linear and a circular polarization to determine whether they have been produced from a thermo-mediated or a plasma-mediated mechanism. Polarization dependence of the nanobubble size can thus be used as a convenient tool to distinguish the dominant cavitation mechanism.

Based on this principle, we have investigated the mechanisms responsible for cavitation around AuNPs with a diameter of 100nm in water suspension irradiated with 180mJ/cm^2 single laser pulses, at a wavelength of 800nm and with a pulse duration ranging from 45fs to 8.8ps using linear and circular polarization. Figure 3.4 compares the probe laser time-resolved signal following the irradiation of the AuNPs with a linear and circular polarization for (a) 45fs and (b)

1ps pump laser pulses at the exact same fluence ($180\text{mJ}/\text{cm}^2$). Figure 3.4a clearly demonstrates a significant difference between both polarizations for femtosecond pulses. The maximal amplitude is indeed much larger for linear polarization, suggesting that the nanobubbles produced in that case are larger than those created from a circular polarization. In addition, the time position corresponding to the maximal amplitude is also larger, which indicates a larger bubble lifetime. Considering the Rayleigh-Plesset relation [195], [196], which relates the bubble lifetime to the maximal diameter ($\tau = 0.092d_{\text{max}}$), both observations agree with the nanobubbles being larger when produced with a linearly polarized beam. From the discussion presented above, it can thus be concluded that, for 45fs pulses, the nanocavitation mechanism is mostly plasma-mediated.

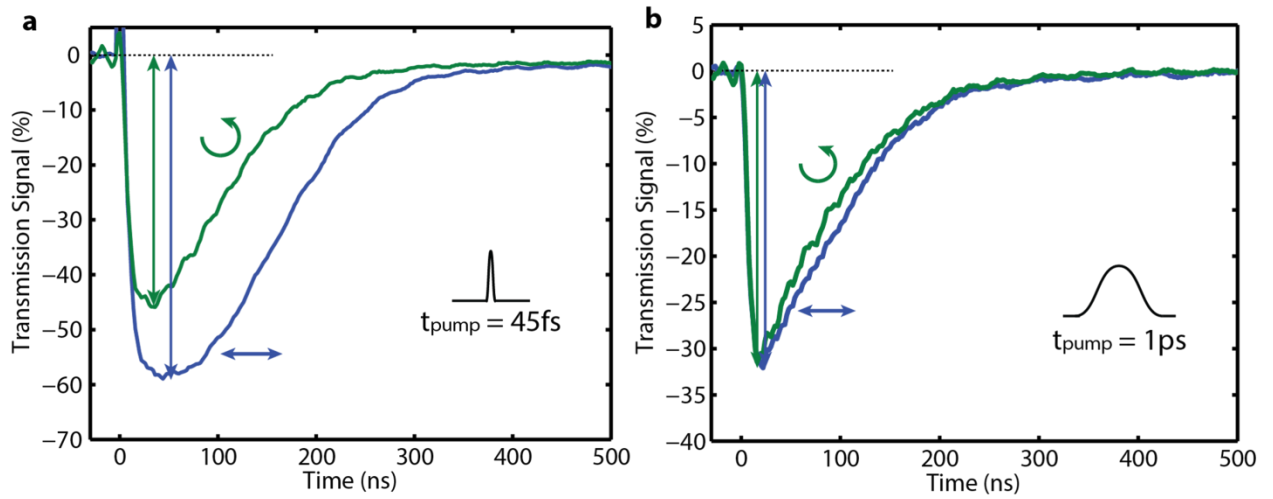


Figure 3.4 Polarization dependence of the nanobubbles scattering signal. Nanobubbles have been generated with an average fluence of $180\text{mJ}/\text{cm}^2$ around 100nm AuNPs in water. (a) Nanobubbles generated with a 45fs pulse duration. A large difference between the signals can be observed. (b) Nanobubbles generated with a 1ps pulse duration. No significant difference between the signals can be observed.

In contrast, for longer pulses (1ps), figure 3.4b shows that the signals associated with both polarizations are very similar in terms of both amplitude and lifetime. This result suggests that the induced bubbles are very comparable in size, and are thus polarization independent. As discussed above, this is consistent with a cavitation mechanism that is mostly thermo-mediated. Note that the signal amplitudes in figure 3.4b are smaller than in figure 3.4a, indicating that femtosecond pulses generate larger bubbles than picosecond pulses. This observation has already

been discussed in a previous publication [154] and is consistent with the additional non-linear energy deposition characteristic of the plasma-mediated cavitation process.

The same experiment has been repeated for various pulse durations between 45fs and 8.8ps, for both circular and linear polarization of the pump laser pulse, at a fluence of $180\text{mJ}/\text{cm}^2$ (Figure 3.5a). Using the coated Mie theory, the NP concentration and the beam characteristics, it is further possible to approximately deduce the maximal diameters of the bubble needed to explain the scattering losses suffered by the probe laser beam. More details on this procedure can be found in previous publications [30], [154] and in the Supporting Information Note A.2. The ratio of the deduced average diameter of the bubbles at their maximal extension produced with a linear polarization over those generated with a circular polarization is shown by the blue curve in figure 3.5b. Note that the nonlinear relation between scattering losses and bubble diameters [154] affects the ratio profile, thus explaining why some signal amplitudes ratio are higher than their corresponding deduced bubble diameters ratio. Both results show that very similar bubbles are produced by both polarizations for long pulses. Then, the bubbles produced by linearly polarized pulses get progressively bigger than those induced by circularly polarized pulses as the pulse duration is reduced to the femtosecond regime. These results are consistent with a transition from a longer pulse thermo-mediated cavitation mechanism to the femtosecond plasma-mediated cavitation mechanism, with a pulse duration threshold of ~ 1 ps separating the two regimes.

We then used a partial differential equation based numerical model to calculate the theoretical linear over circular bubble deposited energy in the water to compare it with the experimental observation, in order to assess the plausibility of the thermo and plasma-mediated cavitation mechanisms and of the pulse duration that separates the two regimes. The simulated ratios are shown by the green and red curves in figure 3.5. The green curve shows the ratio assuming that the bubble maximal volume is directly proportional to the deposited energy. This proportionality is intuitive and has been reported elsewhere [128]. However, a small but significant discrepancy with the experimental data remains. The red curve shows a much better fit ($R^2=0.96$) when a $V=E^{0.6}$ relation between the deposited energy and the bubble volume is used, rather than a direct proportionality. This lower than unity exponent might be explained by the energetic losses due to surface tension effects and pressure wave generation that become increasingly important respectively at the nanoscale and in the ultrafast regime. The fact that the bubble should grow from an initially asymmetric shape, especially for the linear polarization, could also contribute to

this lower than unity exponent. In addition, the size distribution of AuNPs as well as some imperfections in the beam polarization might also contribute to the experimental discrepancy with the theoretical results. Also, the diameter ratios deduced from the experimental results assume that the focal volume inside which bubbles are created is the same for both polarizations (see Supporting Information Note A.2), which is probably not the case for the plasma-mediated mechanism. However, while this may affect the deduced experimental diameter ratio, it does not contradict the conclusion, as the plasma-mediated mechanism must be invoked to justify this probable change in focal volume. It is thus possible that this fitted exponent only reflects the non-ideal conditions of the experiments. In any case, both simulated results clearly show a 1ps threshold between the polarization independent thermo-mediated cavitation and the polarization dependent plasma-mediated cavitation, in almost perfect agreement with the experimental result.

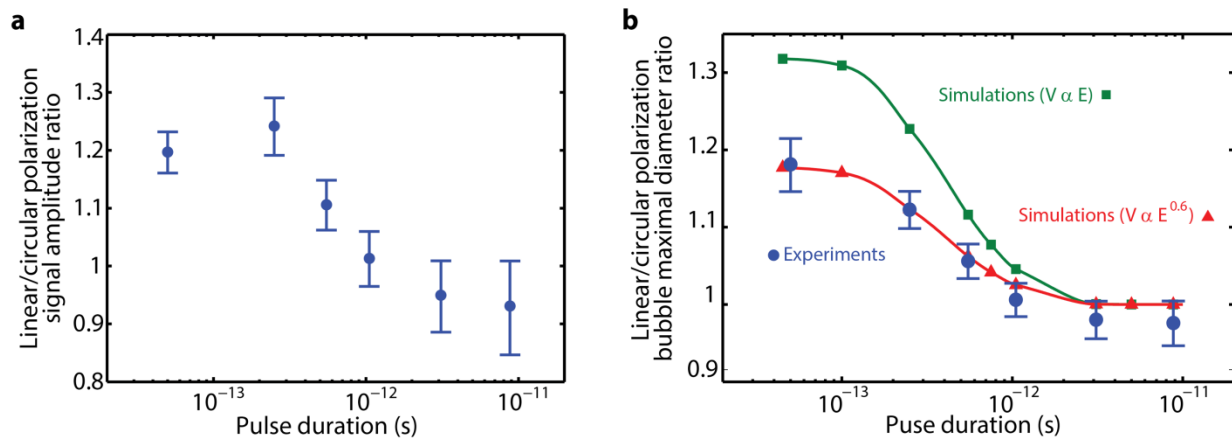


Figure 3.5 Ratios of the bubbles generated with linear polarization over bubbles generated with circular polarization for different laser pulse durations. (a) Experimental ratio of the signal amplitudes coming from bubbles produced with a linear polarization over the ones produced with a circular polarization as a function of pulse duration for an average fluence of $180\text{mJ}/\text{cm}^2$. Error bars come from the uncertainty in the signal amplitude determination caused by the remaining noise in the signal after averaging. Standard deviation of this noise has been considered. (b) Ratio of the maximum diameter of bubbles produced with a linear polarization over the ones produced with a circular polarization for the same average fluence. Experimental maximum diameter ratios deduced from the signal amplitudes are shown by the blue dots. Green squares show the simulation results assuming that the bubble volume (V) is proportional to the deposited energy (E), whereas the red triangles show the same simulation when $V \sim E^{0.6}$.

3.5 Conclusion

In summary, we were able to reveal the existence of two regimes of laser-induced plasmon-enhanced nanocavitation. Using an all-optical method, we showed a clear transition from polarization independent to polarization dependent cavitation regime when the pulse duration is reduced below ~ 1 ps, supported by our simulation results. For long pulses, the cavitation is due to the laser energy absorption in the AuNPs, followed by its conductive transfer at the water interface. Since the electric field distribution in the AuNP is polarization independent, our results indicate that this thermo-mediated cavitation mechanism is consistent with a polarization independent cavitation. However, the polarization dependence shown for femtosecond pulses indicates the apparition of another regime. For those shorter pulses, our results indicate that cavitation is rather plasma-mediated, resulting from the nonlinear interaction of the enhanced laser field with the water molecules directly in the near-field, creating a localized photoexcited plasma that yields the bubble. Our numerical modeling indicates that the ratio experimentally observed between the maximal diameters of bubbles produced from a linearly and circularly polarized laser is consistent with this plasma-mediated mechanism. This work significantly strengthens the actual understanding of the physical mechanisms occurring in plasmon-enhanced laser nanocavitation. This new understanding should contribute in the development of novel efficient nanobubble production methods, in particular in the field of cell nanosurgery, where fragmentation of the AuNPs and collateral damage to the cells remain a critical issue.

3.6 Experimental Methods

A rotating $\lambda/4$ waveplate was used to change the polarization from linear to circular. The method used to characterize the size of the nanobubbles consists in a low intensity continuous wave HeNe probe laser aligned along with the femtosecond pump laser. Both beams are focused into a $1 \times 1 \text{ cm}^2$ quartz cuvette containing 1ml of the AuNPs solution. The scattering losses of the probe laser due to the presence of nanobubbles are filtered out using a spatial filter and the size and lifetime of the nanobubbles induced by the pump laser are characterized from the probe laser time-resolved amplitude collected with a Si 1-GHz photoreceiver. The interested reader is referred to other works for further details on the method [30], [58], [154].

The model includes the description of both the thermo-mediated and plasma-mediated cavitation mechanism and is based on previous publications [30], [58]. The Helmholtz equation is used to calculate the field distribution around and inside the nanoparticle. In addition to absorption in the AuNP, the electric field in the near-field may also create a low-density plasma, by a combination of photoionization and collision ionization, which density and temperature are calculated using standard transport equation. The plasma around the AuNP also significantly modifies the optical properties of the medium, which is taken in consideration by introducing a time-dependent dielectric function. The mathematical model is solved using a time-dependent finite-element method in tri-dimensional space. This model allows calculating the total energy being deposited in the water surrounding the AuNP during the laser pulse. Details on the modeling can be found in the Supporting Information Note A.1.

The ratio between the energy deposited by a linearly and a circularly polarized beam can thus be evaluated. From the energy ratio, a diameter ratio is deduced, assuming different proportionality between the volume of the bubble produced (V) and the deposited energy (E). In a first approximation, we hypothesize that the maximal bubble volume only depends on the energy deposited during the laser pulse, and is thus independent on the specific subsequent hydro- and thermodynamic evolution of the system. A direct proportionality between the volume and deposited energy ($V \sim E$) is intuitive and has been reported by Putsovalov et al. [128]. Experimental measurements from Siems et al. [197] rather reported $V \sim E^{1.35}$ for AuNPs irradiated with femtosecond laser pulses tuned to their plasmon resonance. We thus hypothesize that a relation $V \sim E^\alpha$ can be used to characterize the bubble dimensions, with an exponent α that will be adjusted to our experimental data. The Gaussian energy distribution of both the pump and probe laser beams has also been taken in consideration when evaluating the theoretical energy ratio. The reader is referred to the above-cited literature and to the Supporting Information Note A.3 for addition details on the ratio determination.

CHAPITRE 4 ARTICLE 2 : COMPUTATIONAL DESIGN OF DURABLE SPHERICAL NANOPARTICLES WITH OPTIMAL MATERIAL, SHAPE AND SIZE FOR ULTRAFAST PLASMON-ENHANCED NANOCAVITATION

Ce chapitre retranscrit un article publié dans le journal ACS Photonics en 2016². L'étude expérimentale effectuée au chapitre précédent a démontré que le plasma était bel et bien le mécanisme physique dominant lors de la formation de bulles par irradiation femtoseconde de nanoparticules non-résonantes. Cette démonstration nous permet d'établir les bases d'une méthode de conception de nanoparticules robustes pour la génération de bulles par plasma. Cette méthode est présentée en détails dans le présent chapitre. La taille, la structure et la longueur d'onde d'irradiation des nanoparticules constituées de plusieurs matériaux plasmoniques ont été optimisées grâce à cette méthode. Au total, plus de 14 millions de combinaison d'irradiation ont été testées. Ce dépistage à grande échelle a permis de dégager des lignes directrices de conception pouvant être utilisées rapidement par d'autres chercheurs. Le but principal de ce dépistage est d'identifier les nanostructures les plus intéressantes pour générer efficacement des bulles tout en conservant l'intégrité des nanoparticules ainsi qu'orienter la recherche pour un éventuel transfert à des applications biomédicales. Un document d'informations supplémentaires concernant l'élaboration des lignes directrices de conception ainsi que le détail de la fonction Matlab développée est disponible en annexe B.

4.1 Authors

Rémi Lachaine, Étienne Boulais, David Rioux, Christos Boutopoulos & Michel Meunier

*Laser Processing and Plasmonics Laboratory,
Engineering Physics Department, École Polytechnique de Montréal,
Montréal, Québec, H3C 3A7, Canada*

² R. Lachaine, E. Boulais, D. Rioux, C. Boutopoulos, M. Meunier, Computational design of durable spherical nanoparticles with optimal material, shape and size for ultrafast plasmon-enhanced nanocavitation, *ACS Photonics*, Article ASAP, 2016.

4.2 Abstract

Photons interaction with metallic nanoparticles can excite a resonant plasmon that concentrates energy at the nanoscale. At high intensity, this quasi-particle decays into a photo-excited nanoplasma that triggers the generation of nanobubbles, which can be used for imaging and therapeutic purposes. This highly non-linear wavelength-dependent process is controlled by the nanoparticle material, shape and size in intricate ways, which justifies the need for a systematic design approach that currently lacks in the field. To palliate to this, we developed in this work a computational framework that enables the efficient *in-silico* screening of large libraries of spherically symmetric structures and metallic materials. Using this framework, we have investigated the nanocavitation performance of spherical nanoparticles with more than 14 million combinations of materials, shapes, sizes and irradiation conditions, from which we could distill general principles for the design of durable nanoantennas. In the near-infrared, our work suggests that Cu, TiN, Ag and Au nanoparticles offer similar performance, with optimal diameters of $\sim\lambda/5$. In contrast, only Ag and Al are appropriate for irradiation in the UV-visible, cavitation being associated to structural damage for all other tested materials at these wavelengths. We also demonstrate that silica-metal nanoshell structures have the potential to reduce the cavitation threshold at all wavelengths compared to homogeneous nanoparticles, due to their extensive spectral tunability. However, designing more complex layered systems seems to bring no benefit. Our work provides important physical insight on the influence of materials on nanocavitation and simulation-based design guidelines that should be broadly useful for the engineering of non-linear nanoplasmonic materials for biological applications.

4.3 Introduction

The engineering and synthesis of nanoplasmonic materials have recently enabled the design of nanoantennas of various sizes and shapes that can manipulate light at the nanoscale, well beyond the diffraction limit [198]–[201]. Silver (Ag) and gold (Au) are the most common metals for plasmonic structure synthesis, with applications ranging from tissue imaging [202]–[205] to light harvesting [201], [206] and drug delivery [41], [42]. However, plasmon excitation can exist in a large variety of materials, which could be exploited to develop new applications.

To efficiently sustain surface plasmon, the real part of the dielectric function ϵ_m of a given material should be negative, and much larger than its imaginary counterpart, the latter being associated to resistive losses [76]. A large variety of metals beyond Au and Ag possess these characteristics, including aluminum (Al), copper (Cu), nickel (Ni), platinum (Pt), titanium nitride (TiN) and gold-silver alloys (AuAg). These have recently drawn a lot of attention in the plasmonic community, and have emerged as potential substitute to Au and Ag in many applications for which their specific band structure, catalytic properties or cost-effectiveness can be advantageously exploited. For instance, Al nanoparticles (NP) have been used to generate hot carriers for photovoltaic applications [98], [207], [208] and as photocatalyst for hydrogen dissociation[209]. Additionally, adequately removing oxide from CuNP have enabled replacing AgNP and AuNP in SERS imaging applications at a fraction of their price [99]. Other works have leveraged the catalytic properties of NiNP to enable the growth of carbon nanotubes [100], [101] and have demonstrated the great potential of high-density PtNP dispersed in a carbon matrix for oxygen reduction and other electrocatalytic applications [103]. TiN can also present plasmonic properties [210], [211] and TiNNP have been used to generate local heating [212]. Finally, our group has recently developed methods for tuning the dielectric function and plasmonic resonance peak of AuAg alloy NP with high precision [104], [105], [213], enabling multiplexed tissue imaging [214], [215].

One particularly interesting application of nanoplasmonics is the possibility to create controllable nanoscale bubbles that can be used to precisely interact with live cells. In this work, we sought to optimize the production of nanobubbles around water-immersed plasmonic NP irradiated with ultrashort laser pulses (70 fs), using NP of different sizes, shapes and compositions that had remained largely unexplored. We have previously demonstrated that the cavitation process in these conditions results from the non-linear photo-excitation of a quasi-free electron plasma in the near-field, which energy is sufficient to induce explosive phase change and generate nanoscale bubbles around the particle upon relaxation [30], [216]. When targeting cells, these nanobubbles can transiently permeabilize the membrane to all sorts of molecular cargo, including DNA, RNA and drug molecules, stimulating interest for applications in nanomedicine [15], [137], [155], [217].

To efficiently translate ultrafast plasmon-enhanced nanocavitation technology to a biological context, the laser energy surface density (fluence) required to trigger bubble production must be

reduced as much as possible to limit collateral damage to surrounding cells and tissues. On the other hand, the energy directly absorbed by the particle from resistive losses must remain under a certain limit to ensure that the particle does not sustain irreversible damage, which would result into potentially toxic particle fragments [189] and would hinder repeatability and multi-pulses or scanning procedures. A delicate balance between plasmon excitation and near-field enhancement must therefore be reached by the careful design of nanoantennas in regards of shape, size, composition, and irradiation wavelength. Studies from other groups have previously tackled the optimization of near-field enhancement for plasma generation [218], but never considered the durability constraint, limiting their study to Au and Ag.

The shape, size and dielectric function of the material that constitute the nanostructure modify the plasmonic response in highly intricate ways, which makes the design process complex and non-trivial, in particular for non-linear interactions. The systematic experimental synthesis and characterization of all possible nanoantennas and irradiation conditions would require formidable time and effort. In this work, we instead developed and used a high-throughput *in-silico* procedure that enables screening rapidly and efficiently the extremely large library of all possible nanoparticle shapes, sizes and composition under various irradiation conditions to design the best nanostructure for plasmon-enhanced cavitation (Figure 4.1). Previously, we have used a similar methodology to successfully optimize silica-gold nanoshells for cell optoporation in the near-infrared, demonstrating the relevance of the technique [219]. Building on this important validation, here, we considerably expand on this work and screen for a large variety of spherical shapes, including spherical particles (NP), nanoshells (NS) and n -layers multishells structures (n -MS, $n = 3 - 5$), composed from nine metals and alloys (Au, Ag, Al, Cu, TiN, Pt, Ni, Ti and AuAg 50:50 alloys) for a total of 14 million combinations. These particles are optimized for a large selection of wavelengths (λ) across UV-visible ($\lambda = 300 - 700$ nm) and near-infrared (NIR) ($\lambda = 700 - 1000$ nm) and total diameters from 1 nm to 200 nm, by evaluating their fluence thresholds for cavitation (F_{bubble}) and structural damage (F_{damage}).

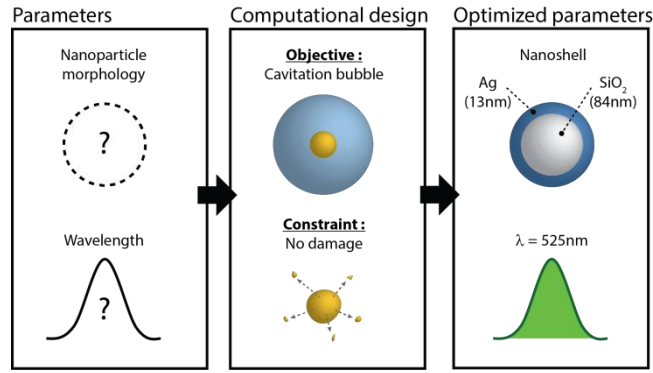


Figure 4.1 Optimization of irradiation condition and plasmonic nanomaterials for nanocavitation. An *in-silico* procedure screens possible plasmonic materials, nanostructure shapes and irradiation wavelengths to minimize the energy required for cavitation while avoiding damage to the NP.

Our results demonstrate that Cu, TiN, Ag and Au NP all offer similar performance in the NIR, and that only Al and Ag can be optimized in the UV-visible, due to higher resistive losses for the other metals. Interestingly, we show that the size of the optimal NP irradiated in the NIR does not depend on the material, but only on the wavelength. Then, we demonstrate that the extended tunability of NS reduces F_{bubble} by up to 85 %, especially in the NIR, and that only a marginal gain is obtained with *n*-MS, considerably reducing the interest for these more complex structures. Finally, we provide important guidelines for the design of nanomaterials for plasmon-enhanced nanocavitation, which should more generally enable the design of plasmonic nanostructures tailored to various non-linear applications in cell and liquid environments.

4.4 Results and discussion

4.4.1 Computational design approach and validation

First, we developed a simple model capable of predicting the laser fluence F_{bubble} required to induce cavitation around a spherical plasmonic nanoparticle of any materials and compositions. We have defined this cavitation threshold as the fluence needed to reach a critical plasma density of $\rho = 10^{21} \text{ cm}^{-3}$ into the near-field enhancement of the nanostructure [11], [59], [64], although lower values are also sometimes reported [65]. We calculated the plasma density from a rate equation (eq 4.1 in Methods) that considered the photoionization rate calculated using Keldysh theory, the collision rate for the impact ionization process, the diffusion rate of the plasma density leaving the near-field region and the recombination rate of the plasma relaxation.

To validate this cavitation model, we compared the computed F_{bubble} with previously published experimental cavitation threshold [66] obtained with the shadowgraphy technique for 50 – 250 nm AuNP irradiated with 70 fs, 800 nm laser pulses (Figure 4.2). We observed that the general trend of the experimental data is well reproduced. A systematic under-estimation of the cavitation threshold is observed, due to the fact the experimental observation concerns detectable bubble of size $\sim 1 \mu\text{m}$, instead of the theoretical pointwise cavitation, the latter likely occurring at a slightly lower fluence. Similar results were previously obtained with AuNS [219].

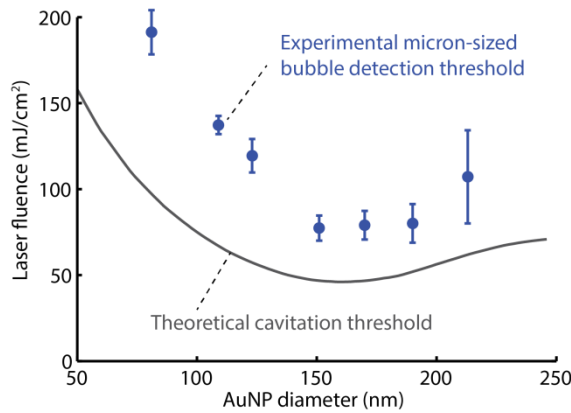


Figure 4.2 Validation of the computational design methodology. Micron-size bubble detection threshold and theoretical cavitation threshold based on an optical breakdown threshold as a function of AuNP diameter. As expected, the experimental results are slightly higher because of the larger bubble detection threshold.

Second, we used a simple model to calculate the laser fluence F_{damage} required to damage the NP. Melting is commonly identified as the onset physical mechanism leading to NP structural shape modifications [140], [220]. We have thus defined the damage threshold as the fluence needed to reach the melting temperature into the NP, considering its absorption cross-section and thermodynamic properties. Using this model, we estimated that the laser fluence required to reach melting temperature of a 100 nm AuNP was 370 mJ/cm^2 , which is comparable to experimental damage threshold results of $315 \pm 70 \text{ mJ/cm}^2$ in similar irradiation conditions [153]. We also estimated a damage threshold of 73 mJ/cm^2 for AuNS (39 nm silica core radius and 28 nm gold shell thickness), which is also comparable to previous experimental damage results of $65 \pm 15 \text{ mJ/cm}^2$ in similar irradiation conditions [219]. Of course, nanostructure damage could occur at lower temperature than melting through other thermodynamic pathways such as spallation or phase explosion [129], [130], [221]. However, these mechanisms being rather difficult to assess,

we decided to compensate for this slight difference by setting, as a factor of safety, that F_{damage} should be at least twice F_{bubble} to consider the particle as durable. This ensures that no structural damage occurs when bubble are generated.

Near-field enhancement and absorption cross-section of the particles have been calculated using Mie theory. Optimized nanostructures were defined as the durable particles that minimize F_{bubble} .

In summary, our simple model can yield a reasonable estimation of the cavitation fluence and the melting fluence in less than 0.1 seconds for a given irradiation condition using a standard personal computer. This remarkable rapidity has enabled to calculate more than 14 million irradiation conditions in a fairly reasonable amount of time. More complete models that can capture cavitation dynamics with greater accuracy have been recently developed by our group [30], [66]. However, these models take at least an hour to calculate, and it would have been impossible to use them to test as many conditions in realistic amounts of time. The simple model presented in this paper is therefore very useful to rapidly screen large libraries of nanomaterials and irradiation conditions to unravel tendency and general principles, which is the purpose of the present paper.

4.4.2 Wavelength-dependent cavitation around 100 nm AuNP and optimal size of AuNP

To characterize the influence of the irradiation wavelength on plasmon-enhanced nanocavitation, we used our computational framework to evaluate the cavitation and structural damage thresholds for 100 nm AuNP irradiated with ultrashort laser pulses (70 fs) with wavelengths between 300 and 1000 nm. The wavelength of the incident photons has a major influence on the plasma dynamics and bubble generation around the NP because of the highly non-linear nature of the energy transfer process. In pure water, when no NP are present, the number of photons involved in multiphoton ionization varies from 3 photons at $\lambda = 400$ nm to 7 photons at $\lambda = 1000$ nm, creating well-defined steps in the wavelength evolution of F_{bubble} (Figure 4.3a), as previously reported by Linz et al [55]. In addition, when NP are present, the irradiation wavelength substantially influences the polarizability of the plasmonic structures, resulting in strong variations of the near-field enhancement and absorption cross-section (Figure 4.3b). The combination of these two phenomena (modification of the non-linear order and particle

polarizability) engenders slightly smoother steps for plasmon-enhanced F_{bubble} compared to cavitation in pure water, but still clearly shows unambiguous signature of non-linearity (Figure 4.3c).

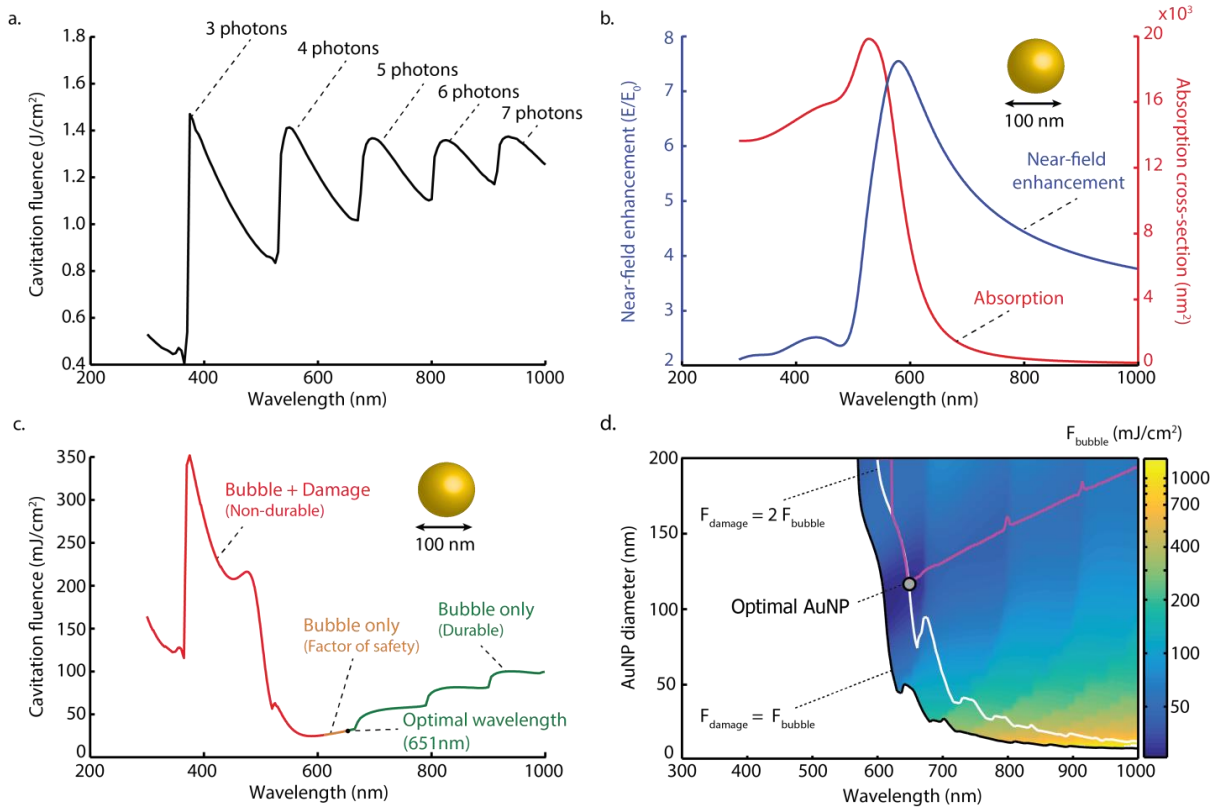


Figure 4.3 Wavelength-dependent plasmon-enhanced cavitation threshold with 100 nm AuNP and ultrashort laser pulses (70 fs) (a) Cavitation threshold in pure water (no NP) as a function of the irradiation wavelength. Each discrete step corresponds to a change in the number of photons required to photoionize water (band gap of 6.5 eV). (b) Near-field enhancement and absorption cross-section for a 100 nm AuNP in water as a function of the irradiation wavelength. (c) Cavitation threshold for 100 nm water-immersed AuNP. Red and green lines respectively correspond to regions where the NP sustain structural damage and remain intact. The orange line indicates a region where the melting fluence is less than twice the cavitation fluence threshold. (d) Fluence needed to reach cavitation without melting. The white area indicates a region where achieving durable cavitation is impossible. The white line shows the factor of safety boundary, a limit where the damage fluence is twice the cavitation fluence. The pink line indicates the diameter corresponding to the minimal fluence at each wavelength while still respecting the factor of safety.

Using our computational approach, we show that 100 nm AuNPs are optimal for irradiation at $\lambda = 651$ nm, which offers the right balance between near-field enhancement and absorption cross-section, with $F_{bubble} \sim 31$ mJ/cm². At longer wavelength, reduced near-field enhancement coupled to higher-order non-linear interaction increases F_{bubble} , while at shorter wavelength, increased absorption cross-section leads to structural damage. In this work, we require that F_{damage} is at least twice F_{bubble} as a factor of safety to consider that the nanoantenna is durable (green line in Figure 4.3c). Durable cavitation is thus suggested by our simulation results for the whole 651 – 1000 nm portion of the spectrum with this type of particle.

Next, we investigated how tuning the size of AuNP could improve plasmon-enhanced cavitation. Results show that AuNP performance is slightly better for 115 nm AuNP compared to 100 nm AuNP, when irradiated at an optimal wavelength ($\lambda = 645$ nm, $F_{bubble} \sim 28$ mJ/cm²) (Figure 4.3d). Notably, at $\lambda = 800$ nm, the optimal AuNP diameter is 150 nm, in agreement with previous theoretical studies [222]. The wavelength window under which durable cavitation can occur is also slightly increased compared to 100 nm AuNP, covering the 600 – 1000 nm portion of the spectrum. At short wavelengths (600 – 650 nm), the optimal size is largely limited by AuNP absorption, as shown by the fact that the optimal diameter curve (pink line in Figure 4.3d) closely follows the damage threshold limit. In the NIR, because of reduced absorption, the optimal diameter (D) is fully determined by the maximization of the near-field enhancement. The maximal near-field enhancement can be roughly evaluated from the dipolar response of NP to electromagnetic field, and can be shown to occur for particles of diameters $D = 0.76 \lambda / \pi n$ (Supporting Note B.1) where n is the environment refractive index. For water ($n = 1.33$), this equation yield approximately $D \sim \lambda/5$. The existence of this maximum is a consequence of the balance between the damping of the polarizability due to dipolar emission, and the enhancement of that same dipole due to the volume increase.

4.4.3 Importance of the choice of materials for optimal plasmon-enhanced nanocavitation

While Au is certainly among the most popular plasmonic materials, together with Ag, several other metals share the dielectric function characteristics that are required to efficiently sustain surface plasmon. Using our computational framework, we have investigated how using other metals could improve plasmon-enhanced cavitation. We computed the optimal NP made of Ag,

Cu, Al, TiN, Ni, Pt, Ti and 50/50 gold-silver alloy (AuAg) for durable plasmon-enhanced nanocavitation (Figure 4.4a,b). Results show that, due to their distinct dielectric function and thermodynamic properties, each material leads to feasible designs for irradiation in limited portions of the spectra. For instance, compared to AuNP, AgNP increases the durable cavitation window by 54 % to a much wider 384 – 1000 nm range. On the other hand, CuNP reduce this window to a region covering only wavelengths larger than 635 nm. Similarly, AlNP only covers a short region of the UV-visible spectrum (300 – 368 nm). Notably, PtNP, TiNP and NiNP never lead to cavitation without sustaining damage across all the UV-visible and NIR range. AuAgNP and TiNNP have a very peculiar behavior, showing durable cavitation in disconnected regions of the spectra (649 – 672 nm and 747 – 1000 nm for AuAgNP and 665 – 671 nm and 719 – 1000 nm for TiNNP), due to the damage constraint.

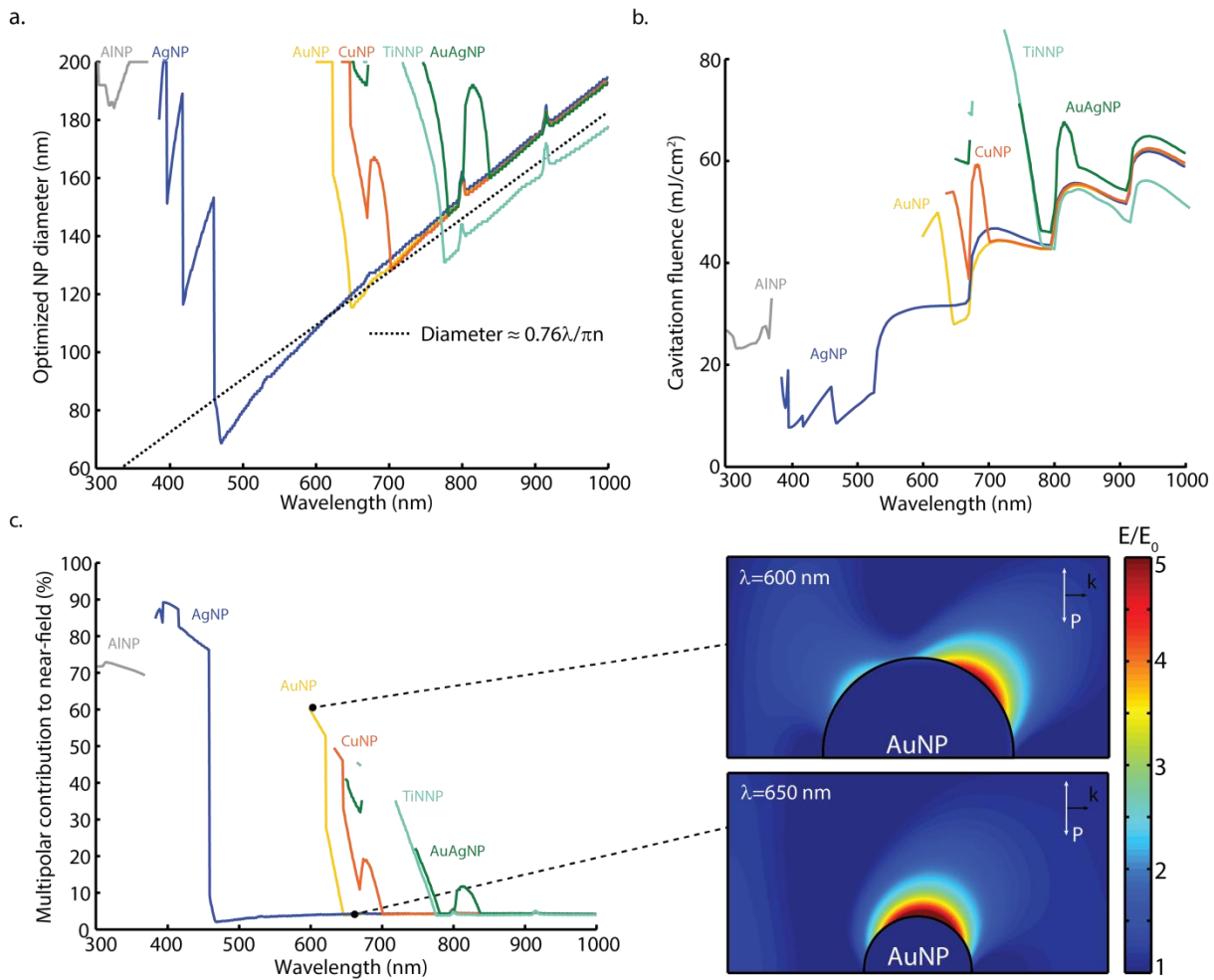


Figure 4.4 Impact of the choice of material for designing optimal NP. (a) Optimal NP diameter for each material as a function of wavelength. When no line is present, cavitation cannot be induced without damaging the particle at this wavelength for this material. Ni, Ti and Pt are not shown because no solution exists at any wavelength. (b) Corresponding cavitation thresholds. (c)

Multipolar contributions to the near-field enhancement for optimized NP. Inset shows characteristic examples of mostly dipolar and mostly multipolar interaction with optimal AuNP. In the UV-visible (300 – 700 nm), the cavitation enhancement and optimal NP size are highly material dependent (Figure 4.4a). These optima are heavily influenced by the thermal properties of the NP since energy absorption is very important at these wavelengths. Optimal NP often get bigger to keep the absorbed energy density below the damage threshold, resulting in increased multipolar interactions. This is apparent in Figure 4.4c that shows the multipolar contribution to the field enhancement for all materials. Notably, an almost purely dipolar behavior is shown for Ag at wavelength as short as 450 nm, due to very low resistive losses. This makes AgNP

particularly well-suited for cavitation in the UV-visible (384 – 700 nm). AlNP can extend the feasible range into the UV (300 – 368 nm), but with reduced efficiency.

In the NIR (700 – 1000 nm), the differences between the cavitation enhancement of the various materials are greatly reduced, and the optimal cavitation thresholds are very similar for Ag, TiN, Cu and Au, and only slightly higher for AuAg. Interestingly, the optimal diameter for all materials in the NIR is also very similar and can again be approximated by $D \sim \lambda/5$. This behavior is due to the fact that the balance between damped polarizability and enhanced dipole emission is mostly geometrical, and weakly depends on the dielectric function for materials with large negative permittivity, characteristic of metals in the NIR (Supporting Note B.1). In consequence, the durability window is the only property that significantly varies with materials for plasmon-enhanced cavitation in the NIR. Due to their high melting temperature, TiNNP are shown to be the most efficient NP for wavelengths larger than 815 nm.

4.4.4 Nanoshells and multishells

In addition to size and materials, the geometry of the particles greatly influences their plasmon resonance characteristic and thermal behavior. Therefore, we wanted to evaluate how designing silica-metal nanoshells (NS) could yield better nanomaterials for plasmon-enhanced nanocavitation. In a previous work, we have shown how the extra-tunability of AuNS (obtained by carefully adjusting the silica core radius and shell thickness) could yield nanomaterials optimized for cavitation and cell optoporation in the NIR [219]. This unique tunability has also been used by other groups for enhanced biosensing [223], gene silencing [224], cancer treatment [225], DNA release [226] and steam production [227], [228].

Using our computational framework, we optimized the cavitation threshold and durability window for NS made of a silica core with a single metallic layer, considering all metals that were tested above for NP. The maximal outer diameter for NS was set to 200 nm, and the inner core radius could be varied freely, with a resolution of 1 nm. Irradiation wavelengths have been tested for $\lambda = 300 - 1000$ nm with increments of 5 nm. Our results show that NS do not extend the durability window for any metal tested. Similar to the case of NP, PtNS and NiNS cannot yield durable nanoantennas across the UV-visible and NIR, for any combination of core radius and shell thickness. However, due to spectral tunability, F_{bubble} are respectively reduced by up to 86 %, 39 %, 49 % and 17 % for AgNS, AuNS, CuNS and AuAgNS compared to their corresponding

optimized NP. For some portions of the irradiation spectrum, the best NS is in reality a NP, their core radius being reduced to zero. For instance, this occurs for AuNS in the 625 – 640 nm range (Figure 4.5a). Notably, optimal AlNS are always NP (inner diameter of 0), although non-optimal durable AlNS also exist, in opposition to NiNS and PtNS that cannot induce cavitation without sustaining damage for any combinations of core radius and shell thicknesses (Figure B.1).

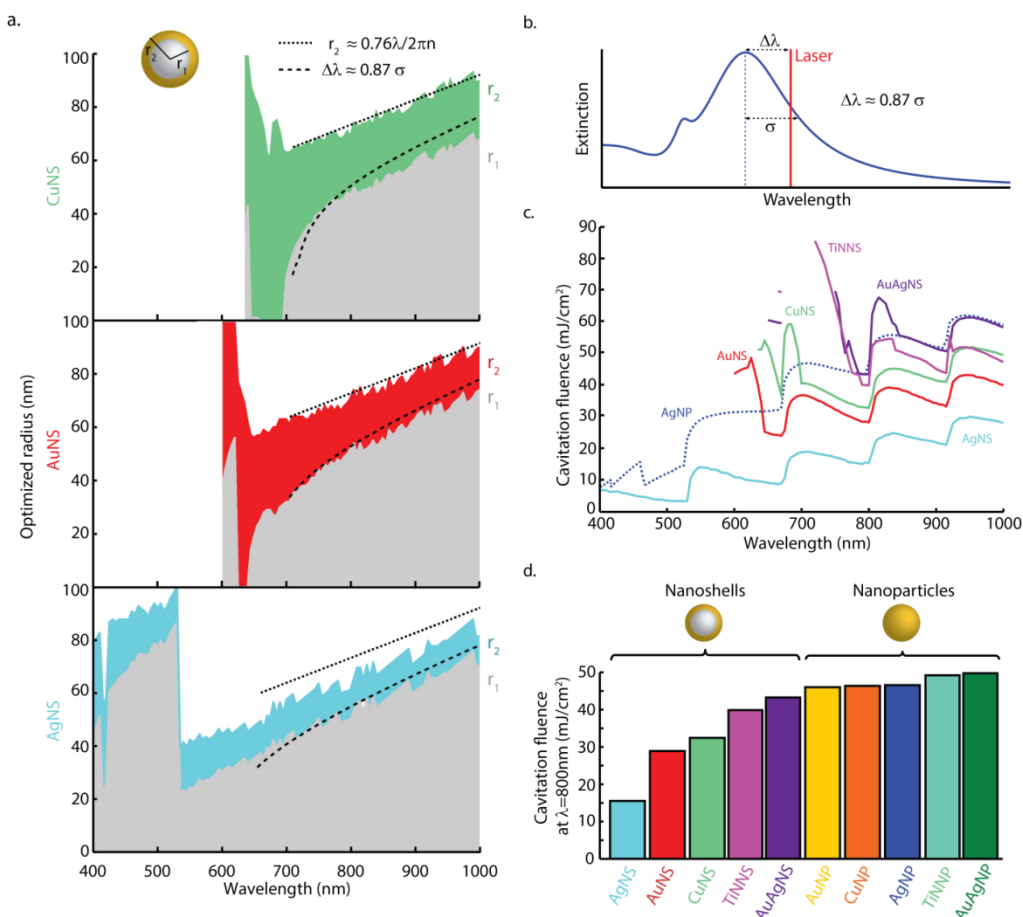


Figure 4.5 Optimal NS for various metallic compositions. (a) Optimal NS inner core radius (in grey) and total outer radius (in color) for CuNS, AuNS and AgNS. Blank regions indicate that no design leading to cavitation without damage exists. Dash lines indicate the guidelines for the optimal inner core radius ($\Delta\lambda = 0.87\sigma$) and the outer radius ($r_2 \sim 0.76\lambda/2\pi n$). (b) Determination of the optimal inner core radius. The difference between the extinction peak and laser irradiation wavelengths ($\Delta\lambda$) must be 0.87 times the half width at half maximum (σ) of the extinction peak in order to reach optimality. (c) Optimal cavitation fluence threshold for all tested NS as a function of the irradiation wavelength. (d) Cavitation fluence threshold for optimal NS and NP at $\lambda = 800$ nm.

Analogous to NP, the sizes of optimal NS are shown to follow simple rules that depend of the irradiation wavelength. In the NIR, the outer diameter of the optimal NS approximately follows the $D \sim \lambda/5$ guideline that was previously deduced for NP (Figure 4.5a). This behavior is not surprising, given the fact that the near-field enhancement is essentially dipolar. As in the case of NP, the size dependence of the polarizability leads to a similar trend. We can also determine a guideline for the optimal diameter of the inner silica core. As shown on Figure 4.5b, a simple non-linear regression procedure (Supporting Note B.2) shows that the optimal inner diameter corresponds to a spectral response in which the spectral distance between the irradiation wavelength and the extinction cross-section peak is 0.87 times its half width at half maximum ($\Delta\lambda = 0.87\sigma$), which seems to provide the right balance of field enhancement and density of energy absorption. This general rule can serve as a guideline for the design of NS. Combined together, these two guidelines ($D \sim \lambda/5$ for the outer diameter, and $\Delta\lambda = 0.87\sigma$ for the inner diameter) uniquely define the optimal nanoshell in the NIR regime. Note that AuAgNS and TiNNS present an outer layer that is slightly thicker than expected, probably due to their higher absorptivity in the NIR compared to other metals (Figure B.2).

Our results show that AgNS are the most efficient particles to durably induce cavitation. Indeed, AgNS exhibit the lowest F_{bubble} between all the NP and NS tested, across all wavelengths (Figure 4.5c). The optimal AgNS has a 86 nm silica core radius with a 13 nm thick Ag shell. Irradiated at $\lambda = 525$ nm, this particle presents a F_{bubble} of ~ 3.4 mJ/cm², two times better than the lowest threshold that could be achieved with AgNP (~ 8 mJ/cm² at $\lambda = 397$ nm) and seven times better than that of the best AuNS (~ 24 mJ/cm² at $\lambda = 670$ nm). At $\lambda = 800$ nm, a wavelength commonly used in ultrafast laser technology, all studied NS showed better performance than NP (Figure 4.5d). At this wavelength, AgNS again presents the lowest F_{bubble} with ~ 15 mJ/cm² (50 nm silica core radius with 11 nm thick silver layer). This is three times better than the lowest threshold that could be achieved with AgNP (~ 43 mJ/cm² at $\lambda = 800$ nm) and two times better than the best AuNS (28 mJ/cm² at $\lambda = 800$ nm).

Although Ag perform significantly better than all other metals, Au is generally preferred over Ag in biological applications, due to better stability, resistance to oxidation and biocompatibility [102], [126], [127]. To overcome these limitations, AgNS can be coated with a thin Au layer (~ 1 nm) (Figure B.3), as previously reported [113]. Our computational framework suggests that this type of coating does not significantly degrade AgNS performance ($F_{bubble} \sim 18$ mJ/cm² at $\lambda = 800$

nm, compared to 15 mJ/cm^2 at $\lambda = 800 \text{ nm}$ for non-coated AgNS), while avoiding the problematic exposition of the Ag surface to the environment.

We next proceeded to test whether more complex layered spherical structures could yield durable nanoantennas with enhanced properties in the NIR compared to simple NP and NS. Using our computational methodology, we tested multi-shell systems (n -MS) composed of alternated layers of metal and silica. Structures with $n = 1 - 5$ Ag and Au layers were tested at $\lambda = 800 \text{ nm}$, $n = 1$ and 2 corresponding to NP and NS, respectively. Results show that optimal 5-AgMS and 5-AuNS reduce F_{bubble} by 7% and 2% compared to AgNS and AuNS respectively (Figure 4.6a). F_{bubble} saturates very rapidly when the number of layers n is increased, which brings very limited interest for structures with more than 5 layers. The geometry of all optimal n -MS are shown in Figure 4.6b. Similar to NS and NP, the outer diameter of optimal n -MS structures are shown to follow approximately the $D \sim \lambda/5$ guideline at 800 nm. The thicknesses of the different layers are adjusted to tune the extinction spectrum in a way that is very similar to NS, the plasmon resonance being blue-shifted relative to the laser irradiation ($\Delta\lambda$) with a constant value close to 0.87σ (Figure 4.6c). It is finally interesting to note that for n -MS, energy absorption within the outer metallic layer is the most critical source of structural damage. In all cases, including NS, the melting temperature is reached in this layer before optical breakdown occurs in one of the inner silica layer. However, given the effort required to grow such complex multi-layered structure, the potential of n -MS for enhanced cavitation is extremely limited.

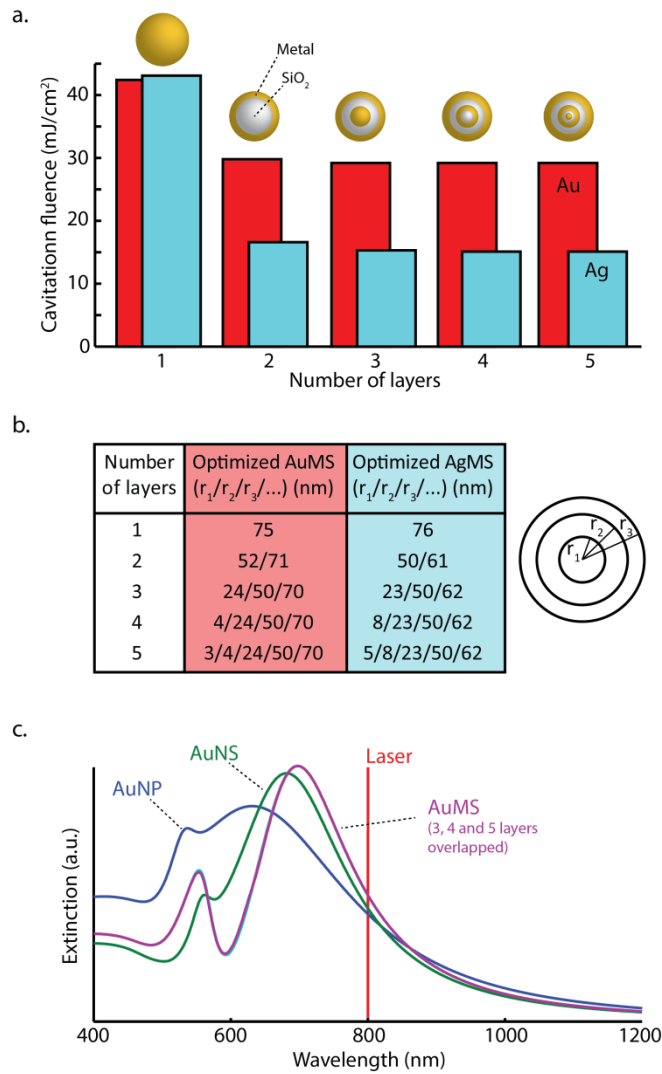


Figure 4.6 Optimal n -AuMS and n -AgMS with 1 to 5 layers. (a) Cavitation fluence threshold for Au (red) and Ag (blue) n -MS as a function of the number of layers. (b) Optimal sizes of the corresponding n -MS. (c) Comparison of the extinction spectra of the optimal AuNP, AuNS and AuMS for an irradiation of $\lambda = 800$ nm.

4.5 Conclusion

In conclusion, we have developed a computational framework that is capable of screening large libraries of plasmonic nanostructures of different shapes, sizes and compositions to design durable nanoantennas for plasmon-enhanced nanocavitation. These antennas enable reducing the laser fluence needed to initiate cavitation in liquid, while avoiding structural damage that would hinder multi-pulse and scanning procedures. The major findings of this work are summarized in

Figure 4.7, which shows, for all tested materials, which particle size and irradiation wavelength can be used in the UV-visible and NIR to design durable NP (Figure 4.7a) and NS (Figure 4.7b) for nanocavitation. The optimal structures are also indicated in each case. Globally, AgNS are shown to be the best materials, with irradiation at $\lambda = 525$ nm, for which $F_{bubble} \sim 3.4$ mJ/cm².

a.

	Nanoparticles									
	UV-Visible (300-700nm)					NIR (700-1000nm)				
	Diameter (nm)		Wavelength (nm)		Fluence (mJ/cm ²)	Diameter (nm)		Wavelength (nm)		Fluence (mJ/cm ²)
	Feasible	Optimal	Feasible	Optimal	Optimal	Guideline	Optimal	Feasible	Optimal	Optimal
Ag	Material dependent (Figure 5a)	156	384-700	397	8	$D \approx \lambda/5$	152	700-1000	795	43
Au		115	600-700	648	28		151	700-1000	795	43
Cu		138	635-700	670	37		150	700-1000	795	43
AuAg		192	649-672	668	59		150	747-1000	795	46
TiN		200	665-671	670	69		135	719-1000	795	43
Al		185	300-368	317	23					
Ni										
Pt										
Ti										

b.

	Nanoshells									
	UV-Visible (300-700nm)					NIR (700-1000nm)				
	Radius (r ₁ /r ₂) (nm)		Wavelength (nm)		Fluence (mJ/cm ²)	Radius (r ₁ /r ₂) (nm)		Wavelength (nm)		Fluence (mJ/cm ²)
	Feasible	Optimal	Feasible	Optimal	Optimal	Guidelines	Optimal	Feasible	Optimal	Optimal
Ag	Material dependent (Figure 6a)	84/97	384-700	525	3	D ≈ λ/5 Δλ ≈ 0.87σ	49/60	700-1000	790	15
Au		29/58	599-700	670	24		52/71	700-1000	800	28
Cu		0/69	635-700	670	37		47/69	700-1000	800	33
AuAg		0/96	649-672	668	59		31/75	747-1000	800	43
TiN		0/100	665-671	670	69		28/66	719-1000	800	40
Al		0/93	300-368	317	23					
Ni										
Pt										
Ti										

Figure 4.7 Summary of the major findings. (a) NP and (b) NS feasible and optimized sizes and wavelengths for all studied materials in the UV-visible and NIR. The cavitation fluences for the optimal particle size irradiated at optimal wavelength are also indicated.

This type of large-scale systematic survey would have been impossible to conduct using only experimental methods. Our computational methodology thus enables to efficiently guide experimentalists toward the most promising materials and structure, and to extract general guidelines for the design of new nanomaterial devices. While this current work is limited to

spherical nanoparticles, our methodology could be extended to other 3D nanoshapes, including nanorods [58], [110], [121], nanostars [94], [119], [152], nanodisks [117] or nanocages [114]–[116], [229]. Because these no longer exhibit spherical symmetry, more advanced numerical methods would have to be employed to calculate the needed cross-sections and near-field enhancement, such as DDA [88], [89], BEM [90], FDTD [92]–[94] or FEM [93]. More advanced physics-based theory that can predict the onset of cavitation or structural damage with more precision could also be used to improve the quantitative predictability of our modeling framework [66]. However, while possible, all these refinements would require a longer computing time that must be delicately balanced with the needed level of accuracy. While these problems are challenging, our work paves the way toward the development of nanoplasmonic material design methods that will soon become unavoidable for the efficient development of new nanoplasmonic devices.

4.6 Methods

4.6.1 Computation of the optical properties of plasmonic nanoparticles

NP optical properties were computed using the Mie solution of the Maxwell's equations [82], [83]. An in-house code (NFMieCoated) was developed to compute the absorption, scattering and extinction cross-sections, as well as the near-field enhancement and distribution around spherical NP, NS and MS irradiated by plane waves at a given wavelength. Our Mie solution involves expanding the electromagnetic fields into infinite series of spherical vector wave functions, and using the boundary conditions at interfaces to solve the Maxwell's equations for the complete field [82]. Our code is available in the Supporting Data as a MATLAB function (Supporting Note B.3). The real and imaginary parts of the refractive indexes as a function of the irradiation wavelength have been taken from tabulated data for all the materials and are shown in Figure B.4.

Four characteristic parameters were evaluated using the NFMieCoated code: (1) The absorption cross-section (C_{abs}) of each metallic layers composing the particle, (2) the maximal near-field enhancement in the silica (NFE_{SiO_2}) (when present), (3) the maximal near-field enhancement in the water (NFE) and (4) the penetration length (L) of the near-field into the surrounding water. In

this work, L was defined as the full width at half maximum of the radial NFE , taken at the angular position that corresponds to the maximal NFE .

4.6.2 Computation of the cavitation fluence threshold

Computation of the fluence threshold for cavitation was based on the calculation of the density of the plasmon-enhanced plasma generation in the near-field. A plasma density threshold of $\rho = 10^{21} \text{ cm}^{-3}$ was used, in agreement with previous studies of laser-induced cavitation in water [11], [59], [64]. The computation of the plasma density around the NP is given by [11]:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = S_{photo} + S_{coll}\rho - S_{rec}\rho^2 - S_{diff}\rho \quad (4.1)$$

with S_{photo} , the Keldysh photoionization rate in strong fields[57], S_{coll} , the collision rate, S_{rec} the recombination rate and S_{diff} the diffusion rate. Explicit expressions for these rates can be found elsewhere [219]. The collision rate, S_{coll} , is given by:

$$S_{coll} = \begin{cases} \frac{\eta}{1 + \eta \cdot \tau_{coll}n}, & \text{for } \rho V \geq 0.5 \\ 0, & \text{for } \rho V < 0.5 \end{cases} \quad (4.2)$$

where τ_{coll} is the time between collisions (1.7 fs [230]), n is the number of photons required to give the electrons 1.5 times the gap energy, V is the volume in which electrons are excited and η is given by:

$$\eta = \frac{1}{\omega^2 \tau_{coll}^2 + 1} \left(\frac{e^2 \tau_{coll} |E|^2}{m_e [3/2] \Delta} + \frac{m_e \omega^2 \tau_{coll}}{M} \right) \quad (4.3)$$

ω is the light radial frequency, E is the electromagnetic field, Δ is the effective ionization potential ($\sim 6.5 \text{ eV}$ for water [11]) and M the mass of a water molecule. We defined the volume V as a sphere of radius L , where L is the penetration length of the near-field into the surrounding water.

Finally, the diffusion rate S_{diff} is given by:

$$S_{diff} = \frac{\tau_{coll} [5/4] \Delta}{3m_{eq} L^2} \quad (4.4)$$

m_{eq} is the exciton reduced mass, given by $1/m_{eq} = 1/m_e + 1/m_h$ where m_e and m_h are the effective mass of the quasi-free electron in the conduction band and the hole in the valence band, respectively.

Eq 4.1 was solved in Matlab (Mathwork Inc., Burlington) using the ode15s solver. The fsolve routine was used to find the laser fluence required to reach $\rho = 10^{21} \text{ cm}^{-3}$. This fluence is then divided by $|NFE|^2$ to find F_{bubble} .

4.6.3 Computation of the structural damage fluence threshold

The fluence threshold for structural damage (F_{damage}) was determined from the minimum value between the fluence required to reach the melting temperature of each metallic layer (F_{melt}) and the fluence required to reach breakdown in each silica layers (F_{SiO2}), if present. F_{melt} was calculated using:

$$F_{melt} = \frac{mc_p(T_{melt} - T_0)}{C_{abs}} \quad (4.5)$$

m is the mass of metal in each layer, c_p is the specific heat of metal at constant pressure, and T_{melt} and T_0 are the melting temperature of the metal and the room temperature, respectively. The values of c_p and T_{melt} used for each metal can be found in Figure B.5. The threshold for optical breakdown in silica has been estimated to 3.92 J/cm^2 using eq 4.1 for a large laser focal spot size ($>1\mu\text{m}$) and an irradiation wavelength of 800 nm. This value was divided by $|NFE_{SiO2}|^2$ in each silica layer to yield F_{SiO2} .

4.7 Author contributions

R. L. developed the computational design method, developed the cavitation and structural damage model, optimized the NP, NS and MS for all materials and analyzed all data; E.B developed the plasma generation model and analyzed data; D. R. developed and provided the NFMieCoated code; C.B. provided the experimental cavitation thresholds; M. M. supervised the work and analyzed all data. R. L., E. B., D. R. and M. M. wrote the manuscript, and all authors edited, commented and approved the final version of the manuscript.

CHAPITRE 5 ARTICLE 3 : RATIONAL DESIGN OF PLASMONIC NANOPARTICLES FOR ENHANCED CAVITATION AND CELL PERFORATION

Ce chapitre retranscrit un article publié dans le journal Nano Letters en 2016³. Le dépistage effectué au chapitre précédent a montré que les nanostructures biocompatibles les plus efficaces pour l'irradiation dans l'infrarouge étaient les nano-coquilles d'or. Ce sont donc ces dernières qui ont été sélectionnées dans le présent chapitre pour démontrer expérimentalement la validité de la méthode de conception ainsi que sa transférabilité à une application biomédicale. Les nano-coquilles d'or ont d'abord été optimisées en profondeur pour générer efficacement des bulles, sans être endommagées. Puis, la génération de bulles ainsi que l'intégrité des nano-coquilles ont été observées expérimentalement, confirmant les prédictions de la méthode de conception. Un contre-exemple de nano-coquilles non-optimisées a également été testé et montre l'impossibilité de générer des bulles sans être endommagé. De plus, la perforation de cellules cancéreuses a été effectuée avec une efficacité de plus de 60%, prouvant que la méthode développée peut être aisément transférée dans un contexte biomédical. Un document d'informations supplémentaires concernant les détails de la méthode de conception ainsi que les méthodes expérimentales utilisées est disponible en annexe C.

5.1 Authors

Rémi Lachaine, Christos Boutopoulos, Pierre-Yves Lajoie, Étienne Boulais & Michel Meunier

*Laser Processing and Plasmonics Laboratory,
Engineering Physics Department, École Polytechnique de Montréal,
Montréal, Québec, H3C 3A7, Canada*

³ R. Lachaine, C. Boutopoulos, P.-Y. Lajoie, E. Boulais, M. Meunier, Rational design of plasmonic nanoparticles for enhanced cavitation and cell perforation, *Nano Letters* **16**(5), 3187-3194, 2016.

5.2 Abstract

Metallic nanoparticles are routinely used as nanoscale antenna capable of absorbing and converting photon energy with sub-wavelength resolution. Many applications, notably in nanomedicine and nanobiotechnology, benefit from the enhanced optical properties of these materials, which can be exploited to image, damage or destroy targeted cells and sub-cellular structures with unprecedented precision. Modern inorganic chemistry enables the synthesis of a large library of nanoparticles with an increasing variety of shapes, composition, and optical characteristics. However, identifying and tailoring nanoparticles morphology to specific applications remains challenging and limits the development of efficient nanoplasmonic technologies. In this work, we report a strategy for the rational design of gold plasmonic nanoshells (AuNS) for the efficient ultrafast laser-based nanoscale bubble generation and cell membrane perforation, which constitute one of the most crucial challenges towards the development of effective gene therapy treatments. We design an *in-silico* rational design framework that we use to tune AuNS morphology to simultaneously optimize for the reduction of the cavitation threshold while preserving the particle structural integrity. Our optimization procedure yields optimal AuNS that are slightly detuned compared to their plasmonic resonance conditions, with an optical breakdown threshold 30 % lower than randomly selected AuNS, and 13 % lower compared to similarly optimized gold nanoparticles (AuNP). This design strategy is validated using time-resolved bubble spectroscopy, shadowgraphy imaging and electron microscopy that confirm the particle structural integrity and a reduction of 51 % of the cavitation threshold relative to optimal AuNP. Rationally designed AuNS are finally used to perforate cancer cells with an efficiency of 61 %, using 33 % less energy compared to AuNP, which demonstrate that our rational design framework is readily transferable to a cell environment. The methodology developed here thus provides a general strategy for the systematic design of nanoparticles for nanomedical applications and should be broadly applicable to bio-imaging and cell nanosurgery.

5.3 Introduction

Metal nanostructures hold a great potential for guiding and manipulating light at sub-wavelength scales due to localized surface plasmon resonance (LSPR) [198]–[201]. Over the last decades, their unique ability to locally enhance electromagnetic fields has enabled using light to interact with cellular and molecular structures with unprecedented precision [12]–[14]. In particular, this capability has been leveraged to develop new diagnostic and therapeutic approaches in the context of targeted gene [15], [43], [44], [155] and drug [41], [42] delivery, tissue imaging [187], [203]–[205] and photothermal therapy [39], [40].

The development of plasmon-based nanomedicine has been greatly supported by the intense effort made by chemists and material scientists to synthesize nanoscale particles with diverse shape and composition, providing tunable plasmon resonance wavelength and near-field patterns [104], [118], [125], [231]. Notably, structures with near-infrared resonance such as gold nanoshells (AuNS) [107] and gold nanorods [121] have been developed to match the transparency window of biological tissues, ensuring minimal collateral damage and maximal penetration depth for biomedical applications [232]. Moreover, AuNS have been used for enhanced biosensing [223], cancer treatment [225], gene silencing [224], DNA release [226] and steam generation [227], [228].

Recently, non-linear interaction of photons with plasmonic particles has brought new opportunities for enhancing optical processes in the near-field, including Raman scattering and frequency mixing [233], surface nanoablation [234] and nanocavitation [30], [136]. Typically, nanoparticles specifically designed for these non-linear processes are challenging to optimize since their efficiency not only depends on the resonance cross-sections, but more importantly on the near-field enhancement nanolocalization. Often, the magnitude of the near-field enhancement must be balanced with resistive losses that may heat and irreversibly damage the particle [147], [148], deteriorating their plasmonic properties. In such conditions, simply tuning the plasmonic resonance to the incident laser wavelength is not optimal, and a more involved rational design strategy must be employed. The complexity inherent to non-linear processes thus justifies the development of a systematic method that could enable the rational design of nanomaterials with optical properties tailored to specific applications, which we here address.

5.4 Results and discussion

In this work, we sought to enhance the near-field mediated cavitation process, that use non-linear photoionization and photoexcitation of a quasi-free electron plasma in the near-field of water-immersed nanoparticles to generate nanoscale bubbles [15], [30], [148]. When targeted to a cell, these particles transiently perforate the membrane and can lead to efficient cell transfection in the context of gene therapy [179]. Here, we aim to rationally design AuNS with the objective of minimizing the laser energy that is required to induce cavitation, while avoiding irreversible damage to the nanostructure (Figure 5.1). We arbitrarily restrained the design space to silica-gold nanoshells with a total diameter under 200 nm, irradiated with near-infrared (800 nm) ultrashort (70 fs) pulses. We present a computational method that enables designing *in-silico* AuNS that can yield robust near-field cavitation while limiting resistive losses below a theoretically predicted damage level. We provide numerical evidence that these designed AuNS should lead to significant improvement compared to sub-optimal AuNS and rationally designed gold spherical nanoparticles (AuNP). Using time-resolved spectroscopy, shadowgraphy imaging and structural characterization, we then demonstrate that synthesized AuNS behave accordingly to the theoretical predictions, and that our rational design methodology enables reducing the cavitation threshold by 51 % compared to 150 nm AuNP, while preserving their structural integrity. Finally, these optimal AuNS are shown to efficiently optoperforate breast cancer cells with a fluence 33 % lower than 150 nm AuNP, showing the transferability of our rational design framework to a biological context.

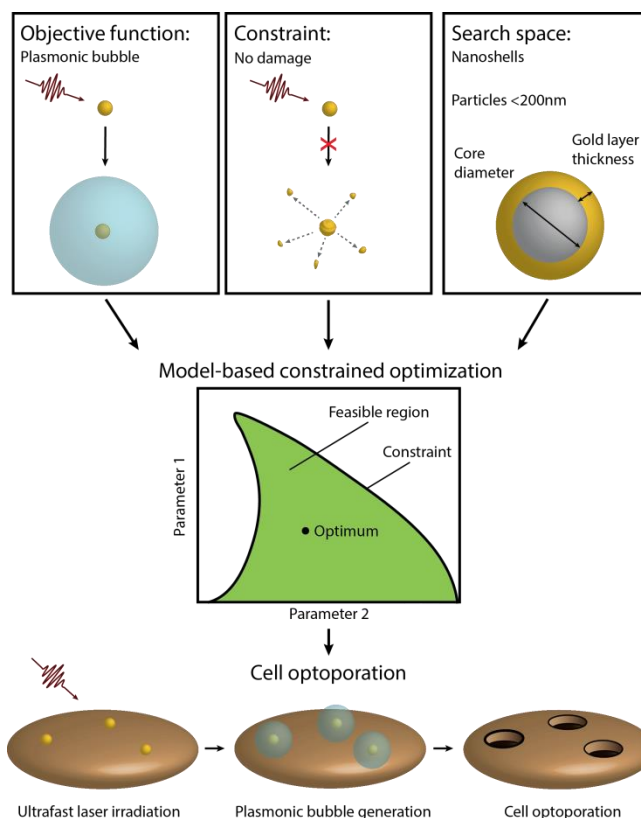


Figure 5.1 Principle of the *in-silico* rational design of plasmonic nanostructures for plasmon-enhanced nanocavitation and cell optoporation. We aim to minimize the fluence required to generate plasmonic bubbles (objective function), while avoiding damage to nanoparticles (constraint). The example given here is for AuNS with a total diameter under 200 nm. Our model-based constrained optimization framework yields the parameters describing the AuNS morphology that optimizes the objective function while respecting the constraints over the parameter search space. These designed particles enable bubble generation and cell membrane perforation at lower fluence.

First, we developed a rational design framework that leverage the unique tunability of water-immersed AuNS, which optical properties can be adjusted across the visible and near infrared range by a careful modification of their silica core radius and gold layer thickness [109]. Mie theory [82], [83] was used to calculate the AuNS optical properties. Briefly, we utilized the morphology-dependent near-field enhancement magnitude (Figure 5.2a) and absorption cross-sections (Figure 5.2b) calculated from the Mie theory to evaluate the fluence-morphology loci corresponding to nanocavitation and irreversible damage to the particle, and used this result to optimize the AuNS geometrical characteristics.

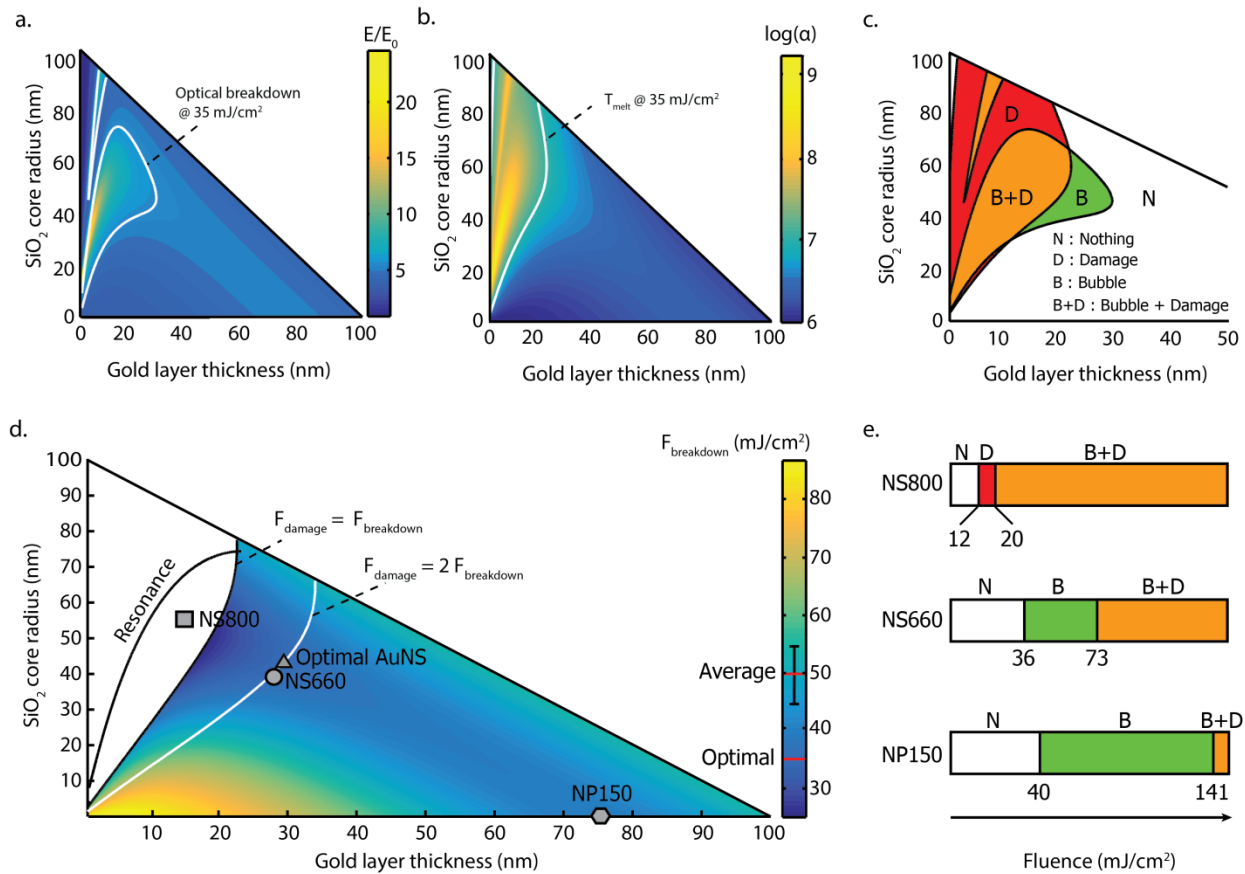


Figure 5.2 *In-silico* rational design strategy of AuNS. The two optimizing parameters are SiO₂ core radius and gold layer thickness. (a) Maximal near-field enhancement as a function of AuNS dimensions. The white lines define the locus of cavitation ($\rho=10^{21} \text{ cm}^{-3}$) for a fluence of 35 mJ/cm², a judicious fluence example that corresponds to the breakdown threshold of NS660. (b) Linear absorption coefficient as a function of AuNS dimensions. The white line indicates the locus of irreversible damage for a fluence of 35 mJ/cm². (c) The four different "states" defined by the intersection of the cavitation and irreversible damage loci: (N) Non-cavitating intact AuNS, (D) Damaged non-cavitating AuNS, (B) Cavitating (Bubble) intact AuNS and (B+D) Cavitating (Bubble) damaged AuNS. (d) Threshold fluences for nanocavitation as a function of AuNS dimensions. The plasmon resonance condition at 800 nm is indicated by the solid-black line. The factor of safety ($F_{\text{damage}} = 2F_{\text{breakdown}}$) is indicated by the solid-white line. The optimal AuNS (triangle) and the selected AuNS (NS800 (square), NS660 (circle) and NP150 (hexagon)) are shown. (e) The state trajectories of NS800, NS660 and NP150 as a function of fluence.

In the ultrafast regime, laser-induced cavitation is associated with the creation of a nanoscale plasma in the enhanced near-field [30]. In a first approximation, it is commonly assumed that

optical breakdown and bubble generation occurs when a critical plasma density $\rho = 10^{21} \text{ cm}^{-3}$ is reached [11] although lower density ($\rho = 10^{18} - 10^{20} \text{ cm}^{-3}$) have also been reported to induce breakdown [65]. Similar to previous work [30], [11], we used a combination of Keldysh photoionization theory in strong electric field [57] and avalanche ionization [11] to estimate the laser intensity required to reach optical breakdown ($\rho=10^{21} \text{ cm}^{-3}$) for each AuNS morphology, thus defining a fluence-morphology cavitation locus (Supporting Note C.1).

Similarly, irreversible damage to the particle is due to energy absorption within the AuNS due to resistive losses. From the absorption cross-section, and considering gold thermodynamic properties and the fast energy deposition time that enables neglecting energy diffusion, we calculated the maximum temperature reached by AuNS (Supporting Note C.2). We associated the irreversible damage threshold to AuNS reaching the fusion temperature of gold (1337 K) [131], although significant damage can realistically occur at much lower temperature [140]. This defines a fluence-morphology locus associated with irreversible damage to the AuNS.

Combining the fluence-morphology damage and cavitation loci defines a four-dimensional diagram that informs to which "state" the laser-particle system behavior correspond: (N) Non-cavitating intact AuNS, (D) Damaged non-cavitating AuNS, (B) Cavitating (Bubble) intact AuNS and (B+D) Cavitating (Bubble) damaged AuNS (Figure 5.2c). At a fluence of 0 J/cm^2 , all AuNS are in state (N). As the fluence is increased, the state of each AuNS evolves along a trajectory that depends on their morphology. Our optimization procedure consists in identifying what morphology defines a state-trajectory that penetrates state (B) directly from state (N), thus avoiding state (D) and (B+D), and to minimize the fluence at which this state transition occurs (Figure 5.2d).

We further require that the laser fluence at the damage threshold is at least twice the laser fluence at the cavitation threshold. This arbitrary "factor of safety" ensures a reasonable margin between the cavitation and the damage threshold that leaves some flexibility for experimental variability and the adequate tuning of nanobubble sizes. Randomly selected AuNS that correspond to this stricter criterion present a cavitation threshold of $50 \pm 5 \text{ mJ/cm}^2$ on average (Supporting Note C.3). In comparison, optimal AuNS (42 nm core radius, 29 nm shell thickness) reduce this threshold by 3 standard deviations, down to 35 mJ/cm^2 , which justifies our approach. Importantly, optimal AuNS are quite far from the plasmon resonance condition, which

demonstrate that a delicate balance between energy absorption and near-field enhancement must be reached to ensure optimality. Interestingly, for the special case of AuNP (core-radius of 0 nm), the optimal morphology (diameter = 150 nm) yields a cavitation threshold 13 % higher than optimal AuNS, which suggests that the extra tunability of AuNS is beneficial to near-field mediated cavitation processes. The diameter of optimal AuNP is in agreement with previous reports [235].

We next sought to validate experimentally our *in-silico* rational design strategy. We thoroughly investigated and characterized the nanocavitation process and structural damage sustained by three particles of carefully selected morphologies. These morphologies were chosen to examine the behavior of particles that yield very different trajectories in the state diagram (Figure 5.2e). The first one (label: NS800, bare AuNS with 56 nm core radius and 15 nm shell thickness, from nanoComposix, Inc.) follows the trajectory (N) $\rightarrow$ (D) $\rightarrow$ (B+D) without reaching state (B). This particle is resonant at 800 nm and is predicted not to induce cavitation without sustaining irreversible damage. The second one (label: NS660, bare AuNS with 39 nm core radius, 28 nm shell thickness, from nanoComposix, Inc.) follows the trajectory (N) $\rightarrow$ (B) $\rightarrow$ (B+D) and is close (3 % higher cavitation threshold) to optimal AuNS (42 nm core radius, 29 nm shell thickness). The third one (label: NP150, bare AuNP with 150 nm diameter, from Nanopartz) follows a similar trajectory and corresponds to the optimal AuNP.

First, we used the scattering [30], [154], [216] and shadowgraphy [153] techniques to assess the nanobubble generation threshold for each of the nanoparticles (Supporting Note C.4). Those techniques were used because nanobubbles cannot be studied by conventional high speed cameras due to their extremely short life time (<150 ns). Briefly, an ultrafast pump laser beam (Ti:Sapphire, 800 nm, 70 fs, 10 Hz, Spitfire, Spectra-Physics) was co-aligned with two probe laser beams. The first probe laser (He:Ne 633 nm, 2 mW, continuous-wave, Thorlabs) measured the scattering signal coming from the bubbles. The second probe laser (Nd:YAG, 532 nm, 6 ns, 10 Hz, Brilliant b, Quantel) excited a fluorescent dye (rhodamine) to yield a broad light emission pulse that was used to take shadowgraphic images of the bubbles (Figure C.1a). Note that the local fluence irradiating each AuNS was considered rather than the average fluence within the whole pump gaussian beam (Supporting Note C.5).

Plasmonic nanobubbles were detected for fluences of 7 – 9 mJ/cm² and 35 – 40 mJ/cm² for the NS800 and NS660, respectively (Figure 5.3a). Due to our detection limit of ~600 nm, cavitation thresholds were evaluated from linear extrapolation, resulting in estimated thresholds of ~4 and ~21 mJ/cm² for NS800 and NS660, respectively. In comparison, plasmonic nanobubbles were detected at much higher fluences for 150 nm AuNP (~77 mJ/cm²). (Figure C.2). These results follow the general trend predicted by the simulation and confirm that the rationally designed AuNS (NS660) provide a significant reduction of the cavitation threshold relative to 150 nm AuNP.

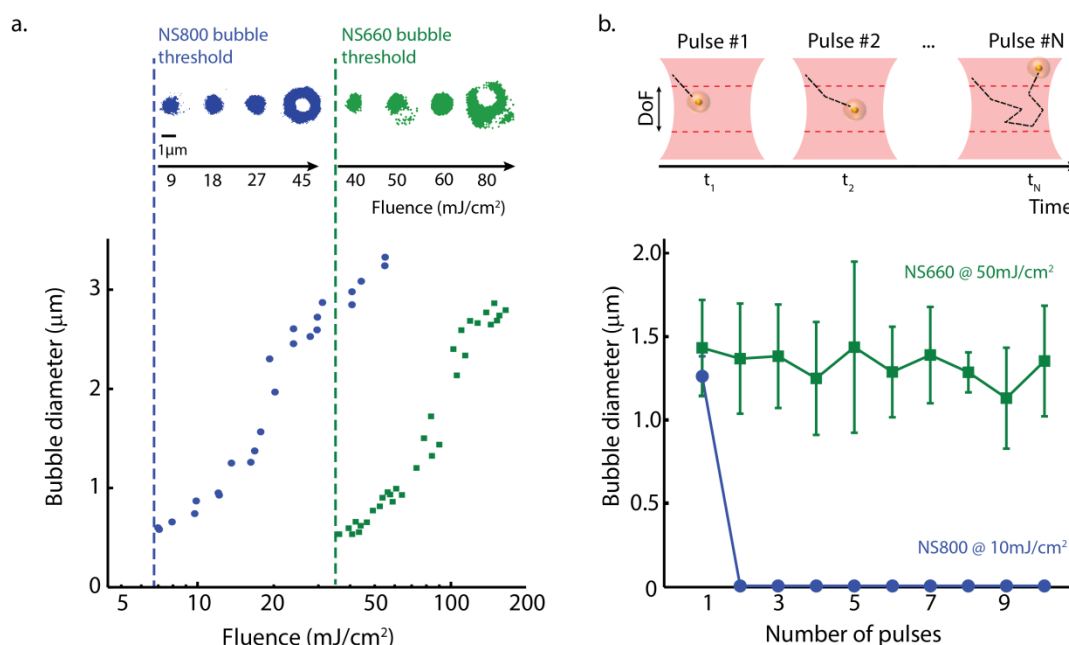


Figure 5.3 Experimental characterization of AuNS-assisted nanocavitation. (a) Experimental bubble threshold for the NS800 and the NS660 using both shadowgraphy and scattering methods. (b) Consecutive bubbles generated from a single particle. 13 single-NS660 were irradiated with 50 mJ/cm² pulses and tracked. Consecutive bubbles were measured using the shadowgraphy technique and their diameters measured (green line). The same methodology was applied to single-NS800 at 10 mJ/cm², but no consecutive bubbles have been observed (blue line).

While the measured cavitation threshold for NS660 (~35 mJ/cm²) is in excellent agreement with simulation (36 mJ/cm²), the one for NS800 (~7 mJ/cm²) is significantly lower than what was predicted at the design stage (~20 mJ/cm²). This discrepancy is probably due to the contribution of the energy absorbed in the AuNS to the cavitation process, which can become non-negligible

for resonant particles [58]. More complex modeling would be required to include these effects at the rational design stage, but is beyond the scope of this work since these particles would inevitably be characterized by a high absorption cross-section, a low damage threshold and would consequently be sub-optimal. This hypothesis is consistent with observations showing that multiple consecutive bubbles could be generated from NS660, while only a single one could be generated with NS800 (Figure 5.3b). In this experiment, single particles irradiated with multiple, consecutive laser pulses at 10 Hz were tracked while bubble generation was monitored using shadowgraphy imaging. We conclude from these experiments that NS660 could generate multiple bubbles while NS800 could not. This suggests that energy absorption in NS800 leads to an irreversible degradation of their plasmonic properties, in agreement with modeling predictions.

Second, we thoroughly investigated the structural integrity of AuNS following laser irradiation using transmission electron microscopy (TEM). Quartz cuvettes containing 1 mL of particles solution were irradiated at 1 kHz for 1 h at three different fluences around the ones where plasmonic nanobubbles could be detected (Figure 5.4a,d). The solution was magnetically stirred during irradiation to ensure uniform and complete irradiation of the particles. Analysis of TEM imaging (Figure C.3) reveals the presence of three distinct populations of particles (intact, cracked and melted particles), with proportions that vary according to the irradiation fluence (Figure 5.4b,e). Importantly, at a fluence where bubbles could be detected (40 mJ/cm^2), the proportion of cracked and melted particles remains relatively low ($\sim 19 \%$) for the NS660 sample. This confirms that NS660 can generate nanobubbles while preserving structural integrity, in agreement with simulation predictions. On the other hand, NS800 sustains heavily damage ($\sim 98 \%$ of cracked and melted particles) when irradiated with a fluence corresponding to the bubble detection threshold (8 mJ/cm^2), which is also consistent with our modeling.

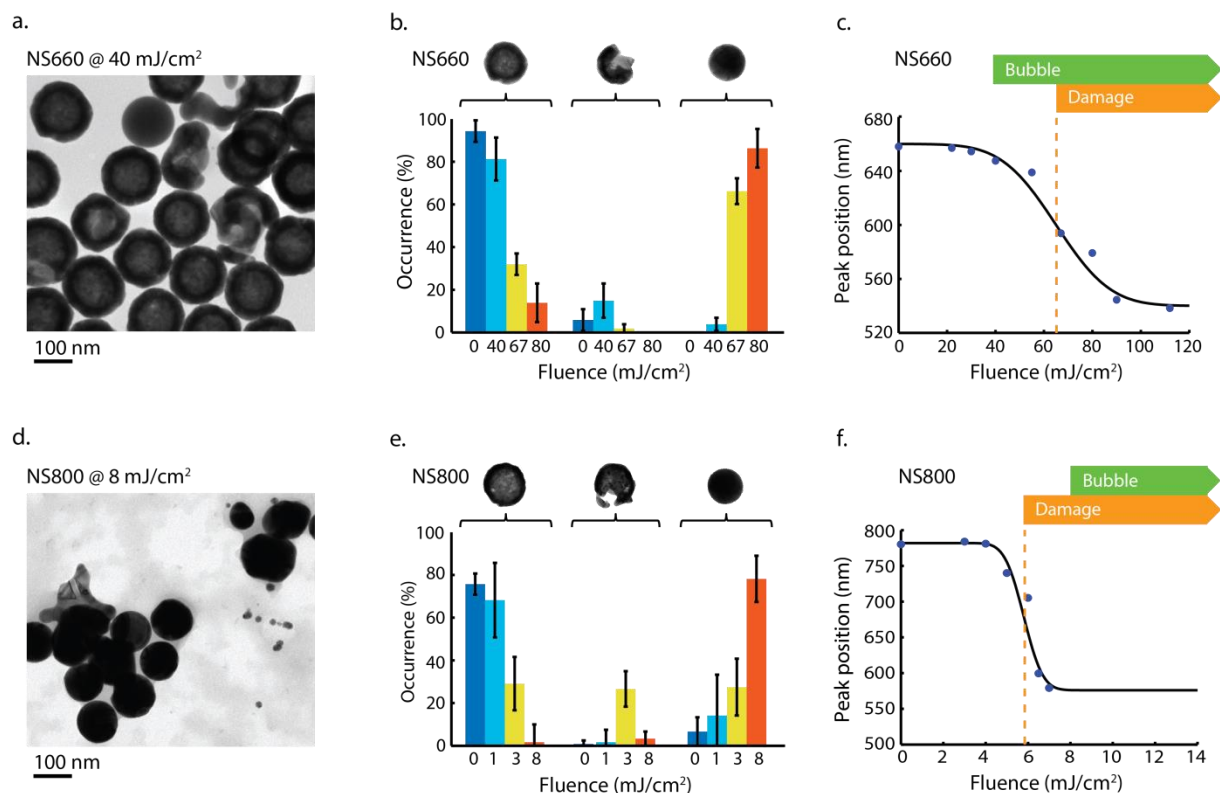


Figure 5.4 Characterization of the structural damage sustained by AuNS following laser irradiation. (a) TEM image of the NS660 after 40 mJ/cm² irradiation. (b) Proportion of intact, cracked and melted NS660. Dark blue bars correspond to 0 mJ/cm², light blue to 40 mJ/cm², yellow to 67 mJ/cm² and orange to 80 mJ/cm². (c) Plasmonic resonance peak position of the NS660 after laser irradiation as a function of fluence. Damage and bubble threshold are indicated. (d) TEM image of the NS800 after 8 mJ/cm² irradiation. (e) Proportion of intact, cracked and melted NS800. Dark blue bars correspond to 0 mJ/cm², light blue to 1 mJ/cm², yellow to 3 mJ/cm² and orange to 8 mJ/cm². (f) Plasmonic resonance peak position of the NS800 after laser irradiation as a function of fluence. Damage and bubble thresholds are indicated.

In order to establish the damage threshold with more precision, we monitored the shift of the plasmon peak that result from laser irradiation. Plasmon resonance being extremely sensitive to the structure and dielectric properties of the nanoparticle, thorough monitoring of the plasmon resonance should inform on the structural damage sustained by the particle following irradiation. Similarly to the TEM study, quartz cuvettes containing 1 mL of particles solution were irradiated at 1 kHz for 1 h at a given fluence (Figure C.1b). A visible-near IR spectrometer (Ocean Optics

USB4000 VIS-NIR) was used to monitor the plasmon resonance in real-time (Figure 5.4c,f). The damage threshold was defined as the inflexion point of the peak position as a function of fluence. Damage thresholds of 65 mJ/cm^2 and 6 mJ/cm^2 were measured for NS660 and NS800, respectively. The measured damage threshold for NS660 is in relatively good agreement with the simulation result (73 mJ/cm^2), while the simulated threshold for NS800 is slightly higher (12 mJ/cm^2). This discrepancy could be explained by non-linear absorption and non-thermal damage that has been reported to occur for resonant particles [200]. Nevertheless, these measurements confirm that NS660 trajectory in the state diagram goes directly from state (N) to state (B), and thus that cavitation occurs for fluences lower than the damage threshold. In opposition, NS800 are damaged at fluences lower than the fluences that are required to generate bubbles, as predicted by the rational design methodology. This important result confirms that tuning the plasmonic resonance peak to the laser wavelength does not lead to an optimized design in this case and highlight the importance of our *in-silico* rational design procedure to rigorously optimize the plasmonic nanoparticles for non-linear processes.

Finally, we sought to evaluate the performance of our rationally designed AuNS for perforating the membrane of human breast cancer cells (MDA-MB-231). Cancer cells were routinely seeded onto glass bottom dishes (1×10^5 cells, 19.63 cm^2 , MatTek) and grown in Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) supplemented with antibiotics and 10% fetal bovine serum (FBS, Invitrogen). Before laser treatment the cells were incubated with 6×10^8 AuNS/mL in 3 ml cell culture medium for 2h. These AuNS were provided by nanoComposix with lipoic acid conjugation to increase non-specific binding to cell membranes. Afterwards, the cells were washed twice with phosphate-buffered saline (PBS) and finally phenol red free medium was added to the dishes. The presence of AuNS on the cell membrane was confirmed using dark-field microscopy [236] (Figure C.2b). The cells were then irradiated with 70 fs, 800 nm laser pulses at 200 Hz. Areas of $1.25 \text{ mm} \times 10 \text{ mm}$ have been scanned with a $400 \text{ }\mu\text{m}$ gaussian laser spot ($1/e^2$) at a speed of 10 mm/s , giving ~ 64 pulses per particle. The cell perforation rate was measured from the uptake of cell impermeant green fluorescent dye (calcein, high purity, final concentration $2.5 \text{ }\mu\text{M}$) introduced 5 minutes before laser irradiation. Cell death was measured by adding a red fluorescent dye (propidium iodide (PI), final concentration $1.5 \text{ }\mu\text{M}$) to the cells 1 h after irradiation. PI is cell impermeant and stained only those cells having non healed cell membranes 1h post laser treatment. The cell viability was defined as the ratio of viable (non-red)

cells on the total number of cells. The cell perforation rate was defined as the ratio of viable green cells on the total number of cells. Note that in the special case of both green and red cells, those were counted as dead. The proportion of viable and dead cells was counted manually from 61 fluorescence images similar to figure 5.5a and 5.5c, for a total of 7750 cells. The optoporation threshold was defined as the first fluence yielding more than 10 % perforation rate. Control experiments were performed using dishes without AuNS and laser fluence of 180 mJ/cm^2 (~10-times the AuNS assisted optoporation threshold). No green dye uptake was observed (Figure C.4). Three independent experiments were performed in separate dishes.

We measured an optoporation threshold of 40 mJ/cm^2 when using the rationally designed NS660. (Figure 5.5b). Importantly, this threshold is in good agreement with the bubble detection threshold for NS660 (40 mJ/cm^2 vs 35 mJ/cm^2), similar to previous reports with AuNP [153]. A maximal perforation rate of 61 % with viability over 90 % was obtained at a slightly higher fluence of 60 mJ/cm^2 . This fluence however remains lower than the damage threshold (65 mJ/cm^2), implying that the laser process leaves the particle intact. Compared to AuNPs, the fluence required for optoporation is significantly lower (Figure C.5). Note that perforation rates of more than 80 % have been reported using 100 nm AuNP [153], but were achieved with 100 mJ/cm^2 , almost twice as large as what we achieved in this report. This confirms that our *in-silico* rational design framework successfully identified AuNS that could efficiently perforate cell membranes at low fluence while preserving their structural integrity.

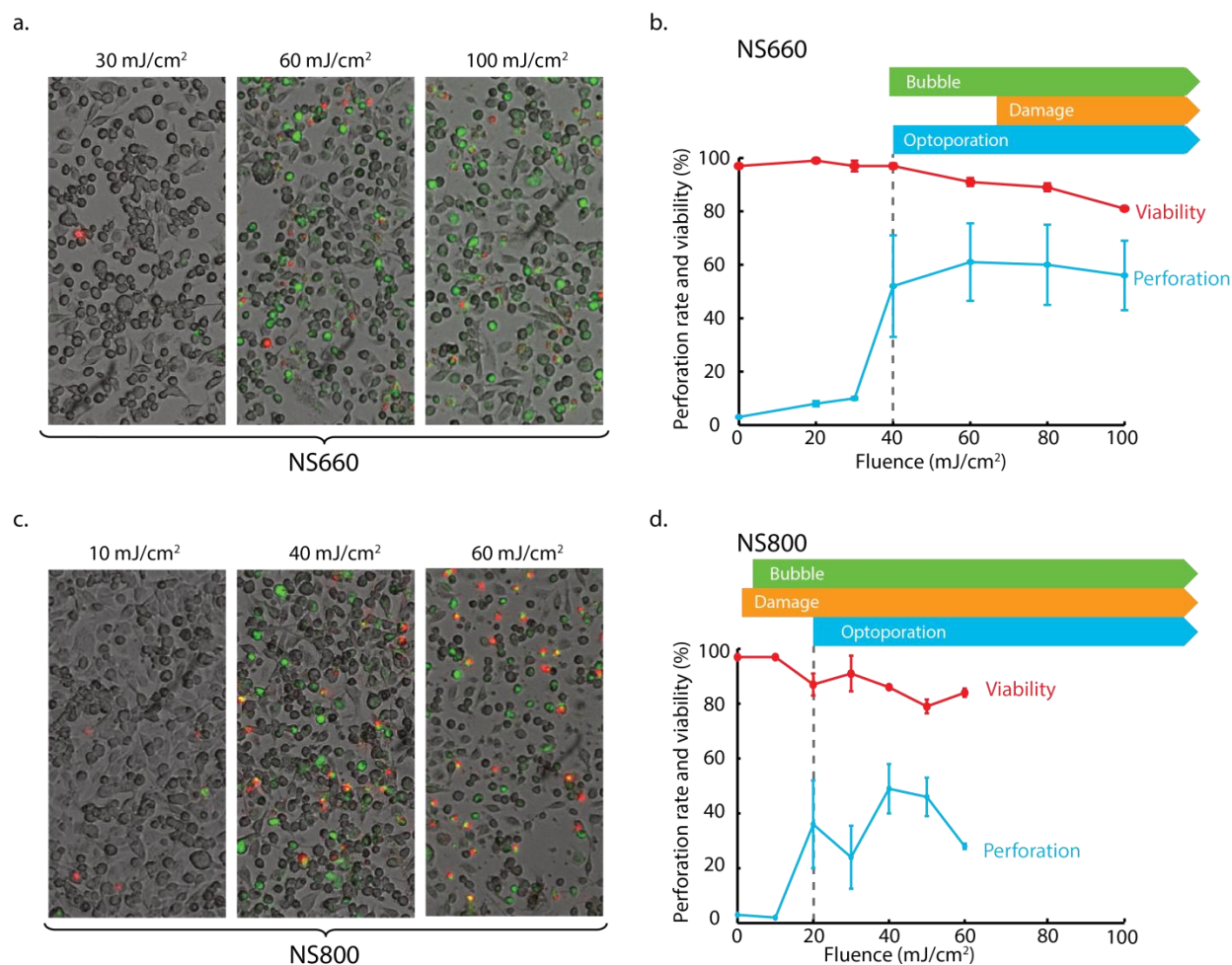


Figure 5.5 Breast cancer cell perforation with AuNS. Green and red staining indicate membrane perforation and cell death, respectively. (a) Fluorescence image of the cells at 30, 60 and 100 mJ/cm² using NS660. (b) Perforation rate and viability as a function of fluence using NS660. The perforation threshold is 40 mJ/cm² and the maximal perforation rate is 61±15 % at 60 mJ/cm². Bubble, damage and optoporation thresholds are indicated. (c) Fluorescence image of the cells at 10, 40 and 60 mJ/cm² using NS800. (d) Perforation rate and viability as a function of fluence using NS800. The perforation threshold is 20 mJ/cm² and the maximal perforation rate is 49 % at 40 mJ/cm². Bubble, damage and optoporation thresholds are indicated.

In comparison, sub-optimal resonant NS800 could achieve optoporation at even lower fluence (20-40 mJ/cm²) (Figure 5.5d). Unlike NS660, the optoporation fluence for NS800 is much higher than the fluence required to generate bubbles (7 mJ/cm²). This behavior is probably due to the heavy damage sustained by the resonant AuNS, which prevent the generation of multiple bubbles that are hypothesized to help enhancing the perforation rate. In addition, the presence of small

gold fragments from damaged particles raises significant concerns relative to long-term toxicity [189].

5.5 Conclusion

In summary, we have successfully developed and demonstrated the use of an *in-silico* rational design framework to tailor particle morphology to a specific non-linear plasmon-enhanced process. Specifically, we designed AuNS that minimize the fluence required to induce cavitation in a water medium, while preserving their structural integrity. These simulation predictions were thoroughly verified using time-resolved spectroscopy and electron microscopy, and the tested AuNS were shown to behave according to the simulated predictions (Figure 5.6). Also, the cavitation enhancement and robustness of the designed AuNS were shown to be transferrable to a biological context, and breast cancer cells were perforated using the optimized robust particles with unprecedentedly low fluences, while preserving AuNS structural integrity.

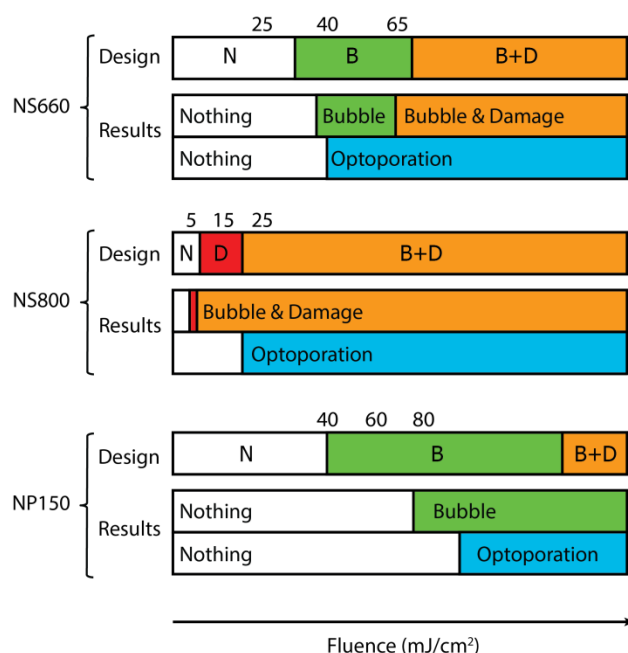


Figure 5.6 Comparison of the design and experimental state-trajectory for NS660, NS800 and NP150.

In the process of analyzing our computational optimization framework, we uncovered interesting structure-performance relationship that brings important insight into the design of plasmonic particles for specific applications. Importantly, optimal AuNS were shown to deviate

significantly from the plasmon resonance condition. Consequently, one has to be especially careful when applying the usual paradigm that consists in adjusting the plasmon resonance to the irradiation wavelength to optimize a non-linear plasmonic process. In addition, visualizing plasmon-enhanced process as trajectories in a morphology-fluence space was helpful to provide intuition on defining relevant design criteria.

We believe that a similar *in-silico* rational design process could be applied for the optimization of a large number of plasmon-based technologies, including photothermal therapy [39], [40], cell nanosurgery [13], surface-enhanced raman scattering [233], dark-field imaging [39] and energy-harvesting [199]. Although it was here applied to plasmonic gold nanoshells, combined to efficient minimization algorithms [237], this procedure could be generalized to enable the *in-silico* screening of large libraries of plasmonic materials, structures and irradiation conditions to identify potential candidates tailored to specific applications. This type of virtual screening approach, popular in the drug discovery process [238], and recently applied in the field of organic electronics [239] could help foster discovery in the field of non-linear plasmonics.

5.6 Author contributions

R. L. designed the rational design strategy, performed scattering and shadowgraphy bubble detection, performed TEM imaging of all particles, irradiated the cells samples and analyzed all data; C. B. performed shadowgraphy imaging and prepared the cells samples; P.-Y. L. performed TEM imaging of NS800, E.B designed the rational design strategy and analyzed data; M. M. supervised the work and analyzed data. R. L, E. B. and M. M wrote the manuscript. All authors have given approval to the final version of the manuscript.

CHAPITRE 6 DISCUSSION GÉNÉRALE : MÉCANISMES DE GÉNÉRATION DE BULLES ET IRRADIATION PAR IMPULSION DOUBLE

Il a été démontré expérimentalement au chapitre 3 que la formation de plasma constitue le mécanisme dominant lors de la génération de bulles par irradiation non-résonante plus courte que 1 ps. Se basant sur cette démonstration, une méthode d'ingénierie de nanostructures robustes pour la génération de bulles a été développée au chapitre 4. Cette méthode a par la suite été vérifiée expérimentalement au chapitre 5 et sa transférabilité à un contexte biomédical a également été démontrée avec succès dans ce chapitre. Malgré ces vérifications, cette méthode a été édifée en supposant que la formation de plasma était le seul mécanisme impliqué dans la formation de bulles. Bien qu'il s'agisse d'une hypothèse valide dans le cas d'impulsions ultrabrèves irradiant des nanoparticules non-résonantes, d'autres mécanismes physiques peuvent intervenir lors du procédé pour d'autres types d'impulsions ou de nanostructures. Dans certains cas, le chauffage de la particule et la formation de plasma peuvent jouer des rôles aussi importants l'un que l'autre lors de la formation de bulles. La compréhension fine des mécanismes physiques en jeu est donc primordiale pour contrôler la cavitation et pour faire l'ingénierie de nanostructures adaptées à l'irradiation voulue.

Dans ce chapitre, nous discuterons des mécanismes responsables de la formation de bulles en fonction de la durée d'impulsion et du type de nanoparticule irradiée. On verra entre autre que la formation d'une amorce de plasma est nécessaire à la formation de bulles par plasma et que cette amorce peut être originaire de l'ionisation multiphotonique directement dans l'eau ou de l'émission thermoionique provenant de la particule. La compréhension de ces mécanismes nous permettra ensuite de proposer une nouvelle méthode d'irradiation par impulsions doubles. Cette méthode tirera profit à la fois du chauffage de la particule et de la formation de plasma dans le but de générer une bulle de manière plus efficace que par impulsion simple. Une preuve de concept sera montrée en optimisant certains paramètres de l'impulsion double dans le but de déposer plus d'énergie dans le milieu qu'une impulsion simple d'intensité équivalente.

6.1 Mécanismes de génération de bulles

Lors de l'irradiation d'une nanoparticule, l'énergie peut prendre différents chemins pour passer de l'impulsion laser à la formation d'une bulle. Ces différents chemins de transfert énergétique sont résumés à la figure 6.1a.

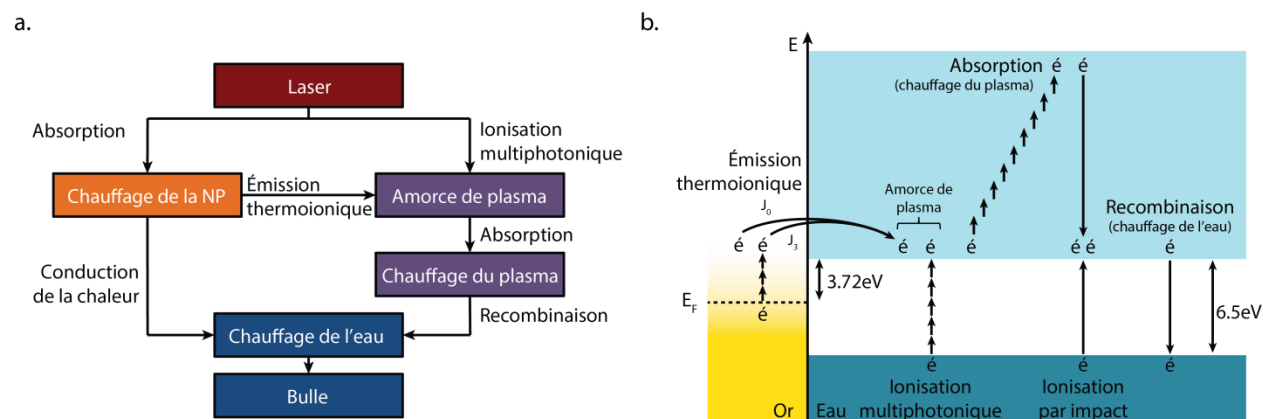


Figure 6.1 Mécanismes de transfert énergétique. (a) Mécanismes physique de formation de bulles. (b) Mécanismes physique de formation de plasma dans l'eau.

D'abord, l'énergie laser peut être absorbée par la nanoparticule, engendrant une élévation de température dans la nanostructure. Cette température peut être transférée à l'eau par conduction thermique. Si la température de l'eau s'élève suffisamment, la formation d'une bulle autour de la nanoparticule est possible. C'est le mécanisme privilégié par de nombreux groupes pour la formation de vapeur localisée [135], [144]–[146] et la génération de bulle par impulsions nanosecondes et picosecondes [16], [133], [134].

Un autre mécanisme, récemment proposé et exploité dans les présents travaux, consiste à utiliser l'amplification de champ autour des nanoparticules pour ioniser les molécules d'eau [30]. Étant donné que l'énergie d'ionisation de l'eau ($\Delta \sim 6.5$ eV) est plus élevée que l'énergie d'un photon dans le proche infrarouge (~ 1 eV), le processus d'ionisation doit impliquer une interaction non-linéaire à plusieurs photons [11], [57]. L'utilisation d'impulsions ultrabrèves rend cette interaction possible. On peut ainsi générer une densité d'électrons libres autour des nanoparticules par ionisation multiphotonique. Nous appellerons cette densité de porteurs «l'amorce de plasma».

Tout comme la nanoparticule, cette amorce de plasma peut être chauffée par l'absorption de l'énergie laser. Lorsque l'énergie cinétique du plasma est suffisante ($\sim 1,5\Delta$), il est possible de générer d'autres porteurs libres par ionisation par impact [61]–[63]. Ces nouveaux porteurs peuvent eux aussi absorber la lumière, ainsi de suite. La densité de plasma ainsi créée transfère son énergie aux molécules d'eau lors de sa relaxation. Si l'élévation de température de l'eau est suffisante, une bulle peut être créée.

Un dernier mécanisme, moins étudié, pouvant mener à la formation de bulles, consiste en l'émission thermoïonique. Une fois la nanoparticule chauffée, il est possible que des électrons de celle-ci soient émis par effet thermoïonique dans l'eau (J_0). De plus, lors d'une irradiation ultrabrève, il est possible que l'émission thermoïonique soit assistée de 3 photons (J_3). Tout comme les électrons générés par excitation multiphotonique, ces électrons peuvent également agir comme une amorce de plasma. Par la suite, le même mécanisme de chauffage du plasma peut mener à la génération d'une bulle. Tous les mécanismes physiques menant à la formation d'un plasma autour des nanoparticules sont résumés à la figure 6.1b.

La contribution relative de ces trois mécanismes (absorption, ionisation multiphotonique et émission thermoïonique) au dépôt d'énergie dans l'eau dépend fortement des caractéristiques de l'impulsion laser utilisée ainsi que du type de nanoparticule irradiée. Nous analyserons d'abord l'impact de la durée d'impulsion. Ensuite, nous nous pencherons sur l'impact du type de nanoparticule irradiée.

6.1.1 Impact de la durée d'impulsion sur les mécanismes de dépôt d'énergie

Étant donné que la génération de plasma par effet multiphotonique est un mécanisme fortement non-linéaire, la durée de l'impulsion laser a un fort impact sur les mécanismes de dépôt d'énergie dans l'eau. Pour des fins d'analyse, nous avons fixé les caractéristiques de la nanoparticule comme étant une nano-coquille d'or (épaisseur de 15 nm) avec un cœur de silice (diamètre de 112 nm) dont la résonance plasmonique est accordée avec la longueur d'onde de l'irradiation laser ($\lambda = 800$ nm). Le choix de cette nanoparticule s'avèrera judicieux, car il permettra de bien illustrer le contraste des différents mécanismes en fonction de la durée d'impulsion. Il s'agit également d'une nanoparticule dont les capacités de génération de bulles et de perforation cellulaire ont été bien étudiées au chapitre précédent.

L'apport relatif des différents mécanismes de dépôt d'énergie a été obtenu grâce à un modèle de simulation par élément fini complètement 3D (Comsol). La description complète de ce modèle se trouve ailleurs [30], [58]. Brièvement, la distribution de champs autour de la nanoparticule a été calculée grâce à l'équation d'Helmoltz de manière rétroactive par rapport à la densité de plasma présente. Les propriétés optiques du plasma ont été modélisées avec le modèle de Drude. La génération de plasma par effet multiphotonique a été modélisée grâce au modèle de Keldysh [57]. L'émission thermoïonique a été incluse en surface de la nanoparticule par la somme de l'émission thermoïonique standard (J_0 , l'émission d'électron sans interaction de photon) ainsi que l'émission de Fowler-DuBridge (J_3 , l'émission d'électron lors d'une interaction avec 3 photons) [240]. Les simulations ont été conduites pendant un temps totalisant 10 fois la durée d'impulsion. Il a été supposé que toute l'énergie déposée dans le plasma et dans la nanoparticule serait éventuellement transférée à l'eau sans pertes. L'apport thermoïonique a été découplé de l'apport multiphotonique en imposant le terme thermoïonique à zéro et en calculant la différence de dépôt d'énergie total.

Il est à noter que Minai et al. [241] ont récemment utilisé le modèle de Keldysh en utilisant le travail de sortie de l'or comme valeur de gap pour calculer l'émission thermoïonique de nanobâtons d'or. Cette approche n'a toutefois aucun sens physique, étant donné que le modèle de Keldysh permet de calculer l'excitation volumique des électrons, de la bande de valence à la bande de conduction, d'un matériau à gap non-nul. Puisque l'émission thermoïonique de l'or est un phénomène surfacique d'un matériau à gap nul, l'utilisation du modèle de Keldysh n'a aucune signification physique pour calculer l'émission thermoïonique.

Les résultats de simulation en fonction de la fluence sont illustrés à la figure 6.2 pour quatre durées d'impulsion : 100 fs, 2 ps, 8 ps et 146 ps. On remarque d'abord que l'apport multiphotonique diminue progressivement au fur et à mesure que la durée d'impulsion augmente. Ce phénomène est attendu, puisque la génération de plasma par effet multiphotonique est un processus hautement non-linéaire qui dépend fortement de l'intensité crête de l'impulsion laser. Plus la durée d'impulsion est grande, plus l'intensité crête est faible, donc moins il y a de génération de plasma par effet multiphotonique.

À l'inverse, on remarque que l'apport de l'absorption augmente au fur et à mesure que la durée d'impulsion augmente. Ce phénomène s'explique par la quantité de plus en plus faible de plasma

autour de la nanoparticule. En effet, la présence de plasma a un effet d'écrantage sur la résonance plasmonique, diminuant ainsi l'absorption de la particule.

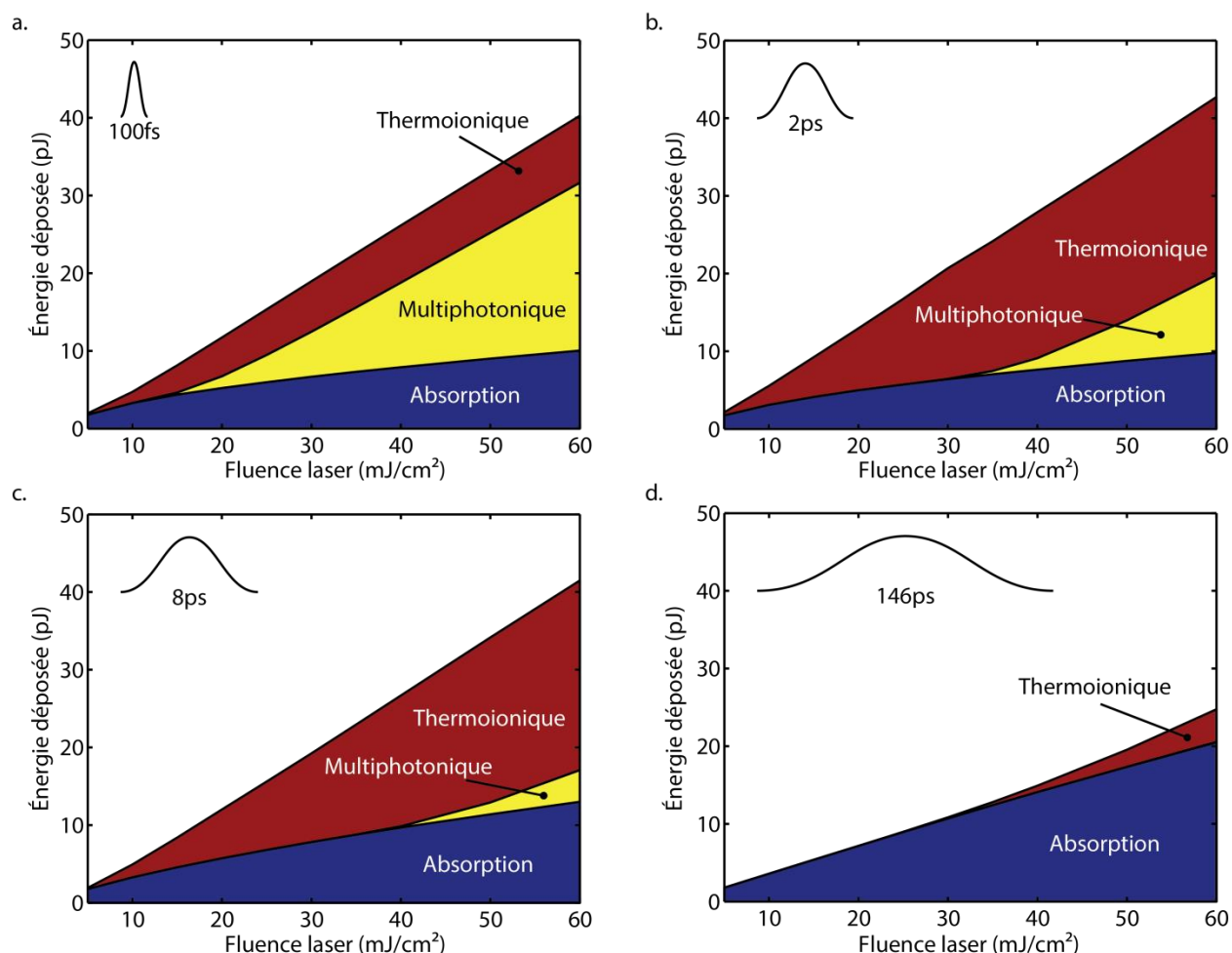


Figure 6.2 Apport des mécanismes de dépôt d'énergie pour des durées d'impulsion de (a) 100 fs, (b) 2 ps, (c) 8 ps et (d) 146 ps en fonction de la fluence laser pour l'irradiation résonante de nano-coquilles d'or (épaisseur de couche de 15 nm) avec un cœur de silice (diamètre du cœur de 112 nm).

Finalement, l'apport thermoionique présente un comportement particulier. On observe que ce dernier est relativement faible à courte durée d'impulsion, devient plus important pour des impulsions de l'ordre de la picoseconde, et re-diminue pour des impulsions plus longues. Ce comportement s'explique par la compétition entre deux phénomènes. D'un côté, plus l'impulsion est courte, moins la particule absorbe d'énergie étant donnée l'écrantage du plasma généré par effet multiphotonique, donc moins la particule chauffe, donc moins elle émet de charges par effet

thermoïonique. De l'autre côté, plus l'impulsion est longue par rapport au temps de vie des porteurs (~ 1 ps) [242], moins le plasma aura le temps de chauffer et de s'auto-entretenir par ionisation par impact. On obtient ainsi un apport thermoïonique maximum lorsque l'impulsion a une durée du même ordre de grandeur que le temps de vie des électrons du plasma. Ce phénomène est mis en évidence dans la figure 6.3a, où l'apport énergétique des différents mécanismes est présenté en fonction de la durée d'impulsion pour une fluence fixe de 35 mJ/cm^2 .

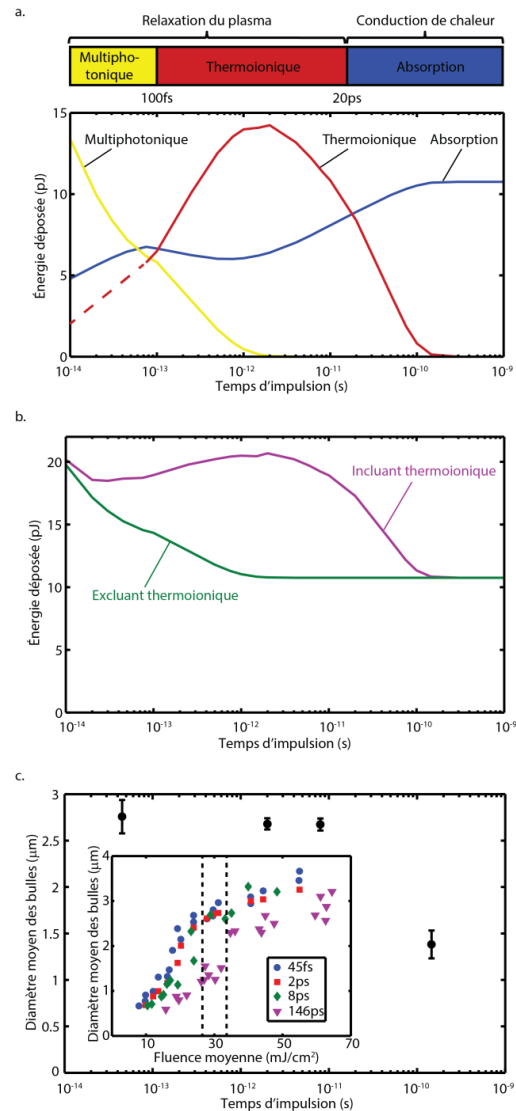


Figure 6.3 Impact de la durée d'impulsion sur le dépôt d'énergie pour une fluence de 35 mJ/cm^2 .

(a) Apport des différents mécanismes en fonction de la durée d'impulsion. (b) Impact du mécanisme thermoïonique sur l'énergie déposée. (c) Mesure expérimentale du diamètre des bulles générées en fonction de la durée d'impulsion.

En additionnant chacun des apports énergétiques en fonction de la durée d'impulsion, on obtient la courbe montrée à la figure 6.3b. On s'aperçoit que l'énergie déposée dans l'eau est relativement constante entre 10 fs et 40 ps (~ 20 pJ), avant de diminuer de moitié pour des impulsions plus longues (~ 10 pJ). Comme le montre la figure 6.3a, c'est l'apport thermoïonique qui compense pour l'apport multiphotonique pour des impulsions entre 100 fs et 40 ps, créant ainsi un plateau de dépôt d'énergie dans cet intervalle. En effet, en excluant le terme thermoïonique du modèle, on obtient une chute du dépôt d'énergie pour des impulsions beaucoup plus courtes, entre 100 fs et 1 ps.

Cette différence de prédiction permet une vérification expérimentale du modèle. La taille des bulles a été mesurée grâce à la diffusion d'un laser sonde continue filtré spatialement tel que décrit aux chapitres 3 et 5. En mesurant expérimentalement la taille des bulles générées en fonction de la durée d'impulsion (Figure 6.3c), il est possible de valider l'importance du terme thermoïonique dans le modèle. Pour une fluence de 30 mJ/cm^2 , on remarque effectivement que la taille moyenne des bulles générées est relativement constante pour des durées d'impulsion entre 45 fs et 8 ps, tandis qu'une diminution significative est observée pour une durée d'impulsion de 146 ps. Cette observation expérimentale ne peut pas être expliquée par un modèle ne prenant pas en compte l'effet thermoïonique. On en conclut que ce mécanisme est non-négligeable, voir dominant, dans certaines conditions d'irradiation.

6.1.2 Impact du type de nanoparticule sur les mécanismes de dépôt d'énergie

Le type de nanostructure irradié a un impact direct sur les mécanismes de dépôt d'énergie. Plus spécifiquement, une nanoparticule peut être résonante ou non-résonante avec la longueur d'onde d'irradiation laser choisie. Une nanoparticule résonante présentera généralement un apport accru du mécanisme d'absorption, étant donné son importante absorption de la lumière incidente. De son côté, une nanoparticule non-résonante sera plus sujette à la génération de plasma par effet multiphotonique, étant donné sa faible absorption et son amplification de champ non-nulle.

Pour mettre en évidence cette comparaison, deux types de nanoparticule ont été étudiés : des nano-coquilles d'or (cœur de silice de 112 nm de diamètre avec une couche de 15 nm d'or) dont le pic de résonance plasmonique a été accordé avec la longueur d'onde d'irradiation ($\lambda = 800 \text{ nm}$) et des nanoparticules sphériques d'or (diamètre de 100 nm) dont la résonance plasmonique ($\lambda \sim 560 \text{ nm}$) se situe loin de l'irradiation laser. Ces deux nanostructures ont d'abord été irradiées avec

des impulsions laser de 100 fs à $\lambda = 800$ nm (Figure 6.4a,b). Les résultats de simulation montrent un apport similaire entre les différents mécanismes pour la nano-coquille résonante. De son côté, la nanoparticule non-résonante présente un apport multiphotonique dominant. De plus, on remarque que les fluences nécessaires pour obtenir un dépôt d'énergie similaire entre les deux nanostructures est un ordre de grandeur supérieur pour la nanoparticule non-résonante. Cette différence est nécessaire pour que l'apport multiphotonique pallie l'absorption réduite de cette particule.

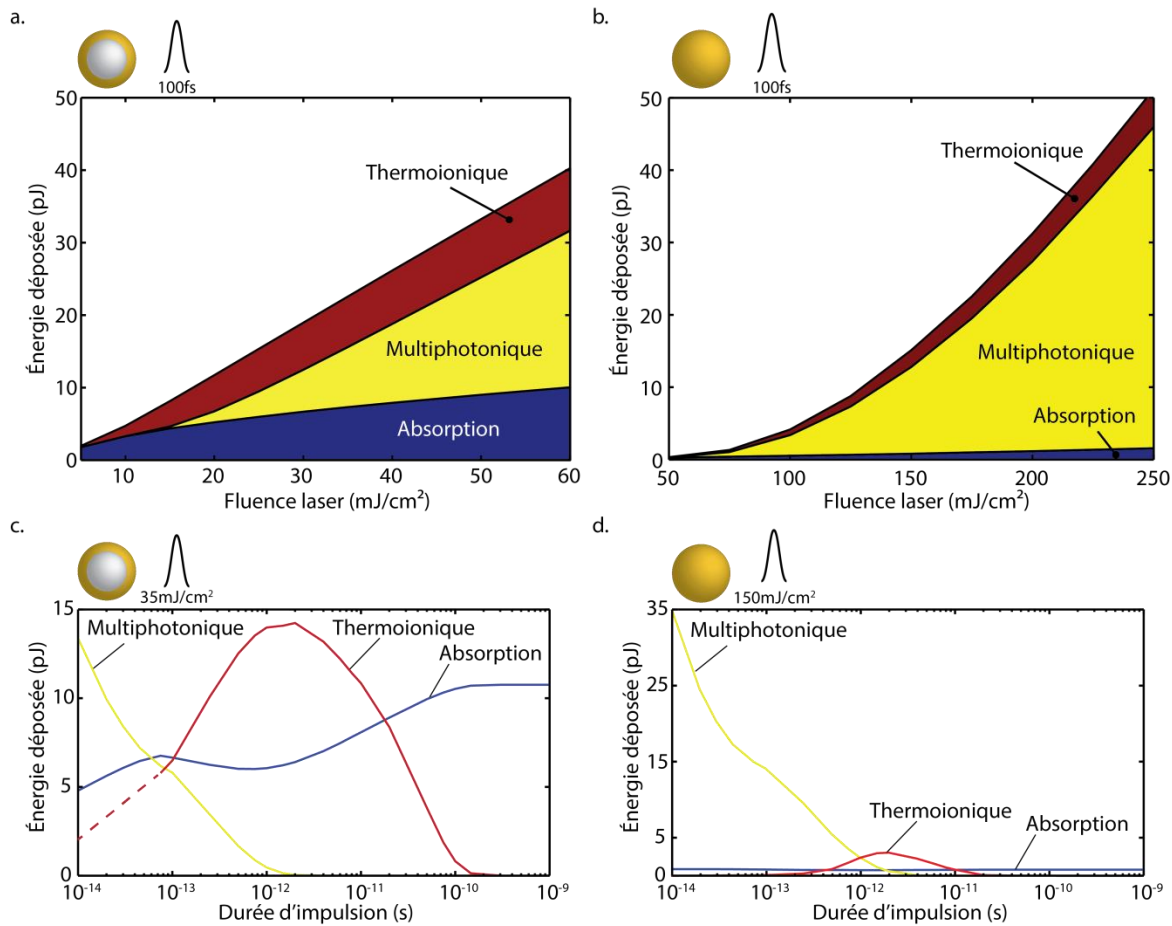


Figure 6.4 Impact de la résonance des nanostructures sur les mécanismes de dépôt d'énergie dans l'eau. Contribution des mécanismes d'absorption, d'ionisation multiphotonique et d'émission thermoionique en fonction de la fluence lors de l'irradiation ultrabrève (temps d'impulsion de 100 fs) de (a) nano-coquilles résonantes (cœur de silice de 112 nm de diamètre et couche d'or de 15 nm d'épaisseur) et (b) nanoparticules non-résonantes (diamètre de 100nm). Contribution des mécanismes en fonction de la durée d'impulsion pour (c) des nano-coquilles résonantes irradiées à 35 mJ/cm^2 et (d) des nanoparticules non-résonantes irradiées à 150 mJ/cm^2 .

Les nanostructures résonantes et non-résonantes ont ensuite été irradiées avec des impulsions laser de 35 et 150 mJ/cm² respectivement, à $\lambda = 800$ nm pour différentes durées d'impulsions (Figure 6.4c,d). Les résultats de simulation montrent que, dans le cas des nanoparticules non-résonantes, la domination du terme multiphotonique se produit pour des impulsions inférieures à 1 ps (Figure 6.3d). De plus, lorsque ce mécanisme n'est plus dominant, le dépôt d'énergie est significativement réduit, de sorte que la génération de bulle serait grandement diminuée.

En conclusion, nous avons démontré que les différents mécanismes de dépôt d'énergie dans l'eau sont fortement dépendants de la durée de l'impulsion laser ainsi que de la résonance de la nanostructure. Plus la durée d'impulsion est courte, plus l'apport multiphotonique est favorisé. Plus elle est longue, plus l'absorption devient dominante, étant donné la nature non-linéaire de la génération de plasma. Finalement, nous avons vu que, dans le cas de nanostructures résonantes, l'apport thermoïonique peut être le mécanisme dominant lorsque la durée d'impulsion est du même ordre de grandeur que le temps de vie des porteurs de charge, c'est-à-dire de l'ordre de la picoseconde. Par contre, aucune interaction permettant un dépôt d'énergie par effet thermoïonique présentant peu d'absorption n'a été montré. Ce genre de mécanisme, s'il était possible, permettrait potentiellement d'augmenter l'efficacité de dépôt d'énergie, sans toutefois détruire la particule. Pour y parvenir, nous proposons, dans la section suivante, une méthode d'irradiation novatrice : une irradiation par impulsion double.

6.2 Irradiation par impulsion double

L'irradiation par impulsion double consiste à irradier une nanoparticule avec deux impulsions temporellement rapprochées et possédant des longueurs d'onde et des durées différentes. L'idée est de commencer l'irradiation avec une impulsion résonante de faible énergie mais de forte intensité, de manière à faciliter la production de l'amorce de plasma, soit par effet thermoïonique, soit par effet multiphotonique. Ensuite, le chauffage du plasma se fait à l'aide d'une seconde impulsion, non-résonante, de plus grande énergie. On peut ainsi faciliter la génération de l'amorce de plasma en profitant de la résonance de la particule, sans toutefois l'endommager, étant donné que la majorité de l'énergie de l'irradiation est non-résonante.

Sept paramètres sont nécessaires pour définir uniquement la condition d'irradiation par impulsion double : la longueur d'onde de chaque impulsion (λ_1, λ_2), leurs durées d'impulsion (τ_1, τ_2), leurs

fluences (F_1 , F_2) ainsi que le délai (Δt) entre les deux. Dans le présent travail, les longueurs d'onde, les durées d'impulsions et les fluences ont été fixées à $\lambda_1 = 400$ nm, $\tau_1 = 40$ fs, $F_1 = 10$ mJ/cm², $\lambda_2 = 800$ nm, $\tau_2 = 500$ fs et $F_2 = 100$ mJ/cm² (Figure 6.5a). Seul le délai entre les deux impulsions a été varié, de manière à maximiser le dépôt d'énergie dans l'eau.

Cette irradiation a été utilisée pour interagir avec des nanoparticules d'argent de 100 nm. Ces dernières présentent des propriétés optiques bien adaptées pour l'irradiation choisie. En effet, elles présentent une résonance plasmonique à $\lambda = 400$ nm, avec une amplification de champ de plus de 15, ainsi qu'une absorption réduite à $\lambda = 800$ nm (Figure 6.5b). Le choix d'irradier des nanoparticules d'argent de 100 nm avec une impulsion double ayant les caractéristiques choisies est arbitraire et constitue un cas particulier pouvant servir de preuve de concept.

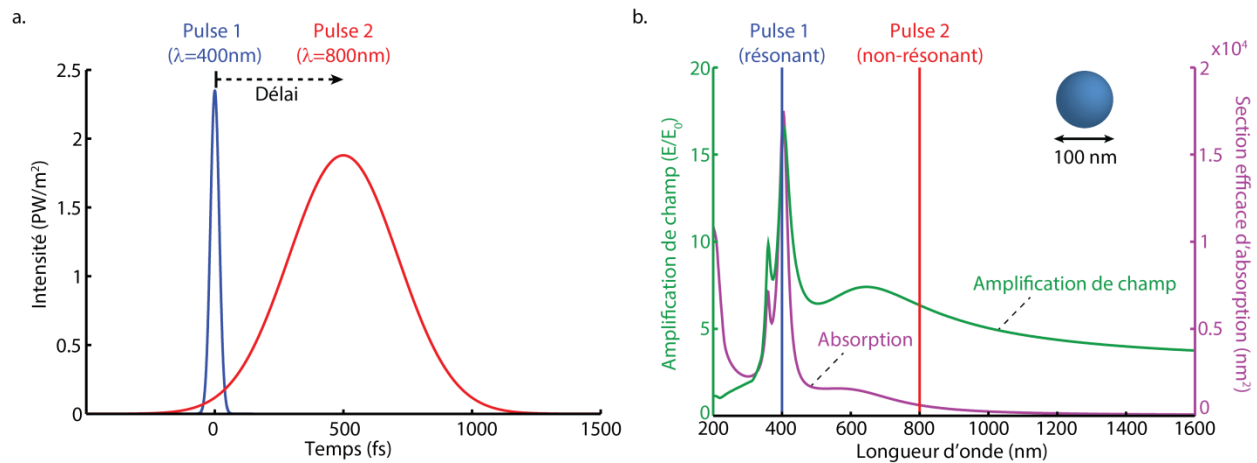


Figure 6.5 Paramètres d'irradiation d'une nanoparticule d'argent par impulsion double. (a) Façonnage spectro-temporel de l'impulsion double. (b) Propriétés optiques des nanoparticules d'argent de 100 nm en fonction de la longueur d'onde d'irradiation.

Afin de démontrer qu'il est possible d'augmenter l'efficacité de dépôt d'énergie dans l'eau avec une impulsion double, les nanoparticules d'argent ont été irradiées avec des impulsions simples de fluence et d'intensités crêtes équivalentes aux impulsions doubles. Or, l'intensité crête des impulsions doubles dépend du délai. En effet, lorsque le délai de l'impulsion double est nul, l'intensité crête totale est maximale et égale à la somme des intensités crêtes des impulsions résonante et non-résonante, car les deux impulsions sont centrées l'une sur l'autre. Une impulsion simple d'intensité équivalente aura donc une durée minimale. Pour des délais positifs (l'impulsion résonante arrive avant l'impulsion non-résonante) ou négatifs (l'impulsion non-

résonante arrive avant l'impulsion résonante), l'intensité crête totale sera symétriquement plus faible. Une impulsion simple d'intensité équivalente aura donc une durée plus longue.

Les résultats de simulation de la densité d'énergie déposée dans le plasma en fonction du délai, allant de $-\tau_2$ à τ_2 sont présentés à la figure 6.6a. D'abord, pour l'impulsion simple, on remarque que le maximum de dépôt d'énergie se produit lorsque le délai de l'impulsion double est nul, c'est-à-dire lorsque l'intensité crête est maximale. Ce résultat n'est pas étonnant, puisqu'on sait que la génération de plasma est non-linéaire et devrait être maximale pour une durée d'impulsion minimale.

Ensuite, pour l'impulsion double, on remarque que le maximum de dépôt d'énergie se trouve pour un délai de 500 fs. Un tel délai permet à toute l'énergie contenue dans la seconde impulsion d'irradier la nanoparticule après que la première impulsion ait généré l'amorce de plasma. Pour des délais plus grands, on ne s'attend pas à ce que l'énergie déposée augmente significativement, car le temps de vie de l'amorce de plasma est de l'ordre de la picoseconde.

Il est intéressant de remarquer que le maximum de dépôt d'énergie de l'impulsion double est environ 35% plus élevé que le maximum de dépôt d'énergie de l'impulsion simple. Ce résultat démontre qu'il pourrait être avantageux d'irradier les nanostructures avec des irradiations doubles, de manière à augmenter l'efficacité de dépôt d'énergie, et donc de faciliter la production de bulles.

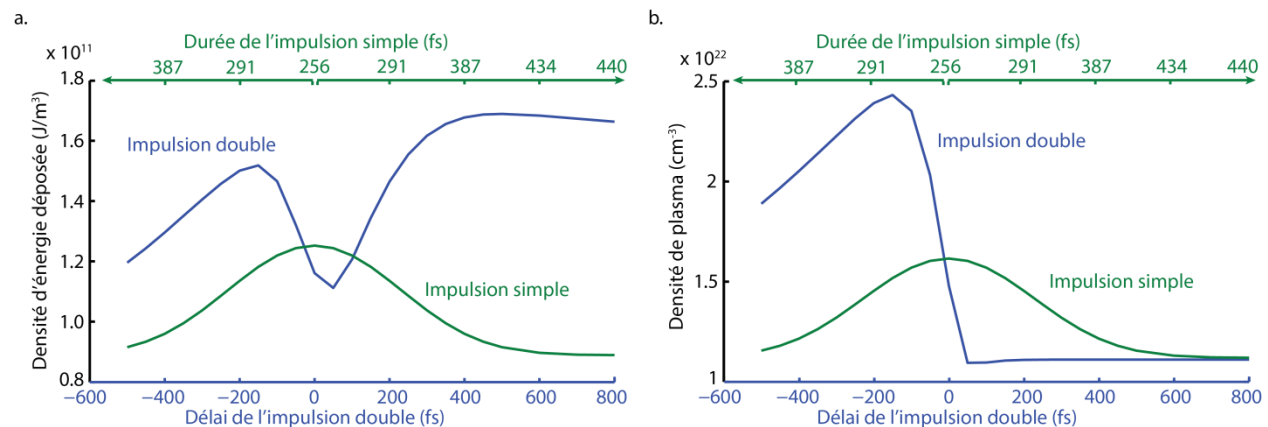


Figure 6.6 Résultats de simulation de l'irradiation de nanoparticule d'argent de 100 nm. (a) Densité d'énergie déposée dans l'eau et (b) densité de plasma générée en fonction du délai de l'impulsion double et de la durée de l'impulsion simple (intensité crête équivalente).

Finalement, en plus de la densité d'énergie déposée, la densité de plasma a également été calculée dans les mêmes conditions d'irradiation (Figure 6.6b). Étonnamment, on remarque que la densité de plasma générée est minimale pour des délais positifs (l'impulsion résonante arrive avant l'impulsion non-résonante). Ce résultat montre que, pour un délai positif, ce n'est pas la quantité de plasma qui est maximisée, mais bien l'énergie contenue dans le plasma, c'est-à-dire la température du plasma. Cette observation confirme donc que l'impulsion non-résonante a pour rôle de chauffer le plasma alors que l'impulsion résonante a pour rôle de générer l'amorce de plasma, comme prévu. On note également que la densité de plasma générée est dans tous les cas supérieure à 10^{21} cm^{-3} , densité critique souvent utilisée comme seuil pour la génération de bulles [11], [59], [64].

Le développement de cette nouvelle technique d'irradiation est encore embryonnaire et son potentiel n'a jamais été démontré expérimentalement. La preuve de concept présentée ici montre la possibilité d'augmenter jusqu'à 35% l'efficacité du dépôt d'énergie. Une optimisation plus poussée des paramètres d'irradiation et des nanostructures pourrait considérablement augmenter cette efficacité. Ce nouvel outil d'irradiation pourrait ouvrir la voie à de nombreuses applications dans de nombreux domaines tel que l'ablation laser, la biophotonique et la plasmonique, et cette preuve de concept pave la voie à son développement.

CHAPITRE 7 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Le but principal de la présente thèse était de faire l'ingénierie de nanoparticules plasmoniques robustes pour générer des bulles de manière efficace suite à une irradiation laser ultrarapide. Plus spécifiquement, les objectifs qui avaient été fixés étaient les suivants :

1. Démontrer expérimentalement la dominance du mécanisme de plasma lors de la génération de bulles par irradiation non-résonante de nanoparticules plasmoniques.
2. Élaborer une méthode pour faire la conception *in-silico* de nanoparticules robustes permettant la génération optimisée de bulles par plasma.
3. Valider expérimentalement la méthode de conception et montrer sa transférabilité dans un contexte biomédical.

Le premier objectif a été répondu au chapitre 3. En effet, on y démontre expérimentalement que la formation de plasma était le mécanisme physique principal menant à la génération de bulles lors de l'irradiation ultrarapide de nanoparticules non-résonantes. Cette démonstration se base sur les différences de tailles de bulles mesurées en fonction de la polarisation de l'irradiation incidente. La polarisation influence l'amplification du champ-proche de la particule, mais n'a pas d'impact sur son absorption. Ainsi, le mécanisme d'absorption ne peut pas expliquer une différence de taille de bulles en fonction de la polarisation, alors que le mécanisme de plasma prédit et modélise adéquatement ce comportement. En plus de constituer la première vérification expérimentale du mécanisme de plasma, les travaux de ce chapitre identifient les conditions d'irradiation pour lesquelles le plasma est dominant par rapport à l'absorption. En effet, il a été montré que la différence de taille de bulles en fonction de la polarisation est présente uniquement pour des impulsions de moins de 1 ps. Pour des impulsions plus longues, la polarisation de l'irradiation d'excitation n'a pas d'impact sur les tailles des bulles générées. L'absorption est donc le mécanisme dominant de formation de bulles dans ces conditions d'irradiation.

Bien qu'élégante, cette démonstration reste une preuve indirecte de la présence de plasma autour de la nanoparticule. Une mesure résolue en temps de la luminescence du plasma pourrait fournir une preuve directe de la prévalence de ce mécanisme. De plus, ce type de mesure permettrait une caractérisation complète du plasma, à savoir son temps de vie, sa densité électronique et sa température. Toutefois, il s'agit d'un phénomène très difficile à sonder, car le plasma formé est

de taille nanométrique. Ainsi, un éventuel montage de détection requerrait une très grande sensibilité, mais permettrait d'apporter une confirmation directe du phénomène.

Le second objectif, c'est-à-dire l'élaboration d'une méthode de conception *in-silico* de nanoparticules robustes permettant la génération optimisée de bulles par plasma, a été répondu au chapitre 4. On a effectivement élaboré dans ce chapitre une méthode de conception de nanoparticules robustes pour la génération de bulles en se basant sur des propriétés optiques qui étaient rapides à calculer, à savoir l'amplification de champ maximale et la section efficace d'absorption. La rapidité du calcul a permis de faire une optimisation complète de la taille des particules et de la longueur d'onde d'irradiation pour des nanoparticules sphériques constituées de plusieurs matériaux plasmoniques, ainsi que leurs nano-coquilles correspondantes. L'argent s'est avéré le matériau le plus efficace pour la génération de bulles et l'intérêt des nano-coquilles pour augmenter l'efficacité dans l'infrarouge a été démontré de manière théorique.

La rapidité de calcul de cette méthode a été rendue possible grâce à des approximations importantes. En particulier, le seuil de génération de bulles a été approximé par l'atteinte d'une densité électronique de 10^{21} cm^{-3} dans le champ-proche de la particule. Cette approximation ne tient pas compte de l'apport énergétique des autres mécanismes, comme l'absorption ou l'émission thermoïonique. Comme il a été discuté au chapitre 6, ces autres mécanismes ne sont pas toujours négligeables. Un seuil de génération de bulle plus précis pourrait donc être utilisé, mais le temps de calcul considérable qu'il requiert nous empêche actuellement de le faire, surtout dans un contexte d'optimisation à grande échelle.

Finalement, le dernier objectif, soit la validation expérimentale de la méthode de conception et la démonstration de transférabilité dans un contexte biomédical, a été répondu au chapitre 5. En effet, on y a montré des mesures expérimentales de génération de bulles avec des nano-coquilles d'or optimisées. Des mesures de microscopie électronique ont également permis de valider l'intégrité des nanoparticules suite au traitement laser. De plus, la perforation de cellules cancéreuses y a été démontrée avec une efficacité de plus de 60%. Toutes ces mesures expérimentales sont en très bon accord avec les prédictions théoriques de la méthode de conception.

Dans son ensemble, la présente thèse répond donc à tous les objectifs qui avaient été fixés. Les travaux présentés ont permis d'augmenter significativement l'efficacité de la génération de bulles

par laser. Dans l'espoir de développer des nanostructures encore plus efficaces, la méthode présentée dans cette thèse pourrait être utilisée pour optimiser plusieurs autres types de nanostructures plus complexes, comme des nano-bâtons, des nano-étoiles, des nano-cages, des nano-triangles ou des nano-disques. D'autres méthodes d'irradiation pourraient également être envisagées, comme l'irradiation par impulsion double, tel que présentée au chapitre 6. Ces nouvelles avenues pourraient permettre de réduire la puissance laser requise et ainsi ouvrir la voie à des applications biomédicales *in-vivo*.

D'un point de vue plus fondamental, il serait intéressant d'étudier les interactions non-linéaires à l'intérieur des nanoparticules. En particulier, l'absorption 2-photons dans les nanoparticules est parfois invoquée comme mécanisme potentiel de chauffage ou d'ablation des nanoparticules, mais aucun modèle théorique ni expérience n'a pu démontrer l'importance de cette interaction par rapport à l'absorption linéaire. Il serait très intéressant de mesurer le seuil de formation de bulles lors d'une irradiation ultrabrève avec des photons dont l'énergie correspond à la moitié de l'énergie de résonance plasmonique. On y découvrirait possiblement une résonance plasmonique 2-photons, ce qui serait une première dans le domaine effervescent de la plasmonique.

Finalement, au-delà de la génération de bulles, la méthode de conception qui a été développée pourrait être généralisée à plusieurs autres domaines d'applications, comme la spectroscopie Raman amplifiée par la surface, l'imagerie en champ sombre ou la collecte d'énergie solaire. L'impact de cette recherche transcende ainsi la génération de bulles et représente une avancée significative dans le développement de la plasmonique en tant qu'outil du 21^e siècle.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] M. Han, L. Zickler, G. Giese, M. Walter, F. H. Loesel, et J. F. Bille, « Second-harmonic imaging of cornea after intrastromal femtosecond laser ablation », *J. Biomed. Opt.*, vol. 9, n° 4, p. 760-766, 2004.
- [2] A. Heisterkamp, T. Mamom, O. Kermani, W. Drommer, H. Welling, W. Ertmer, et H. Lubatschowski, « Intrastromal refractive surgery with ultrashort laser pulses: In vivo study on the rabbit eye », *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 241, n° 6, p. 511-517, 2003.
- [3] T. Juhasz, F. H. Loesel, R. M. Kurtz, C. Horvath, J. F. Bille, et G. Mourou, « Corneal refractive surgery with femtosecond lasers », *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron.*, vol. 5, n° 4, p. 902-910, 1999.
- [4] I. Ratkay-Traub, I. E. Ferincz, T. Juhasz, R. M. Kurtz, et R. R. Krueger, « First clinical results with the femtosecond neodymium-glass laser in refractive surgery », *J. Refract. Surg.*, vol. 19, n° 2, p. 94-99, 2003.
- [5] U. K. Tirlapur et K. König, « Targeted transfection by femtosecond laser. », *Nature*, vol. 418, n° 6895, p. 290-291, 2002.
- [6] W. Tao, J. Wilkinson, E. J. Stanbridge, et M. W. Berns, « Direct gene transfer into human cultured cells facilitated by laser micropuncture of the cell membrane. », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 84, n° June, p. 4180-4184, 1987.
- [7] S.-I. Kurata, M. Tsukakoshi, T. Kasuya, et Y. Ikawa, « The laser method for efficient introduction of foreign DNA into cultured cells », *Exp. Cell Res.*, vol. 162, n° 2, p. 372-378, 1986.
- [8] G. Palumbo, M. Caruso, E. Crescenzi, M. F. Tecce, G. Roberti, et A. Colasanti, « Targeted gene transfer in eucaryotic cells by dye-assisted laser optoporation », *J. Photochem. Photobiol. B Biol.*, vol. 36, n° 1, p. 41-46, 1996.
- [9] M. Tsukakoshi, S. Kurata, Y. Nomiya, Y. Ikawa, et T. Kasuya, « A novel method of DNA transfection by laser microbeam cell surgery », *Appl. Phys. B*, vol. 35, n° 3, p. 135-140, 1984.
- [10] T. B. Krasieva, C. F. Chapman, V. J. LaMorte, V. Venugopalan, M. W. Berns, et B. J. Tromberg, « Cell permeabilization and molecular transport by laser microirradiation », 1998, vol. 3260, p. 38-44.
- [11] A. Vogel, J. Noack, G. Hüttman, et G. Paltauf, « Mechanisms of femtosecond laser nanosurgery of cells and tissues », *Appl. Phys. B Lasers Opt.*, vol. 81, n° 8, p. 1015-1047, 2005.
- [12] J. N. Anker, W. P. Hall, O. Lyandres, N. C. Shah, J. Zhao, et R. P. Van Duyne, « Biosensing with plasmonic nanosensors. », *Nat. Mater.*, vol. 7, n° 6, p. 442-453, juin 2008.
- [13] A. Csaki, F. Garwe, A. Steinbrück, G. Maubach, G. Festag, A. Weise, I. Riemann, K. König, et W. Fritzsche, « A parallel approach for subwavelength molecular surgery using gene-specific positioned metal nanoparticles as laser light antennas », *Nano Lett.*, vol. 7, n° 2, p. 247-253, 2007.

- [14] P. Zijlstra, P. M. R. Paulo, et M. Orrit, « Optical detection of single non-absorbing molecules using the surface plasmon resonance of a gold nanorod. », *Nat. Nanotechnol.*, vol. 7, n° 6, p. 379-382, 2012.
- [15] E. Boulais, R. Lachaine, A. Hatef, et M. Meunier, « Plasmonics for pulsed-laser cell nanosurgery: Fundamentals and applications », *J. Photochem. Photobiol. C Photochem. Rev.*, vol. 17, p. 26-49, 2013.
- [16] M. Kitz, S. Preisser, A. Wetterwald, M. Jaeger, G. N. Thalmann, et M. Frenz, « Vapor bubble generation around gold nano-particles and its application to damaging of cells. », *Biomed. Opt. Express*, vol. 2, n° 2, p. 291-304, janv. 2011.
- [17] C. M. Pitsillides, E. K. Joe, X. Wei, R. R. Anderson, et C. P. Lin, « Selective cell targeting with light-absorbing microparticles and nanoparticles. », *Biophys. J.*, vol. 84, n° 6, p. 4023-4032, 2003.
- [18] V. P. Zharov, V. Galitovsky, et M. Viegas, « Photothermal detection of local thermal effects during selective nanophotothermolysis », *Appl. Phys. Lett.*, vol. 83, n° 24, p. 4897-4899, 2003.
- [19] V. P. Zharov, K. E. Mercer, E. N. Galitovskaya, et M. S. Smeltzer, « Photothermal nanotherapeutics and nanodiagnostics for selective killing of bacteria targeted with gold nanoparticles. », *Biophys. J.*, vol. 90, n° 2, p. 619-627, 2006.
- [20] D. S. Wagner, N. A. Delk, E. Y. Lukianova-Hleb, J. H. Hafner, M. C. Farach-Carson, et D. O. Lapotko, « The in vivo performance of plasmonic nanobubbles as cell theranostic agents in zebrafish hosting prostate cancer xenografts », *Biomaterials*, vol. 31, n° 29, p. 7567-7574, 2010.
- [21] X. Huang, B. Kang, W. Qian, M. A. Mackey, P. C. Chen, A. K. Oyelere, I. H. El-Sayed, et M. A. El-Sayed, « Comparative study of photothermolysis of cancer cells with nuclear-targeted or cytoplasm-targeted gold nanospheres: continuous wave or pulsed lasers. », *J. Biomed. Opt.*, vol. 15, n° 5, p. 058002, 2010.
- [22] N. N. Nedyalkov, P. A. Atanasov, R. A. Toshkova, E. G. Gardeva, L. S. Yossifova, M. T. Alexandrov, et D. Karashanova, « Laser heating of gold nanoparticles: photothermal cancer cell therapy », in *SPIE Photonics Europe*, 2012, p. 84272P-84272P.
- [23] G. B. Braun, A. Pallaoro, G. Wu, D. Missirlis, J. A. Zasadzinski, M. Tirrell, et N. O. Reich, « Laser-activated gene silencing via gold nanoshell-siRNA conjugates », *ACS Nano*, vol. 3, n° 7, p. 2007-2015, 2009.
- [24] A. Wijaya, S. B. Schaffer, I. G. Pallares, et K. Hamad-Schifferli, « Selective release of multiple DNA oligonucleotides from gold nanorods », *ACS Nano*, vol. 3, n° 1, p. 80-86, 2009.
- [25] F. Thibaudau, « Ultrafast photothermal release of DNA from gold nanoparticles », *J. Phys. Chem. Lett.*, vol. 3, n° 7, p. 902-907, 2012.
- [26] P. K. Jain, W. Qian, et M. A. El-Sayed, « Ultrafast cooling of photoexcited electrons in gold nanoparticle-thiolated DNA conjugates involves the dissociation of the gold-thiol bond », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 128, n° 7, p. 2426-2433, 2006.
- [27] S. Ibrahimkuty, J. Kim, M. Cammarata, F. Ewald, J. Choi, H. Ihee, et A. Plech, « Ultrafast

- structural dynamics of the photocleavage of protein hybrid nanoparticles », *ACS Nano*, vol. 5, n° 5, p. 3788-3794, 2011.
- [28] L. J. E. Anderson, E. Hansen, E. Y. Lukianova-Hleb, J. H. Hafner, et D. O. Lapotko, « Optically guided controlled release from liposomes with tunable plasmonic nanobubbles », *J. Control. Release*, vol. 144, n° 2, p. 151-158, 2010.
 - [29] E. Y. Lukianova-Hleb, A. Belyanin, S. Kashinath, X. Wu, et D. O. Lapotko, « Plasmonic nanobubble-enhanced endosomal escape processes for selective and guided intracellular delivery of chemotherapy to drug-resistant cancer cells », *Biomaterials*, vol. 33, n° 6, p. 1821-1826, 2012.
 - [30] É. Boulais, R. Lachaine, et M. Meunier, « Plasma mediated off-resonance plasmonic enhanced ultrafast laser-induced nanocavitation », *Nano Lett.*, vol. 12, n° 9, p. 4763-4769, 2012.
 - [31] N. M. Schaeublin, L. K. Braydich-Stolle, A. M. Schrand, J. M. Miller, J. Hutchison, J. J. Schlager, et S. M. Hussain, « Surface charge of gold nanoparticles mediates mechanism of toxicity. », *Nanoscale*, vol. 3, n° 2, p. 410-420, févr. 2011.
 - [32] S. Besner, A. V. Kabashin, et M. Meunier, « Fragmentation of colloidal nanoparticles by femtosecond laser-induced supercontinuum generation », *Appl. Phys. Lett.*, vol. 89, n° 23, p. 2006-2008, 2006.
 - [33] A. Plech, V. Kotaidis, S. Grésillon, C. Dahmen, et G. Von Plessen, « Laser-induced heating and melting of gold nanoparticles studied by time-resolved x-ray scattering », *Phys. Rev. B - Condens. Matter Mater. Phys.*, vol. 70, n° 19, p. 1-7, nov. 2004.
 - [34] R. F. Steinert et C. A. Puliafito, *The Nd-YAG Laser in Ophthalmology: Principles and Clinical Applications of Photodisruption*. Saunders, 1985.
 - [35] A. Vogel, W. Hentschel, J. Holzfuss, et W. Lauterborn, « Cavitation bubble dynamics and acoustic transient generation in ocular surgery with pulsed neodymium: YAG lasers », *Ophthalmology*, vol. 93, n° 10, p. 1259-1269, 1986.
 - [36] A. Vogel, P. Schweiger, A. Frieser, M. N. Asiyu, et R. Birngruber, « Intraocular Nd: YAG Laser Surgery: Light-Tissue Interaction, Damage Range, and Reduction of Collateral Effects », *IEEE Journal of Quantum Electronics*, vol. 26, n° 12, p. 2240-2260, 1990.
 - [37] D. Aron-Rosa, J. J. Aron, M. Griesemann, et R. Thyzel, « Use of the neodymium-YAG laser to open the posterior capsule after lens implant surgery: a preliminary report », *Am. Intra-Ocular Implant Soc. J.*, vol. 6, n° 4, p. 352-354, 1980.
 - [38] F. Frankhauser, P. Roussel, J. Steffen, E. Van der Zypen, et A. Chrenkova, « Clinical studies on the efficiency of high power laser radiation upon some structures of the anterior segment of the eye », *Int. Ophthalmol*, vol. 3, n° 3, 1981.
 - [39] C. Loo, A. Lowery, N. Halas, J. West, et R. Drezeck, « Immunotargeted nanoshells for integrated cancer imaging and therapy », *Nano Lett.*, vol. 5, n° 4, p. 709-711, 2005.
 - [40] X. Huang, I. H. El-Sayed, W. Qian, et M. A. El-Sayed, « Cancer cell imaging and photothermal therapy in the near-infrared region by using gold nanorods », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 128, n° 6, p. 2115-2120, 2006.

- [41] A. Y. Rwei, W. Wang, et D. S. Kohane, « Photoresponsive nanoparticles for drug delivery », *Nano Today*, vol. 10, n° 4, p. 451-467, 2015.
- [42] M. S. Yavuz, Y. Cheng, J. Chen, C. M. Cobley, Q. Zhang, M. Rycenga, J. Xie, C. Kim, K. H. Song, A. G. Schwartz, L. V Wang, et Y. Xia, « Gold nanocages covered by smart polymers for controlled release with near-infrared light. », *Nat. Mater.*, vol. 8, n° 12, p. 935-939, déc. 2009.
- [43] E. Y. Lukianova-Hleb, A. P. Samaniego, J. Wen, L. S. Metelitsa, C. C. Chang, et D. O. Lapotko, « Selective gene transfection of individual cells in vitro with plasmonic nanobubbles », *J. Control. Release*, vol. 152, n° 2, p. 286-293, juin 2011.
- [44] J. Baumgart, W. Bintig, A. Ngezahayo, S. Willenbrock, H. Murua Escobar, W. Ertmer, H. Lubatschowski, et A. Heisterkamp, « Quantified femtosecond laser based opto-perforation of living GFSHR-17 and MTH53 a cells. », *Opt. Express*, vol. 16, n° 5, p. 3021-31, mars 2008.
- [45] W. Lauterborn, « High-speed photography of laser-induced breakdown in liquids », *Appl. Phys. Lett.*, vol. 21, n° 1, p. 27-29, 1972.
- [46] W. Lauterborn et K. J. Ebeling, « High-speed holography of laser-induced breakdown in liquids », *Appl. Phys. Lett.*, vol. 31, n° 10, p. 663-664, 1977.
- [47] W. Lauterborn et T. Kurz, « Physics of bubble oscillations », *Reports Prog. Phys.*, vol. 73, n° 10, p. 106501, 2010.
- [48] A. Vogel, « Shock wave emission and cavitation bubble generation by picosecond and nanosecond optical breakdown in water », *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 100, n° 1, p. 148, 1996.
- [49] A. Vogel, N. Linz, S. Freidank, et G. Paltauf, « Femtosecond-laser-induced nanocavitation in water: Implications for optical breakdown threshold and cell surgery », *Phys. Rev. Lett.*, vol. 100, n° 3, p. 1-4, 2008.
- [50] C. A. Sacchi, « Laser-induced electric breakdown in water », *J. Opt. Soc. Am. B*, vol. 8, n° 2, p. 337-345, 1991.
- [51] J. W. Boyle, J. A. Ghormley, C. J. Hochanadel, et J. F. Riley, « Production of hydrated electrons by flash photolysis of liquid water with light in the first continuum », *J. Phys. Chem.*, vol. 73, n° 9, p. 2886-2890, 1969.
- [52] D. Grand, A. Bernas, et E. Amouyal, « Photoionization of aqueous indole: Conduction band edge and energy gap in liquid water », *Chem. Phys.*, vol. 44, n° 1, p. 73-79, 1979.
- [53] D. N. Nikogosyan, A. A. Oraevsky, et V. I. Rupasov, « Two-photon ionization and dissociation of liquid water by powerful laser UV radiation », *Chem. Phys.*, vol. 77, n° 1, p. 131-143, 1983.
- [54] F. Williams, S. P. Varma, et S. Hillenius, « Liquid water as a lone-pair amorphous semiconductor », *J. Chem. Phys.*, vol. 64, n° 4, p. 1549-1554, 1976.
- [55] N. Linz, S. Freidank, X. X. Liang, H. Vogelmann, T. Trickl, et A. Vogel, « Wavelength dependence of nanosecond infrared laser-induced breakdown in water: Evidence for multiphoton initiation via an intermediate state », *Phys. Rev. B - Condens. Matter Mater.*

- Phys., vol. 91, n° 13, p. 1-10, 2015.
- [56] T. I. Quickenden et J. A. Irvin, « The ultraviolet absorption spectrum of liquid water », J. Chem. Phys., vol. 72, n° 1980, p. 4416-4428, 1980.
 - [57] L. V. Keldysh, « Ionization in the field of a strong electromagnetic wave », J. Exp. Theor. Phys., vol. 20, n° 5, p. 1307-1314, 1965.
 - [58] É. Boulais, R. Lachaine, et M. Meunier, « Plasma-mediated nanocavitation and photothermal effects in ultrafast laser irradiation of gold nanorods in water », J. Phys. Chem. C, vol. 117, n° 18, p. 9386-9396, 2013.
 - [59] J. Noack et A. Vogel, « Laser-induced plasma formation in water at nanosecond to femtosecond time scales: calculation of thresholds, absorption coefficients, and energy density », IEEE J. Quantum Electron., vol. 35, n° 8, p. 1156-1167, 1999.
 - [60] J. Ready, Effects of High-Power Laser Radiation. Elsevier, 2012.
 - [61] B. Rethfeld, « Unified model for the free-electron avalanche in laser-irradiated dielectrics », Phys. Rev. Lett., vol. 92, n° 18, p. 187401-1, 2004.
 - [62] A. Kaiser, B. Rethfeld, M. Vicanek, et G. Simon, « Microscopic processes in dielectrics under irradiation by subpicosecond laser pulses », Phys. Rev. B, vol. 61, n° 17, p. 11437-11450, 2000.
 - [63] L. Hallo, A. Bourgeade, V. T. Tikhonchuk, C. Mezel, et J. Breil, « Model and numerical simulations of the propagation and absorption of a short laser pulse in a transparent dielectric material: Blast-wave launch and cavity formation », Phys. Rev. B - Condens. Matter Mater. Phys., vol. 76, n° 2, p. 024101, juill. 2007.
 - [64] B. Stuart, M. Feit, S. Herman, a. Rubenchik, B. Shore, et M. Perry, « Nanosecond-to-femtosecond laser-induced breakdown in dielectrics », Phys. Rev. B, vol. 53, n° 4, p. 1749-1761, 1996.
 - [65] P. K. Kennedy, D. X. Hammer, et B. A. Rockwell, « Laser-induced breakdown in aqueous media », Prog. Quantum Electron., vol. 21, n° 3, p. 155-248, 1997.
 - [66] A. Dagallier, É. Boulais, C. Boutopoulos, R. Lachaine, et M. Meunier, « Multiscale Modeling of Plasmonic Enhanced Energy Transfer and Cavitation around Laser-Excited Nanoparticles », Nat. Photon., submitted, 2016.
 - [67] C. Momma, S. Nolte, B. N. Chichkov, F. V. Alvensleben, et A. Tünnermann, « Precise laser ablation with ultrashort pulses », Appl. Surf. Sci., vol. 109-110, p. 15-19, 1997.
 - [68] B. N. Chichkov, C. Momma, S. Nolte, F. von Alvensleben, et A. Tünnermann, « Femtosecond, picosecond and nanosecond laser ablation of solids », Appl. Phys. A, vol. 63, n° 2, p. 109-115, 1996.
 - [69] K. D. Solomon, L. E. Fernandez de Castro, H. P. Sandoval, J. M. Biber, B. Groat, K. D. Neff, M. S. Ying, J. W. French, E. D. Donnenfeld, et R. L. Lindstrom, « LASIK World Literature Review. Quality of Life and Patient Satisfaction », Ophthalmology, vol. 116, n° 4, p. 691-701, 2009.
 - [70] C. S. Buer, K. T. Gahagan, G. A. Swartzlander, et P. J. Weathers, « Insertion of microscopic objects through plant cell walls using laser microsurgery », Biotechnol.

- Bioeng., vol. 60, n° 3, p. 348-355, 1998.
- [71] S. K. Mohanty, M. Sharma, et P. K. Gupta, « Nanosecond Near-Infrared Laser-Assisted Microinjection into Targeted Cells », *Opt. Photonics News*, vol. 14, n° 12, p. 17, 2003.
 - [72] L. Paterson, B. Agate, M. Comrie, R. Ferguson, T. Lake, J. Morris, A. Carruthers, C. T. Brown, W. Sibbett, P. Bryant, F. Gunn-Moore, A. Riches, et K. Dholakia, « Photoporation and cell transfection using a violet diode laser. », *Opt. Express*, vol. 13, n° 2, p. 595-600, 2005.
 - [73] H. Schneckenburger, A. Hendinger, R. Sailer, W. S. L. Strauss, et M. Schmitt, « Laser-assisted optoporation of single cells. », *J. Biomed. Opt.*, vol. 7, n° 3, p. 410-6, 2002.
 - [74] Y. Shirahata, N. Ohkohchi, H. Itagak, et S. Satomi, « New Technique for Gene Transfection Using Laser Irradiation », *J. Investig. Med.*, vol. 49, n° 2, p. 184-190, déc. 2015.
 - [75] J. S. Soughayer, T. Krasieva, S. C. Jacobson, J. M. Ramsey, B. J. Tromberg, et N. L. Allbritton, « Characterization of cellular optoporation with distance », *Anal. Chem.*, vol. 72, n° 6, p. 1342-1347, 2000.
 - [76] M. I. Stockman, « Nanoplasmonics: past, present, and glimpse into future », *Opt. Express*, vol. 19, n° 22, p. 22029-22106, 2011.
 - [77] I. Freestone, N. Meeks, M. Sax, et C. Higgitt, « The Lycurgus cup—a roman nanotechnology », *Gold Bull.*, vol. 40, n° 4, p. 270-277, 2007.
 - [78] D. J. Barber et I. C. Freestone, « An investigation of the origin of the colour of the Lycurgus Cup by analytical transmission electron microscopy », *Archaeometry*, vol. 32, n° 1, p. 33-45, févr. 1990.
 - [79] H. Goldstein, *Classical mechanics*. Pearson Education India, 1965.
 - [80] S. Nie et S. R. Emory, « Probing single molecules and single nanoparticles by surface-enhanced Raman scattering », *Science*, vol. 275, n° 5303, p. 1102-1106, 1997.
 - [81] X.-M. Qian et S. M. Nie, « Single-molecule and single-nanoparticle SERS: from fundamental mechanisms to biomedical applications », *Chem. Soc. Rev.*, vol. 37, n° 5, p. 912-920, 2008.
 - [82] E. C. Le Ru et P. G. Etchegoin, *Principles of surface enhanced Raman scattering and related plasmonic effects*. Amsterdam: Elsevier, 2009.
 - [83] G. Mie, « Beiträge zur Optik trüber Medien, speziell kolloidaler Metallösungen », *Ann. Phys.*, vol. 330, n° 3, p. 377-445, 1908.
 - [84] A. L. Aden et M. Kerker, « Scattering of electromagnetic waves from two concentric spheres », *J. Appl. Phys.*, vol. 22, n° 10, p. 1242-1246, 1951.
 - [85] J. M. Gérardy et M. Ausloos, « Absorption spectrum of clusters of spheres from the general solution of Maxwell's equations. II. Optical properties of aggregated metal spheres », *Phys. Rev. B*, vol. 25, n° 6, p. 4204, 1982.
 - [86] H. X. Xu, « A new method by extending Mie theory to calculate local field in outside/inside of aggregates of arbitrary spheres », *Phys. Lett. Sect. A Gen. At. Solid State*

- Phys., vol. 312, n° 5-6, p. 411-419, 2003.
- [87] P. Latimer, « Light Scattering by Ellipsoids », *J. Colloid Interface Sci.*, vol. 53, n° 1, p. 102-109, 1975.
 - [88] B. T. Draine, « The discrete-dipole approximation and its application to interstellar graphite grains », *Astrophys. J.*, vol. 333, p. 848-872, 1988.
 - [89] A. Brioude, X. C. Jiang, et M. P. Pileni, « Optical properties of gold nanorods: DDA simulations supported by experiments », *J. Phys. Chem. B*, vol. 109, n° 27, p. 13138-13142, 2005.
 - [90] F. J. García de Abajo et A. Howie, « Retarded field calculation of electron energy loss in inhomogeneous dielectrics », *Phys. Rev. B*, vol. 65, n° 11, p. 115418, 2002.
 - [91] N. Ida, *Numerical modeling for electromagnetic non-destructive evaluation*, vol. 1. Springer Science & Business Media, 1994.
 - [92] F. Hao et P. Nordlander, « Efficient dielectric function for FDTD simulation of the optical properties of silver and gold nanoparticles », *Chem. Phys. Lett.*, vol. 446, n° 1-3, p. 115-118, 2007.
 - [93] J.-M. Jin, *The finite element method in electromagnetics*. John Wiley & Sons, 2014.
 - [94] F. Hao, C. L. Nehl, J. H. Hafner, et P. Nordlander, « Plasmon resonances of a gold nanostar », *Nano Lett.*, vol. 7, n° 3, p. 729-732, 2007.
 - [95] J. Kimling, M. Maier, B. Okenve, V. Kotaidis, H. Ballot, et A. Plech, « Turkevich method for gold nanoparticle synthesis revisited », *J. Phys. Chem. B*, vol. 110, n° 32, p. 15700-15707, 2006.
 - [96] M. Grzelczak, J. Pérez-Juste, M. Paul, L. M. Liz-Marzán, « Shape control in gold nanoparticle synthesis », *Chem. Soc. Rev.*, vol. 37, p. 1783-1791, 2008.
 - [97] R. Jin, Y. C. Cao, E. Hao, G. S. Métraux, G. C. Schatz, et C. A. Mirkin, « Controlling anisotropic nanoparticle growth through plasmon excitation. », *Nature*, vol. 425, n° 6957, p. 487-490, 2003.
 - [98] M. W. Knight, N. S. King, L. Liu, H. O. Everitt, P. Nordlander, et N. J. Halas, « Aluminum for plasmonics », *ACS Nano*, vol. 8, n° 1, p. 834-840, 2014.
 - [99] G. H. Chan, J. Zhao, E. M. Hicks, G. C. Schatz, et R. P. Van Duyne, « Plasmonic Properties of Copper Nanoparticles Fabricated by Nanosphere Lithography », *Nano Lett.*, vol. 7, n° 7, p. 1947-1952, 2007.
 - [100] H. Y. Wang et A. C. Lua, « Development of metallic nickel nanoparticle catalyst for the decomposition of methane into hydrogen and carbon nanofibers », *J. Phys. Chem. C*, vol. 116, n° 51, p. 26765-26775, 2012.
 - [101] W. Zhang, X. Zhang, L. Zhang, et G. Chen, « Fabrication of carbon nanotube-nickel nanoparticle hybrid paste electrodes for electrochemical sensing of carbohydrates », *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 192, p. 459-466, 2014.
 - [102] P. V Asharani, Y. Lianwu, Z. Gong, et S. Valiyaveetil, « Comparison of the toxicity of silver, gold and platinum nanoparticles in developing zebrafish embryos. »,

- Nanotoxicology, vol. 5, n° 1, p. 43-54, 2011.
- [103] S. H. Joo, S. J. Choi, I. Oh, J. Kwak, Z. Liu, O. Terasaki, et R. Ryoo, « Ordered nanoporous arrays of carbon supporting high dispersions of platinum nanoparticles. », *Nature*, vol. 412, n° 6843, p. 169-172, 2001.
 - [104] D. Rioux et M. Meunier, « Seeded Growth Synthesis of Composition and Size-Controlled Gold–Silver Alloy Nanoparticles », *J. Phys. Chem. C*, vol. 119, n° 23, p. 13160-13168, 2015.
 - [105] S. Link, Z. L. Wang, et M. A. El-Sayed, « Alloy Formation of Gold-Silver Nanoparticles and the Dependence of the Plasmon Absorption on Their Composition », *J. Phys. Chem. B*, vol. 103, p. 3529-3533, 1999.
 - [106] B. E. Brinson, J. B. Lassiter, C. S. Levin, R. Bardhan, N. Mirin, et N. J. Halas, « Nanoshells made easy: Improving Au layer growth on nanoparticle surfaces », *Langmuir*, vol. 24, n° 24, p. 14166-14171, 2008.
 - [107] N. Halas, « Playing with Plasmons: Tuning the Optical Resonant Properties of Metallic Nanoshells », *MRS Bull.*, vol. 30, n° 05, p. 362-367, 2005.
 - [108] N. J. Halas, S. Lal, S. Link, W. S. Chang, D. Natelson, J. H. Hafner, et P. Nordlander, « A plethora of plasmonics from the laboratory for nanophotonics at Rice University », *Adv. Mater.*, vol. 24, n° 36, p. 4842-4877, 2012.
 - [109] S. J. Oldenburg, R. D. Averitt, S. L. Westcott, et N. J. Halas, « Nanoengineering of optical resonances », *Chem. Phys. Lett.*, vol. 288, n° 2-4, p. 243-247, 1998.
 - [110] J. Pérez-Juste, I. Pastoriza-Santos, L. M. Liz-Marzán, et P. Mulvaney, « Gold nanorods: Synthesis, characterization and applications », *Coord. Chem. Rev.*, vol. 249, n° 17-18 Special Issue, p. 1870-1901, 2005.
 - [111] S. W. Prescott et P. Mulvaney, « Gold nanorod extinction spectra », *J. Appl. Phys.*, vol. 99, n° 12, p. 123504, 2006.
 - [112] P. K. Jain, S. Eustis, et M. A. El-Sayed, « Plasmon coupling in nanorod assemblies: optical absorption, discrete dipole approximation simulation, and exciton-coupling model », *J. Phys. Chem. B*, vol. 110, n° 37, p. 18243-18253, 2006.
 - [113] C. Gao, J. Goebel, et Y. Yin, « Seeded growth route to noble metal nanostructures », *J. Mater. Chem. C*, vol. 1, p. 3898-3909, 2013.
 - [114] J. Chen, B. Wiley, Z. Y. Li, D. Campbell, F. Saeki, H. Cang, L. Au, J. Lee, X. Li, et Y. Xia, « Gold nanocages: Engineering their structure for biomedical applications », *Adv. Mater.*, vol. 17, n° 18, p. 2255-2261, 2005.
 - [115] J. Chen, M. Yang, Q. Zhang, E. C. Cho, C. M. Cobley, C. Kim, C. Glaus, L. V. Wang, M. J. Welch, et Y. Xia, « Gold nanocages: A novel class of multifunctional nanomaterials for theranostic applications », *Adv. Funct. Mater.*, vol. 20, n° 21, p. 3684-3694, 2010.
 - [116] S. E. Skrabalak, J. Chen, L. Au, X. Lu, X. Li, et Y. Xia, « Gold nanocages for biomedical applications », *Adv. Mater.*, vol. 19, n° 20, p. 3177-3184, 2007.
 - [117] M. Kuttge, F. J. García De Abajo, et A. Polman, « Ultrasmall mode volume plasmonic nanodisk resonators », *Nano Lett.*, vol. 10, n° 5, p. 1537-1541, 2010.

- [118] A. Manjavacas et F. J. García de Abajo, « Tunable plasmons in atomically thin gold nanodisks. », *Nat. Commun.*, vol. 5, p. 3548, 2014.
- [119] C. G. Khoury et T. Vo-Dinh, « Gold Nanostars For Surface-Enhanced Raman Scattering: Synthesis, Characterization and Optimization », *J. Phys. Chem. C*, vol. 112, n° 48, p. 18849-18859, 2008.
- [120] A. M. Gobin, M. H. Lee, N. J. Halas, W. D. James, R. A. Drezek, et J. L. West, « Near-infrared resonant nanoshells for combined optical imaging and photothermal cancer therapy. », *Nano Lett.*, vol. 7, n° 7, p. 1929-1934, 2007.
- [121] X. Huang, S. Neretina, et M. A. El-Sayed, « Gold nanorods: From synthesis and properties to biological and biomedical applications », *Adv. Mater.*, vol. 21, n° 48, p. 4880-4910, 2009.
- [122] C. A. Foss Jr, G. L. Hornyak, J. A. Stockert, et C. R. Martin, « Template-synthesized nanoscopic gold particles: optical spectra and the effects of particle size and shape », *J. Phys. Chem.*, vol. 98, n° 11, p. 2963-2971, 1994.
- [123] B. M. I. van der Zande, M. R. Bohmer, L. G. Fokkink, et C. Schonenberger, « Aqueous gold sols of rod-shaped particles », *J. Phys. Chem. B*, vol. 101, n° 6, p. 852-854, 1997.
- [124] Y.-Y. Yu, S.-S. Chang, C.-L. Lee, et C. R. C. Wang, « Gold Nanorods: Electrochemical Synthesis and Optical Properties », *J. Phys. Chem. B*, vol. 101, n° 34, p. 6661-6664, 1997.
- [125] W. Sun, E. Boulais, Y. Hakobyan, W. L. Wang, A. Guan, M. Bathe, et P. Yin, « Casting inorganic structures with DNA molds. », *Science*, vol. 346, n° 6210, p. 1258361, nov. 2014.
- [126] P. V Asharani, G. Low Kah Mun, M. P. Hande, et S. Valiyaveetil, « Cytotoxicity and Genotoxicity of Silver Nanoparticles in Human Cells », *ACS Nano*, vol. 3, n° 2, p. 279-290, févr. 2009.
- [127] O. Bar-Ilan, R. M. Albrecht, V. E. Fako, et D. Y. Furgeson, « Toxicity assessments of multisized gold and silver nanoparticles in zebrafish embryos », *Small*, vol. 5, n° 16, p. 1897-1910, 2009.
- [128] V. K. Pustovalov, A. S. Smetannikov, et V. P. Zharov, « Photothermal and accompanied phenomena of selective nanophotothermolysis with gold nanoparticles and laser pulses », *Laser Phys. Lett.*, vol. 5, n° 11, p. 775, 2008.
- [129] P. Lorazo, L. J. Lewis, et M. Meunier, « Thermodynamic pathways to melting, ablation, and solidification in absorbing solids under pulsed laser irradiation », *Phys. Rev. B - Condens. Matter Mater. Phys.*, vol. 73, n° 13, p. 1-22, 2006.
- [130] N. M. Bulgakova et A. V. Bulgakov, « Pulsed laser ablation of solids: transition from normal vaporization to phase explosion », *Appl. Phys. A Mater. Sci. Process.*, vol. 73, n° 2, p. 199-208, 2001.
- [131] O. Ekici, R. K. Harrison, N. J. Durr, D. S. Eversole, M. Lee, et A. Ben-Yakar, « Thermal analysis of gold nanorods heated with femtosecond laser pulses », *J. Phys. D. Appl. Phys.*, vol. 41, n° 18, p. 185501, 2008.
- [132] D. Perez et L. Lewis, « Molecular-dynamics study of ablation of solids under femtosecond

- laser pulses », *Phys. Rev. B*, vol. 67, n° 18, p. 1-15, 2003.
- [133] E. Y. Lukianova-Hleb, A. N. Volkov, et D. O. Lapotko, « Laser pulse duration is critical for the generation of plasmonic nanobubbles », *Langmuir*, vol. 30, n° 25, p. 7425-7434, 2014.
- [134] E. Y. Lukianova-Hleb, E. Y. Hanna, J. H. Hafner, et D. O. Lapotko, « Tunable plasmonic nanobubbles for cell theranostics. », *Nanotechnology*, vol. 21, n° 8, p. 85102, févr. 2010.
- [135] Z. Fang, Y. R. Zhen, O. Neumann, A. Polman, F. J. García De Abajo, P. Nordlander, et N. J. Halas, « Evolution of light-induced vapor generation at a liquid-immersed metallic nanoparticle », *Nano Lett.*, vol. 13, n° 4, p. 1736-1742, 2013.
- [136] V. Kotaidis, C. Dahmen, G. Von Plessen, F. Springer, et A. Plech, « Excitation of nanoscale vapor bubbles at the surface of gold nanoparticles in water », *J. Chem. Phys.*, vol. 124, n° 18, p. 184702, 2006.
- [137] E. Y. Lukianova-Hleb, X. Ren, R. R. Sawant, X. Wu, V. P. Torchilin, et D. O. Lapotko, « On-demand intracellular amplification of chemoradiation with cancer-specific plasmonic nanobubbles. », *Nat. Med.*, vol. 20, n° 7, p. 778-84, juill. 2014.
- [138] D. Lapotko, « Optical excitation and detection of vapor bubbles around plasmonic nanoparticles. », *Opt. Express*, vol. 17, n° 4, p. 2538-2556, févr. 2009.
- [139] C. L. Chen, L. R. Kuo, C. L. Chang, Y. K. Hwu, C. K. Huang, S. Y. Lee, K. Chen, S. J. Lin, J. D. Huang, et Y. Y. Chen, « In situ real-time investigation of cancer cell photothermalysis mediated by excited gold nanorod surface plasmons », *Biomaterials*, vol. 31, n° 14, p. 4104-4112, 2010.
- [140] S. Link, C. Burda, B. Nikoobakht, et M. A. El-Sayed, « Laser-Induced Shape Changes of Colloidal Gold Nanorods Using Femtosecond and Nanosecond Laser Pulses », *J. Phys. Chem. B*, vol. 104, n° 26, p. 6152-6163, juill. 2000.
- [141] S. Link, C. Burda, B. Nikoobakht, et M. A. El-Sayed, « How long does it take to melt a gold nanorod? », *Chem. Phys. Lett.*, vol. 315, n° 1-2, p. 12-18, déc. 1999.
- [142] S. Link et M. A. El-Sayed, « Spectroscopic determination of the melting energy of a gold nanorod », *J. Chem. Phys.*, vol. 114, n° 5, p. 2362-2368, 2001.
- [143] H. Petrova, J. Perez Juste, I. Pastoriza-Santos, G. V Hartland, L. M. Liz-Marzán, et P. Mulvaney, « On the temperature stability of gold nanorods: comparison between thermal and ultrafast laser-induced heating. », *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 8, n° 7, p. 814-821, févr. 2006.
- [144] N. J. Hogan, A. S. Urban, C. Ayala-Orozco, A. Pimpinelli, P. Nordlander, et N. J. Halas, « Nanoparticles heat through light localization », *Nano Lett.*, vol. 14, p. 4640-4645, 2014.
- [145] O. Neumann, A. D. Neumann, E. Silva, C. Ayala-Orozco, S. Tian, P. Nordlander, et N. J. Halas, « Nanoparticle-Mediated, Light-Induced Phase Separations », *Nano Lett.*, vol. 15, n° 12, p. 7880-7885, 2015.
- [146] O. Neumann, A. S. Urban, J. Day, S. Lal, P. Nordlander, et N. J. Halas, « Solar vapor generation enabled by nanoparticles », *ACS Nano*, vol. 7, n° 1, p. 42-49, 2013.
- [147] G. Akchurin, B. Khlebtsov, G. Akchurin, V. Tuchin, V. Zharov, et N. Khlebtsov, « Gold

- nanoshell photomodification under a single-nanosecond laser pulse accompanied by color-shifting and bubble formation phenomena. », *Nanotechnology*, vol. 19, n° 1, p. 015701, 2008.
- [148] C. M. Aguirre, C. E. Moran, J. F. Young, et N. J. Halas, « Laser-induced reshaping of metallodielectric nanoshells under femtosecond and nanosecond plasmon resonant illumination », *J. Phys. Chem. B*, vol. 108, n° 22, p. 7040-7045, 2004.
 - [149] V. Prasad, A. Mikhailovsky, et J. A. Zasadzinski, « Inside-Out Disruption of Silica / Gold Core – Shell Nanoparticles by Pulsed Laser Irradiation Inside-Out Disruption of Silica / Gold Core - Shell Nanoparticles by Pulsed Laser Irradiation », n° 17, p. 7528-7532, 2005.
 - [150] E. R. Encina et E. A. Coronado, « Size Optimization of Iron Oxide@Noble Metal Core-Shell Nanohybrids for Photothermal Applications », *J. Phys. Chem. C*, vol. 120, n° 10, p. 5630-5639, 2016.
 - [151] A. Hatef, B. Darvish, A. Burke, A. Dagallier, et M. Meunier, « Computational characterization of plasma effects in ultrafast laser irradiation of spherical gold nanostructures for photothermal therapy », *J. Phys. D-Applied Phys.*, vol. 49, n° 10, p. 105401, 2016.
 - [152] I. Baginskiy, T. C. Lai, L. C. Cheng, Y. C. Chan, K. Y. Yang, R. S. Liu, M. Hsiao, C. H. Chen, S. F. Hu, L. J. Her, et D. P. Tsai, « Chitosan-modified stable colloidal gold nanostars for the photothermolysis of cancer cells », *J. Phys. Chem. C*, vol. 117, n° 5, p. 2396-2410, 2013.
 - [153] C. Boutopoulos, A. Hatef, M. Fortin-Deschênes, et M. Meunier, « Dynamic imaging of a single gold nanoparticle in liquid irradiated by off-resonance femtosecond laser », *Nanoscale*, vol. 7, n° 27, p. 11758-11765, 2015.
 - [154] R. Lachaine, E. Boulais, E. Bourbeau, et M. Meunier, « Effect of pulse duration on plasmonic enhanced ultrafast laser-induced bubble generation in water », *Appl. Phys. A Mater. Sci. Process.*, vol. 112, n° 1, p. 119-122, 2013.
 - [155] J. Baumgart, L. Humbert, É. Boulais, R. Lachaine, J. J. Lebrun, et M. Meunier, « Off-resonance plasmonic enhanced femtosecond laser optoporation and transfection of cancer cells », *Biomaterials*, vol. 33, n° 7, p. 2345-2350, mars 2012.
 - [156] C. Boutopoulos, A. Dagallier, É. Boulais, et M. Meunier, « Photon-induced generation and spatial control of extreme pressure at the nanoscale with a gold bowtie nano-antenna platform », *Nanoscale*, submitted, 2016.
 - [157] S. Courvoisier, N. Saklayen, M. Huber, J. Chen, E. D. Diebold, L. Bonacina, J. P. Wolf, et E. Mazur, « Plasmonic Tipless Pyramid Arrays for Cell Poration », *Nano Lett*, vol. 15, n° 7, p. 4461-4466, 2015.
 - [158] S. N. Goldberg, « Radiofrequency tumor ablation: principles and techniques », *Eur. J. Ultrasound*, vol. 13, n° 2, p. 129-147, 2001.
 - [159] G. S. Gazelle, S. N. Goldberg, L. Solbiati, et T. Livraghi, « Tumor ablation with radio-frequency energy. », *Radiology*, vol. 217, n° 3, p. 633-46, 2000.
 - [160] M. G. Lubner, C. L. Brace, J. L. Hinshaw, et F. T. Lee, « Microwave tumor ablation: mechanism of action, clinical results, and devices », *J. Vasc. Interv. Radiol.*, vol. 21, n° 8,

- p. S192-S203, 2010.
- [161] J. E. Kennedy, « High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours », *Nat. Rev. cancer*, vol. 5, n° 4, p. 321-327, 2005.
 - [162] M. Nikfarjam et C. Christophi, « Interstitial laser thermotherapy for liver tumours », *Br. J. Surg.*, vol. 90, n° 9, p. 1033-1047, 2003.
 - [163] R. A. Sultan, « Tumour ablation by laser in general surgery », *Lasers Med. Sci.*, vol. 5, n° 2, p. 185-193, 1990.
 - [164] W. Ding, E. Bergeron, R. Lachaine, et M. Meunier, *Nanomaterial-assisted light-induced perforation and transfection of mammalian cells*. Woodhead Publishing Limited, 2015.
 - [165] M. R. Capecchi, « High efficiency transformation by direct microinjection of DNA into cultured mammalian cells », *Cell*, vol. 22, n° 2, p. 479-488, 1980.
 - [166] J. W. Gordon, G. A. Scangos, D. J. Plotkin, J. A. Barbosa, et F. H. Ruddle, « Genetic transformation of mouse embryos by microinjection of purified DNA », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 77, n° 12, p. 7380-7384, 1980.
 - [167] P. A. Frenkel, S. Chen, T. Thai, R. V. Shohet, et P. A. Grayburn, « DNA-loaded albumin microbubbles enhance ultrasound-mediated transfection in vitro », *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 28, n° 6, p. 817-822, 2002.
 - [168] H. R. Guzman, A. J. McNamara, D. X. Nguyen, et M. R. Prausnitz, « Bioeffects caused by changes in acoustic cavitation bubble density and cell concentration: A unified explanation based on cell-to-bubble ratio and blast radius », *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 29, n° 8, p. 1211-1222, 2003.
 - [169] T. Nozaki, R. Ogawa, L. B. Feril, G. Kagiya, H. Fuse, et T. Kondo, « Enhancement of ultrasound-mediated gene transfection by membrane modification », *J. Gene Med.*, vol. 5, n° 12, p. 1046-1055, 2003.
 - [170] L. Reslan, J. L. Mestas, S. Herveau, J. C. Béra, et C. Dumontet, « Transfection of cells in suspension by ultrasound cavitation », *J. Control. Release*, vol. 142, n° 2, p. 251-258, 2010.
 - [171] M. Vannan, T. McCreery, P. Li, Z. Han, E. Unger, B. Kuersten, E. Nabel, et S. Rajagopalan, « Ultrasound-mediated transfection of canine myocardium by intravenous administration of cationic microbubble-linked plasmid DNA », *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 15, n° 3, p. 214-218, 2002.
 - [172] P. M. Cannon et W. F. Anderson, « Retroviral vectors for gene therapy », *Gene Cell Ther. Ther. Mech. Strateg. Revis. Expand.*, p. 1, 2003.
 - [173] S. D. Dib-Hajj, J. S. Choi, L. J. Macala, L. Tyrrell, J. A. Black, T. R. Cummins, et S. G. Waxman, « Transfection of rat or mouse neurons by biolistics or electroporation », *Nat. Protoc.*, vol. 4, n° 8, p. 1118-1127, 2009.
 - [174] H. Aihara et J. Miyazaki, « Gene transfer into muscle by electroporation in vivo », *Nat. Biotechnol.*, vol. 16, n° 9, p. 867-870, 1998.
 - [175] E. Neumann, M. Schaefer-Ridder, Y. Wang, et P. H. Hofschneider, « Gene transfer into mouse lyoma cells by electroporation in high electric fields. », *EMBO J.*, vol. 1, n° 7, p.

- 841-5, 1982.
- [176] S. Somiari, J. Glasspool-Malone, J. J. Drabick, R. A. Gilbert, R. Heller, M. J. Jaroszeski, et R. W. Malone, « Theory and in vivo application of electroporative gene delivery », *Mol. Ther.*, vol. 2, n° 3, p. 178, 2000.
 - [177] M. Schomaker, D. Heinemann, S. Kalies, S. Willenbrock, S. Wagner, I. Nolte, T. Ripken, H. Escobar, H. Meyer, et A. Heisterkamp, « Characterization of nanoparticle mediated laser transfection by femtosecond laser pulses for applications in molecular medicine. », *J. Nanobiotechnology*, vol. 13, n° 1, p. 10, 2015.
 - [178] D. Heinemann, M. Schomaker, S. Kalies, M. Schieck, R. Carlson, H. M. Escobar, T. Ripken, H. Meyer, et A. Heisterkamp, « Gold Nanoparticle Mediated Laser Transfection for Efficient siRNA Mediated Gene Knock Down », *PLoS One*, vol. 8, n° 3, p. 1-9, 2013.
 - [179] E. Bergeron, C. Boutopoulos, R. Martel, A. Torres, C. Rodriguez, J. Niskanen, J.-J. Lebrun, F. M. Winnik, P. Sapieha, et M. Meunier, « Cell-specific optoporation with near-infrared ultrafast laser and functionalized gold nanoparticles », *Nanoscale*, vol. 7, p. 17836-17847, 2015.
 - [180] C. Boutopoulos, E. Bergeron, et M. Meunier, « Cell perforation mediated by plasmonic bubbles generated by a single near infrared femtosecond laser pulse », *J. Biophotonics*, vol. 9, n° 1-2, p. 26-31, 2016.
 - [181] M. Schomaker, D. Killian, S. Willenbrock, D. Heinemann, S. Kalies, A. Ngezahayo, I. Nolte, T. Ripken, C. Junghanß, H. Meyer, H. M. Escobar, et A. Heisterkamp, « Biophysical effects in off-resonant gold nanoparticle mediated (GNOME) laser transfection of cell lines, primary- and stem cells using fs laser pulses », *J. Biophotonics*, vol. 8, n° 8, p. 646-658, 2015.
 - [182] C. Yao, R. Rahmanzadeh, E. Endl, Z. Zhang, J. Gerdes, et G. Hüttmann, « Elevation of plasma membrane permeability by laser irradiation of selectively bound nanoparticles. », *J. Biomed. Opt.*, vol. 10, n° 6, p. 064012, 2005.
 - [183] B. St-Louis Lalonde, E. Boulais, J.-J. Lebrun, et M. Meunier, « Visible and near infrared resonance plasmonic enhanced nanosecond laser optoporation of cancer cells. », *Biomed. Opt. Express*, vol. 4, n° 4, p. 490-9, 2013.
 - [184] R. Huschka, A. Barhoumi, Q. Liu, J. A. Roth, L. Ji, et N. J. Halas, « Gene silencing by gold nanoshell-mediated delivery and laser-triggered release of antisense oligonucleotide and siRNA », *ACS Nano*, vol. 6, n° 9, p. 7681-7691, 2012.
 - [185] G. Bisker, D. Yeheskely-Hayon, L. Minai, et D. Yelin, « Controlled release of Rituximab from gold nanoparticles for phototherapy of malignant cells », *J. Control. Release*, vol. 162, n° 2, p. 303-309, 2012.
 - [186] E. Y. Lukianova-Hleb, X. Ren, J. A. Zasadzinski, X. Wu, et D. O. Lapotko, « Plasmonic nanobubbles enhance efficacy and selectivity of chemotherapy against drug-resistant cancer cells », *Adv. Mater.*, vol. 24, n° 28, p. 3831-3837, 2012.
 - [187] R. Bardhan, S. Lal, A. Joshi, et N. J. Halas, « Theranostic nanoshells: From probe design to imaging and treatment of cancer », *Acc. Chem. Res.*, vol. 44, n° 10, p. 936-946, 2011.
 - [188] E. Lukianova-Hleb, Y. Hu, L. Latterini, L. Tarpani, S. Lee, R. A. Drezek, J. H. Hafner, et

- D. O. Lapotko, « Plasmonic nanobubbles as transient vapor nanobubbles generated around plasmonic nanoparticles », *ACS Nano*, vol. 4, n° 4, p. 2109-2123, avr. 2010.
- [189] N. M. Schaeublin, L. K. Braydich-Stolle, A. M. Schrand, J. M. Miller, J. Hutchison, J. J. Schlager, et S. M. Hussain, « Surface charge of gold nanoparticles mediates mechanism of toxicity. », *Nanoscale*, vol. 3, n° 2, p. 410-420, 2011.
- [190] V. Kotaidis et A. Plech, « Cavitation dynamics on the nanoscale », *Appl. Phys. Lett.*, vol. 87, n° 21, p. 1-3, 2005.
- [191] A. Plech, V. Kotaidis, M. Lorenc, et J. Boneberg, « Femtosecond laser near-field ablation from gold nanoparticles », *Nat. Phys.*, vol. 2, n° 1, p. 44-47, 2006.
- [192] O. Warshavski, L. Minai, G. Bisker, et D. Yelin, « Effect of single femtosecond pulses on gold nanoparticles », *J. Phys. Chem. C*, vol. 115, n° 10, p. 3910-3917, mars 2011.
- [193] K. Ostrikov, E. C. Neyts, et M. Meyyappan, « Plasma Nanoscience: from Nano-Solids in Plasmas to Nano-Plasmas in Solids », *Adv. Phys.*, vol. 62, n° 2, p. 113-224, 2013.
- [194] S. Mukherjee, F. Libisch, N. Large, O. Neumann, L. V. Brown, J. Cheng, J. B. Lassiter, E. A. Carter, P. Nordlander, et N. J. Halas, « Hot electrons do the impossible: Plasmon-induced dissociation of H₂ on Au », *Nano Lett.*, vol. 13, n° 1, p. 240-247, 2013.
- [195] J. Neumann et R. Brinkmann, « Self-limited growth of laser-induced vapor bubbles around single microabsorbers », *Appl. Phys. Lett.*, vol. 93, n° 3, p. 2006-2009, 2008.
- [196] M. S. Plesset et A. Prosperetti, « Bubble Dynamics and Cavitation », *Annu. Rev. Fluid Mech.*, vol. 9, n° 1, p. 145-185, 1977.
- [197] A. Siems, S. A. L. Weber, J. Boneberg, et A. Plech, « Thermodynamics of nanosecond nanobubble formation at laser-excited metal nanoparticles », *New J. Phys.*, vol. 13, 2011.
- [198] S. Berweger, J. M. Atkin, X. G. Xu, R. L. Olmon, et M. B. Raschke, « Femtosecond nanofocusing with full optical waveform control », *Nano Lett.*, vol. 11, n° 10, p. 4309-4313, 2011.
- [199] L. Novotny et N. van Hulst, « Antennas for light », *Nat. Photonics*, vol. 5, n° 2, p. 83-90, 2011.
- [200] A. Plech, V. Kotaidis, M. Lorenc, et J. Boneberg, « Femtosecond laser near-field ablation from gold nanoparticles », *Nat. Phys.*, vol. 2, n° 1, p. 44-47, déc. 2005.
- [201] M. L. Brongersma, N. J. Halas, et P. Nordlander, « Plasmon-induced hot carrier science and technology », *Nat. Nanotechnol.*, vol. 10, n° 1, p. 25-34, 2015.
- [202] R. P. V. D. Adam D. McFarland, « Single Silver Nanoparticles As Real Time Optical Sensors With Zeptomole Sensitivity », *Nano Lett.*, vol. 3, p. 1057-1062, 2003.
- [203] M. Vendrell, K. K. Maiti, K. Dhaliwal, et Y.-T. Chang, « Surface-enhanced Raman scattering in cancer detection and imaging », *Trends Biotechnol.*, vol. 31, n° 4, p. 249-257, 2013.
- [204] N. Lozano, W. T. Al-Jamal, A. Taruttis, N. Beziere, N. C. Burton, J. Van Den Bossche, M. Mazza, E. Herzog, V. Ntziachristos, et K. Kostarelos, « Liposome-gold nanorod hybrids for high-resolution visualization deep in tissues », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 134, n° 32, p.

13256-13258, 2012.

- [205] S. Mallidi, T. Larson, J. Tam, P. P. Joshi, A. Karpouk, K. Sokolov, et S. Emelianov, « Multiwavelength photoacoustic imaging and plasmon resonance coupling of gold nanoparticles for selective detection of cancer », *Nano Lett.*, vol. 9, n° 8, p. 2825-2831, 2009.
- [206] H. A. Atwater et A. Polman, « Plasmonics for improved photovoltaic devices », *Nat Mater*, vol. 9, n° 3, p. 205-213, mars 2010.
- [207] R. Sundararaman, P. Narang, A. S. Jermyn, W. A. Goddard III, et H. A. Atwater, « Theoretical predictions for hot-carrier generation from surface plasmon decay », *Nat. Commun.*, vol. 5, p. 5788, 2014.
- [208] A. M. Brown, R. Sundararaman, P. Narang, W. A. Goddard Iii, et H. A. Atwater, « Non-Radiative Plasmon Decay and Hot Carrier Dynamics: Effects of Phonons, Surfaces and Geometry. », *ACS Nano*, vol. 10, p. 957-966, 2015.
- [209] L. Zhou, C. Zhang, M. J. McClain, A. Manjavacas, C. M. Krauter, S. Tian, F. Berg, H. O. Everitt, E. A. Carter, P. Nordlander, et N. J. Halas, « Aluminum Nanocrystals as a Plasmonic Photocatalyst for Hydrogen Dissociation », *Nano Lett.*, vol. 16, n° 2, p. 1478-1484, 2016.
- [210] G. V Naik, J. L. Schroeder, X. Ni, A. V Kildishev, T. D. Sands, et A. Boltasseva, « Titanium nitride as a plasmonic material for visible and near-infrared wavelengths », *Opt. Mater. Express*, vol. 2, n° 4, p. 478-489, 2012.
- [211] S. Kaskel, K. Schlichte, G. Chaplais, et M. Khanna, « Synthesis and characterisation of titanium nitride based nanoparticles », *J. Mater. Chem.*, vol. 13, n° 6, p. 1496, 2003.
- [212] U. Guler, J. C. Ndukaife, G. V Naik, A. G. A. Nnanna, A. V Kildishev, V. M. Shalaev, et A. Boltasseva, « Local heating with lithographically fabricated plasmonic titanium nitride nanoparticles », *Nano Lett.*, vol. 13, n° 12, p. 6078-6083, 2013.
- [213] D. Rioux, S. Vallières, S. Besner, P. Munoz, E. Mazur, et M. Meunier, « An analytic model for the dielectric function of Au, Ag, and their Alloys », *Adv. Opt. Mater.*, vol. 2, n° 2, p. 176-182, 2014.
- [214] S. Patskovsky, E. Bergeron, D. Rioux, M. Simard, et M. Meunier, « Hyperspectral reflected light microscopy of plasmonic Au/Ag alloy nanoparticles incubated as multiplex chromatic biomarkers with cancer cells. », *Analyst*, vol. 139, n° 20, p. 5247-53, 2014.
- [215] A. M. Dallaire, D. Rioux, A. Rachkov, S. Patskovsky, et M. Meunier, « Laser-generated Au-Ag nanoparticles for plasmonic nucleic acid sensing », *J. Phys. Chem. C*, vol. 116, n° 20, p. 11370-11377, 2012.
- [216] R. Lachaine, É. Boulais, et M. Meunier, « From Thermo- to Plasma-Mediated Ultrafast Laser-Induced Plasmonic Nanobubbles », *ACS Photonics*, vol. 1, n° 4, p. 331-336, 2014.
- [217] E. Y. Lukianova-Hleb, Y.-S. Kim, I. Belatskouski, A. M. Gillenwater, B. E. O'Neill, et D. O. Lapotko, « Intraoperative diagnostics and elimination of residual microtumours with plasmonic nanobubbles », *Nat. Nanotechnol.*, vol. 11, n° 6, p. 25-28, 2016.
- [218] G. Bisker et D. Yelin, « Noble-metal nanoparticles and short pulses for

- nanomanipulations: theoretical analysis », *J. Opt. Soc. Am. B*, vol. 29, n° 6, p. 1383, mai 2012.
- [219] R. Lachaine, C. Boutopoulos, P.-Y. Lajoie, É. Boulais, et M. Meunier, « Rational Design of Plasmonic Nanoparticles for Enhanced Cavitation and Cell Perforation », *Nano Lett.*, vol. 16, n° 5, p. 3187-3194, 2016.
- [220] A. Takami, H. Kurita, et S. Koda, « Laser-Induced Size Reduction of Noble Metal Particles », *J. Phys. Chem. B*, vol. 103, n° 8, p. 1226-1232, 1999.
- [221] L. V. Zhigilei, Z. Lin, et D. S. Ivanov, « Atomistic modeling of short pulse laser ablation of metals: Connections between melting, spallation, and phase explosion », *J. Phys. Chem. C*, vol. 113, n° 27, p. 11892-11906, 2009.
- [222] D. Eversole, B. Luk'Yanchuk, et A. Ben-Yakar, « Plasmonic laser nanoablation of silicon by the scattering of femtosecond pulses near gold nanospheres », *Appl. Phys. A Mater. Sci. Process.*, vol. 89, n° 2, p. 283-291, 2007.
- [223] L. R. Hirsch, J. B. Jackson, A. Lee, N. J. Halas, et J. L. West, « A whole blood immunoassay using gold nanoshells », *Anal. Chem.*, vol. 75, n° 10, p. 2377-2381, 2003.
- [224] R. Huschka, A. Barhoumi, Q. Liu, J. A. Roth, L. Ji, et N. J. Halas, « Gene Silencing by Gold Nanoshell-Mediated Delivery and Laser-Triggered Release of Antisense Oligonucleotide and siRNA », *ACS Nano*, vol. 6, n° 9, p. 7681-7691, sept. 2012.
- [225] A. M. Gobin, M. H. Lee, N. J. Halas, W. D. James, R. A. Drezek, J. L. West, M. Gobin, M. H. Lee, N. J. Halas, W. D. James, R. A. Drezek, et J. L. West, « Near-Infrared Resonant Nanoshells for Combined Optical Imaging and Photothermal Cancer Therapy », *Nano Lett.*, vol. 7, n° 7, p. 1929-1934, 2007.
- [226] R. Huschka, J. Zuloaga, M. W. Knight, L. V Brown, P. Nordlander, et N. J. Halas, « Light-Induced Release of DNA from Gold Nanoparticles: Nanoshells and Nanorods », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 133, n° 31, p. 12247-12255, août 2011.
- [227] O. Neumann, A. D. Neumann, E. Silva, C. Ayala-Orozco, S. Tian, P. Nordlander, et N. J. Halas, « Nanoparticle-Mediated, Light-Induced Phase Separations », *Nano Lett.*, vol. 15, n° 12, p. 7880-7885, déc. 2015.
- [228] O. Neumann, A. S. Urban, J. Day, S. Lal, P. Nordlander, et N. J. Halas, « Solar Vapor Generation Enabled by Nanoparticles », *ACS Nano*, vol. 7, n° 1, p. 42-49, janv. 2013.
- [229] J. Chen, C. Glaus, R. Laforest, Q. Zhang, M. Yang, M. Gidding, M. J. Welch, et Y. Xia, « Gold nanocages as photothermal transducers for cancer treatment », *Small*, vol. 6, n° 7, p. 811-817, 2010.
- [230] Q. Sun, H. Jiang, Y. Liu, Z. Wu, H. Yang, et Q. Gong, « Measurement of the collision time of dense electronic plasma induced by a femtosecond laser in fused silica. », *Opt. Lett.*, vol. 30, n° 3, p. 320-322, 2005.
- [231] R. Schreiber, J. Do, E.-M. Roller, T. Zhang, V. J. Schüller, P. C. Nickels, J. Feldmann, et T. Liedl, « Hierarchical assembly of metal nanoparticles, quantum dots and organic dyes using DNA origami scaffolds », *Nat. Nanotechnol.*, vol. 9, n° 1, p. 74-78, 2013.
- [232] R. Weissleder, « A clearer vision for in vivo imaging Progress continues in the

- development of smaller , more penetrable probes for biological imaging . Toward the phosphoproteome », *Nat. Biotechnol.*, vol. 19, n° 4, p. 316-317, 2001.
- [233] M. Kauranen et A. V. Zayats, « Nonlinear plasmonics », *Nat. Photon.*, vol. 4, n° 11, p. 737-748, 2012.
- [234] A. Robitaille, E. Boulais, et M. Meunier, « Mechanisms of plasmon-enhanced femtosecond laser nanoablation of silicon », *Opt. Express*, vol. 21, n° 8, p. 9703-10, 2013.
- [235] A. Ben-Yakar, D. Eversole, et O. Ekici, « Spherical and Anisotropic Gold Nanomaterials in Plasmonic Laser Phototherapy of Cancer », in *Non-Magnetic Metallic Nanomaterials for Life Sciences of the 10 volume series on Nanomaterials for Life Sciences*, Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2008, p. 493-539.
- [236] S. Patskovsky, E. Bergeron, et M. Meunier, « Hyperspectral darkfield microscopy of PEGylated gold nanoparticles targeting CD44-expressing cancer cells », *J. Biophotonics*, vol. 8, n° 1-2, p. 162-167, 2015.
- [237] C. McInnes, « Virtual screening strategies in drug discovery », *Curr. Opin. Chem. Biol.*, vol. 11, n° 5, p. 494-502, 2007.
- [238] V. Lounnas, T. Ritschel, J. Kelder, R. McGuire, R. P. Bywater, et N. Foloppe, « Current Progress in Structure-Based Rational Drug Design Marks a New Mindset in Drug Discovery », *Comput. Struct. Biotechnol. J.*, vol. 5, n° 6, p. 1-14, 2013.
- [239] R. Olivares-Amaya, C. Amador-Bedolla, J. Hachmann, S. Atahan-Evrenk, R. S. Sánchez-Carrera, L. Vogt, et A. Aspuru-Guzik, « Accelerated computational discovery of high-performance materials for organic photovoltaics by means of cheminformatics », *Energy Environ. Sci.*, vol. 4, n° 12, p. 4849, 2011.
- [240] N. Bulgakova, R. Stoian, A. Rosenfeld, I. Hertel, et E. Campbell, « Electronic transport and consequences for material removal in ultrafast pulsed laser ablation of materials », *Phys. Rev. B*, vol. 69, n° 5, p. 1-12, 2004.
- [241] L. Minai, A. Zeidan, D. Yeheskely-Hayon, S. Yudovich, I. Kviatkovsky, et D. Yelin, « Experimental Proof for the Role of Nonlinear Photoionization in Plasmonic Phototherapy », *Nano Lett.*, vol. 16, p. 4601-4607, 2016.
- [242] S. K. Sundaram et E. Mazur, « Inducing and probing non-thermal transitions in semiconductors using femtosecond laser pulses », *Nat. Mater.*, vol. 1, n° 4, p. 217-224, 2002.

ANNEXE A - FROM THERMO- TO PLASMA-MEDIATED ULTRAFAST LASER INDUCED PLASMONIC NANOBUBBLES: SUPPORTING INFORMATION

Cette annexe présente le Supporting Information de l'article retranscrit au chapitre 3⁴. Elle contient les détails de la modélisation utilisés pour analyser les résultats contenus dans l'article ainsi que les détails expérimentaux qui ont permis de déduire des ratios de bulles.

⁴ R. Lachaine, E. Boulais, M. Meunier, From Thermo- to Plasma-Mediated Ultrafast Laser Induced Plasmonic Nanobubbles, *ACS Photonics* **1**(4), 331-336, 2014.

From Thermo- to Plasma-Mediated Ultrafast Laser Induced Plasmonic Nanobubbles: Supporting Information

*Rémi Lachaine, Étienne Boulais[†], and Michel Meunier**

École Polytechnique de Montréal, Laser Processing and Plasmonics Laboratory, Engineering
Physics Department, Montréal, Québec, H3C 3A7, Canada

Corresponding Author

* michel.meunier@polymtl.ca

Present Addresses

[†] Massachusetts Institute of Technology, Department of Biological Engineering, 77
Massachusetts Avenue, Cambridge, MA, USA 02139

SUPPORTING NOTE A.1 : PRECISION ON THE MODELING

This section gives some precisions on the modeling that has been used to generate green and red curves of figure 5 in the main manuscript. The deposited energy is calculated using a mathematical model detailed in the Supporting Information of recent publications from our group [1,2]. This partial differential equation based method is used to calculate the plasma generation (temperature and density) around plasmonic nanoparticles (NPs) following an arbitrary incident laser pulse, along with the NP electron and lattice temperature from a two-temperature model, as well as the 3D distribution of the plasmonic field enhancement around the NP.

A.1.1 Electromagnetic interaction

Electromagnetic interaction between the laser and the nanostructure-water system is calculated using Maxwell's equations. Trivial algebraic manipulations along with the assumption of no uncompensated charges and slow variation of the material properties compared to the electric field oscillation allows to rewrite Maxwell's equations as an Helmholtz equation for the electric field :

$$\nabla^2 \mathbf{E} + k_0^2 (\epsilon' - j\epsilon'') \mathbf{E} = 0 \quad (1)$$

where ϵ' and ϵ'' are respectively the real and imaginary part of the permittivity, the later being linked to the conductivity through the well known relation $\sigma = \omega\epsilon''$, with ω the laser radial pulsation.

Gold optical properties are assumed constant throughout the process and are taken from [3]. Water optical properties are taken from [4]. Plasma generation inside the water medium will however affect the optical properties, its impact being modelled as a Drude permittivity.

$$\epsilon = \epsilon_\infty - \frac{ne^2}{\epsilon_0 m (\omega^2 + j\omega\gamma_c)} \quad (2)$$

where ϵ_∞ is the water permittivity, m is the electron mass and γ_c is the electron scattering time.

A.1.2 Plasma generation

Plasma dynamic in water is described by coupling a diffusion equation for both the plasma density (n_e) and the plasma kinetic energy (u) [5,6].

$$\frac{\partial n_e}{\partial t} + \nabla \cdot \mathbf{j}^n = S_{\text{photo}} + S_{\text{coll}} - S_{\text{rec}} \quad (3)$$

$$\frac{\partial u}{\partial t} + \nabla \cdot \mathbf{j}^q = \frac{1}{2} \text{Re}(\mathbf{J}^* \cdot \mathbf{E}) - Q_{\text{ei}} - Q_{\text{rad}} - \tilde{\Delta} S_{\text{coll}} \quad (4)$$

where $\mathbf{j}$ is the electronic current, S_{photo} is the Keldysh photoionization, S_{coll} is the collision ionization when highly energetic electrons collide with molecules and generate new free

electrons, S_{rec} is the recombination of carriers, Q_{ei} is the electron-ion energetic coupling, Q_{rad} is the energetic loss by radiation and $\tilde{\Delta}$ is the effective extraction potential.

The photoionization term, S_{photo} , is given by the Keldysh theory. It is used to calculate the multiphotonic generation of electron in water [7, 8]. S_{photo} is given by :

$$S_{\text{photo}} = \frac{2\omega}{9\pi} \left(\frac{\sqrt{1+\gamma^2} m_{\text{eq}} \omega}{\gamma \hbar} \right)^{3/2} \times Q \left(\gamma, \frac{\tilde{\Delta}}{\hbar\omega} \right) (\rho_0 - \rho_c) \quad (5)$$

$$\times \exp \left(-\pi \left\langle \frac{\tilde{\Delta}}{\hbar\omega} + 1 \right\rangle \frac{K \left(\frac{\gamma}{\sqrt{1+\gamma^2}} \right) - E \left(\frac{\gamma}{\sqrt{1+\gamma^2}} \right)}{E \left(\frac{1}{\sqrt{1+\gamma^2}} \right)} \right)$$

with

$$Q(\gamma, x) = \sqrt{\frac{\pi}{2K \left(\frac{1}{\sqrt{1+\gamma^2}} \right)}} \times \sum_{l=0}^{\infty} \varphi \left(\sqrt{\frac{\pi^2 (2\langle x+1 \rangle - 2x + l)}{2K \left(\frac{1}{\sqrt{1+\gamma^2}} \right) E \left(\frac{1}{\sqrt{1+\gamma^2}} \right)}} \right) \quad (6)$$

$$\times \exp \left(-\pi l \frac{K \left(\frac{\gamma}{\sqrt{1+\gamma^2}} \right) - E \left(\frac{\gamma}{\sqrt{1+\gamma^2}} \right)}{E \left(\frac{1}{\sqrt{1+\gamma^2}} \right)} \right)$$

where $\langle x \rangle$ represents the integer part of x whereas $E(x)$ and $K(x)$ are the first and second kind elliptic integrals given by :

$$K(x) = \int_0^1 \frac{d\theta}{\sqrt{1-\theta^2} \sqrt{1-\theta^2 x^2}} \quad (7)$$

$$E(x) = \int_0^1 \frac{\sqrt{1-\theta^2 x^2}}{\sqrt{1-\theta^2}} d\theta \quad (8)$$

$\varphi(x)$ is the Dawson probability integral given by :

$$\varphi(x) = \int_0^x \sqrt{y^2 - x^2} dy \quad (9)$$

Finally, the Keldysh parameter γ and the effective extraction potential $\tilde{\Delta}$ are given by :

$$\gamma = \frac{\omega}{e} \sqrt{\frac{m_{eq}\Delta}{|E|^2}} \quad (10)$$

$$\tilde{\Delta} = \frac{2}{\pi} \Delta \frac{\sqrt{1+\gamma^2}}{\gamma} E \left(\frac{1}{\sqrt{1+\gamma^2}} \right) \quad (11)$$

where Δ is the ionization potential (6.5eV for water) and m_{eq} is the exciton reduced mass, given by $m_e/2$.

All the parameters that have been used are consigned in Table A.1.

Table A.1. Plasma dynamics parameters

Parameter	Symbol	Value
Collision cross-section [9]	σ_a	$2 \times 10^{-19} \text{ m}^2$
Free electron mass	m_e	$9.109 \times 10^{-31} \text{ kg}$
Collision ionization cross-section [10]	σ_0	$8.87 \times 10^{-22} \text{ m}^2$
Electron velocity [11]	v_e	Calculated from the density of state $g(\varepsilon)$
Electron chemical potential [11]	μ	Calculated from the density of state $g(\varepsilon)$
Ionization potential [7]	Δ	6.5 eV
Plasmon frequency [12]	ω_p	$\sqrt{\frac{n_e e^2}{m_e \varepsilon_0}}$
Degree of ionization [13]	Z	1
Valence electron density [7]	ρ_0	$6.68 \times 10^{22} \text{ cm}^{-3}$
Neutral atom density	n_a	$\frac{1}{2}(\rho_0 - n_e)$
Plasma recombination time [7]	τ_e^ω	$2 \times 10^{-9} \text{ cm}^3 \text{ s}^{-1}$
Normalized kinetic energy [5]	β	$u/\tilde{\Delta}$
Collision ionization frequency [5]	ν_{ci}	$n_a \sigma_0 v_e \left((7.5\beta - 1) \sqrt{\beta} \pi e^{-1/\beta} (3.5\beta^2 - 3\beta - 1) \text{erfc}(1/\sqrt{\beta}) \right)$
Recombination rate [7,8]	S_{rec}	$\tau_e^\omega n_e^2$
Electromagnetic rate of work [14]	S_{EM}	$\frac{1}{2} \text{Re}(\mathbf{J}^* \cdot \mathbf{E})$
Collision ionization rate [5]	S_{coll}	$\nu_{ci} n_e$
Plasma collision frequency with ionized species [6,13]	ν_{ei}	$\min \left(\frac{\omega_p}{\sqrt{6}}, \frac{Ze^4 n_e \Lambda}{3\varepsilon_0^2 \sqrt{m_e} (2\pi T_e)^{3/2} F_{1/2}(1 + \exp(-\mu/(k_B T_e)))} \right)$
Fermi integral of order j [13]	F_j	$\frac{1}{\Gamma(j+1)} \int_0^\infty \frac{t^j dt}{1 + \exp((t - \mu)/(k_B T_e))}$

Coulomb logarithm [13]	Λ	$\frac{1}{2} \ln \left(1 + \left(\frac{b_{\max}}{b_{\min}} \right)^2 \right)$
Maximal impact factor [13]	$b_{\max}$	$\left(\frac{n_e e^2}{\epsilon_0 k_B \sqrt{T_e^2 + T_F^2}} + \frac{n_e e^2}{\epsilon_0 k_B T_m} \right)^{-\frac{1}{2}}$
Minimal impact factor [13]	$b_{\min}$	$\max \left(\frac{Z e^2}{4 \pi \epsilon_0 m_e v_e^2}, \frac{h}{2 m_e v_e} \right)$
Plasma collision frequency with neutral species [5]	ν_{en}	$n_a \sigma_a v_e$
Electron-ion energetic coupling [15]	Q_{ei}	$3 \frac{m_e}{m_i} n_e (v_{ei} + v_{en}) k_B (T_e - T_m)$
Energetic loss by plasma radiation [15]	Q_{rad}	$\frac{1}{4 \pi \epsilon_0} \frac{4 e^2 (k_B T_e)^2}{\sqrt{3} \hbar m_e c^3} n_e (v_{ei} + v_{en})$
Electron current [16]	j^n	$(-1/e) (L^{11} (\nabla \mu / e) + L^{12} (-\nabla T_e))$
Heat current [16]	j^q	$(-1/e) (L^{21} (\nabla \mu / e) + L^{22} (-\nabla T_e))$
Onsager coefficients [16]	L^{ij}	Expression from semiclassical theory [17]

A.1.3 Energy deposition

After solving the above coupled differential equations, the energy density deposition rate is evaluated using equations 12 to 15.

$$Q_{\text{deposited}} = Q_{\text{nano}} + Q_{\text{plasma}} + Q_{\text{dphoto}} \quad (12)$$

$$Q_{\text{nano}} = \frac{1}{2} \sigma_{\text{gold}} |\mathbf{E}|^2 \quad (13)$$

$$Q_{\text{plasma}} = \frac{1}{2} \sigma_{\text{plasma}}(T_e) |\mathbf{E}|^2 \quad (14)$$

$$Q_{\text{dphoto}} = d_{\text{photo}} \frac{\rho_0 - \rho}{\rho_0} \Delta \quad (15)$$

Q_{nano} is the optical power density absorbed in the NP, σ_{gold} is the gold conductivity, $\mathbf{E}$ is the electric field, Q_{plasma} is the optical power density absorbed by the plasma through conductive losses (bremsstrahlung process), $\sigma_{\text{plasma}}(T_e)$ is the plasma conductivity that depends on the

electronic temperature T_e as given by the Drude theory, Q_{dphoto} is the power density required to photoionize the water, d_{photo} is the photoionization rate, ρ_0 is the valence electron density ($6.68 \times 10^{22} \text{ cm}^{-3}$) and Δ is the water energy gap between the ground and the quasi-free excited state [7].

The plasma and photoionization power density is space and time integrated from 0 fs to 10 times the pulse duration to yield the total energy deposition U . Q_{nano} and Q_{dphoto} are integrated over a volume of $600 \times 600 \times 600 \text{ nm}^3$ that completely englobes the plasma produced during the irradiation. Q_{nano} is similarly integrated within the NP. This procedure is applied for a linear and circular polarization incident pulse, respectively yielding U_{lin} and U_{circ} .

SUPPORTING NOTE A.2 : PRECISION ON THE DEDUCTION OF THE EXPERIMENTAL RATIO OF BUBBLE DIAMETER

It is possible to deduce an approximate bubble diameter from the signal amplitude (A). This signal amplitude comes from the scattering losses due to the presence of the bubble. We used the coated Mie theory to calculate the theoretical extinction coefficient $C_{\text{ext}}^{\text{th}}$ of a 100 nm AuNP coated with a vapor layer (refractive index of 1) of different thicknesses at the probe wavelength (633 nm). The assumption that one bubble is created around each AuNPs is made. From the Beer-Lambert law (eq. 16), we deduce an experimental extinction coefficient $C_{\text{ext}}^{\text{exp}}$.

$$C_{\text{ext}}^{\text{exp}} = \frac{\ln(1 - A)}{CL} \left(\frac{r_{\text{probe}}^2}{r_{\text{pump}}^2} \right) \quad (16)$$

where C is the AuNPs concentration ($5.85 \times 10^9 \text{ AuNPs/ml}$), L is the focal depth ($168 \text{ }\mu\text{m}$), r_{probe} is the waist of the probe beam and r_{pump} is the waist of the pump beam (this waist ratio was set to 1 in all the experiments). The bubble diameter is then deduced by finding the bubble diameter matching $C_{\text{ext}}^{\text{th}}$ and $C_{\text{ext}}^{\text{exp}}$. The maximum bubble diameter is then deduced by finding the bubble diameter needed to match $C_{\text{ext}}^{\text{th}}$ and $C_{\text{ext}}^{\text{exp}}$.

SUPPORTING NOTE A.3 : PRECISION ON THE DEDUCTION OF THE THEORETICAL RATIO OF BUBBLE DIAMETER FROM THE PLASMA MODEL

The ratio R between the diameters of the bubbles produced for the two polarization cases is calculated using equation 17, considering a proportional relation between the volume and the energy as proposed in [17-18].

$$R = \frac{d_{lin}}{d_{cic}} = \sqrt[3]{\frac{V_{lin}}{V_{cic}}} = \sqrt[3]{\left(\frac{U_{lin}}{U_{cic}}\right)^n} \quad (17)$$

d_{lin} and d_{cic} are the diameter of the bubble generated with linear and circular light polarization respectively, V_{lin} and V_{cic} are the volumes of the bubble generated with linear and circular light polarization respectively, E_{lin} and E_{cic} are the energy deposited in the water from respectively linear and circular polarization irradiation and α is the proportionality coefficient between the bubble diameter and the deposited energy.

The experimental Gaussian energy distributions for both the pump and probe laser beams are taken in consideration to calculate the average theoretical ratios. The experimental signal obtained from a pump beam at a particular *average* fluence F_p is indeed composed of a Gaussian distribution of *local* fluence (covering the range $[0-2F_p]$), which must be taken into consideration when comparing simulated results with experimental data. Ratios (R_i) for 50, 100, 150, 180, 250 and 300 mJ/cm² were simulated and are shown in figure 1. Those R_i must be properly averaged to be compared with experimental results.

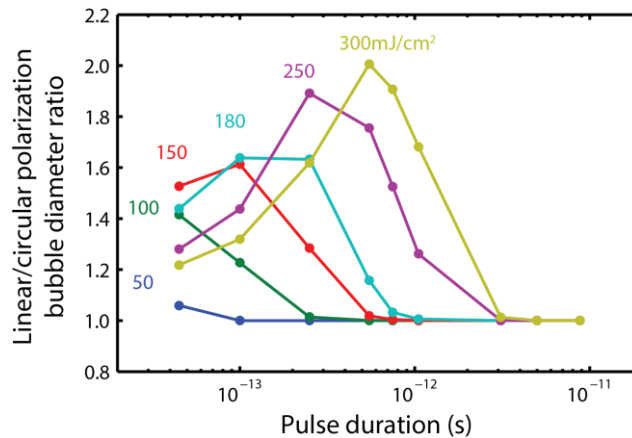


Figure A.1. Simulated ratios of the diameter of the bubbles ($\alpha=1$) produced from linear over circular polarization for different fluences.

For a particular pump and probe beam, the contribution from the probe signal corresponding to each *local* pump fluence to the total probe signal is proportional to the fraction of the probe beam fluence that actually probes the region of the focal volume that is affected by this *local* pump fluence. From the known pump and probe beam distribution, the weighted ratio R_{avg} can be written (eq. 18 and eq.19) :

$$R_{avg} = \sum_i W_i R_i \quad (18)$$

$$W_i = \frac{\iiint_{F_i^{pump} < F^{pump} < F_{i+1}^{pump}} F^{probe}(r, z) dV}{\iiint_{0 < F^{pump} < \infty} F^{probe}(r, z) dV} \quad (19)$$

where W_i are the weighs of each R_i ratios, $F^{probe}(r, z)$ and F^{pump} are the spatial distributions of the probe and pump fluence respectively (Gaussian profiles). To calculate the contribution from the ratio R_i corresponding to the local fluence F_i^{pump} to the average ratio R_{avg} , F^{probe} is thus integrated in a volume where the pump laser *local* fluence F^{pump} is between a value i (for example, 100 mJ/cm²) and the next value $i+1$ (for example, 150mJ/cm²).

REFERENCES

- [1] Boulais, E.; Lachaine, R.; Meunier, M. Plasma mediated off-resonance plasmonic enhanced ultrafast laser-induced nanocavitation. *Nano Lett.* **2012**, 12, 4763-4769.
- [2] Boulais, E.; Lachaine, R.; Meunier, M. Plasma-Mediated Nanocavitation and Photothermal Effects in Ultrafast Laser Irradiation of Gold Nanorods in Water. *J. Phys. Chem. C* **2013**, 117, 9386-9396.
- [3] Johnson, P.; Christy, R. Optical constants of the noble metals. *Phys. Rev. B: Solid State* **1972**, 6, 4370-4379.

- [4] The International Association for the Properties of Water and Steam, Release on the Refractive Index of Ordinary Substance as a Function of Wavelength, Temperature and Pressure, *Erlangen, Germany*, **1997**.
- [5] Hallo, L.; Bourgeade, A.; Tikhonchuk, V.; Mezel, C.; Breil, J. Model and numerical simulations of the propagation and absorption of a short laser pulse in a transparent dielectric material: Blast-wave launch and cavity formation. *Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.* **2007**, *76*, 101-113.
- [6] Andreev, N.; Veisman, M.; Efremov, V.; Fortov, V. The generation of a dense hot plasma by intense subpicosecond laser pulses. *High Temp.* **2003**, *41*, 594-608.
- [7] Vogel, A.; Noack, G.; Huttman, G.; Paltauf, G. Mechanisms of femtosecond laser nanosurgery of cells and tissues. *Appl. Phys. B: Lasers Opt.* **2005**, *81*, 1015-1047.
- [8] Keldysh, L. Ionization in the field of a strong electromagnetic wave. *Zhurnal Eksperimentalnoi i Teoreticheskoi Fiziki* **1965**, *47*, 1945-1957.
- [9] Date, H.; Sutherland, K.; Hasegawa, H.; Shimozuma, M. Ionization and excitation collision processes of electrons in liquid water. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sect. B* **2007**, *265*, 515-520.
- [10] Arnold, C.; Heisterkamp, A.; Ertmer, W.; Lubatschowski, H. Numerical modeling of nonlinear plasma formation in high-NA micromachining of transparent materials and biological cells using ultrashort laser pulses. *Proc. SPIE* **2008**, *6881*, 688104.
- [11] Ashcroft, N.; Mermin, N. *Solid State Physics*, **1976**, Harcourt College Publishers: Fort Worth, Chapter 2.
- [12] Bellan, P. *Fundamentals of plasma physics*; **2006**, Cambridge University Press: Cambridge, Chapter 4.
- [13] Lee, Y.; More, R. An electron conductivity model for dense plasmas. *Phys. Fluids* **1984**, *27*, 1273-1286.
- [14] Jackson, J. *Classical Electrodynamics*, 3rd ed., **1998**, Wiley: New York, Chapter 6.

- [15] Veysman, M.; Cros, B.; Andreev, N.; Maynard, G. Theory and simulation of short intense laser pulse propagation in capillary tubes with wall ablation. *Phys. Plasmas*, **2006**, *13*, 53114.
- [16] Ashcroft, N.; Mermin, N. *Solid state physics*, **1976**, Harcourt College Publishers: Fort Worth, Chapter 13.
- [17] Pustovalov, V. K.; Smetannikov, A. S.; Zharov, V. P. Photothermal and accompanied phenomena of selective nanophotothermolysis with gold nanoparticles and laser pulses. *Laser Phys. Lett.* **2008**, *5*, 775-792.
- [18] Siems, A.; Weber, S.; Boneberg, J.; Plech, A. Thermodynamics of nanosecond nanobubble formation at laser-excited metal nanoparticles. *New J. Phys.* **2011**, *13*, 043018-1-0

**ANNEXE B - COMPUTATIONAL DESIGN OF DURABLE SPHERICAL
NANOPARTICLES WITH OPTIMAL MATERIAL, SHAPE AND SIZE
FOR ULTRAFAST PLASMON-ENHANCED NANOCAVITATION:
SUPPORTING INFORMATION**

Cette annexe présente le Supporting Information de l'article retranscrit au chapitre 4⁵. Elle contient les dérivations des règles de design élaborées dans l'article, ainsi que les informations sur la fonction MATLAB qui a été développée.

⁵ R. Lachaine, E. Boulais, D. Rioux, C. Boutopoulos, M. Meunier, Computational design of durable spherical nanoparticles with optimal material, shape and size for ultrafast plasmon-enhanced nanocavitation, *ACS Photonics*, Article ASAP, 2016.

Computational design of durable spherical nanoparticles with optimal material, shape and size for ultrafast plasmon-enhanced nanocavitation: Supporting Information

*Rémi Lachaine¹, Étienne Boulais^{1,2}, David Rioux¹, Christos Boutopoulos^{1,3}, and Michel
Meunier^{1*}*

¹Polytechnique Montréal, Laser Processing and Plasmonics Laboratory, Department of
Engineering Physics, Montréal, Québec, H3C 3A7, Canada

²Université de Montréal, Laboratory of Biosensors and Nanomachines, Department of Chemistry,
Montréal, Québec, H3C 3A7, Canada

³SUPA, School of Physics and Astronomy, University of St. Andrews, North Haugh, St.
Andrews, KY16 9SS, UK

Corresponding Author

* michel.meunier@polymtl.ca

SUPPORTING NOTE B.1: DERIVATION OF THE MATERIAL INDEPENDENCE OF THE MAXIMAL NEAR-FIELD IN THE LONG-WAVELENGTH LIMIT

In the dipolar approximation, the incident field in the particle induces an oscillating dipole $\mathbf{p}$.

$$\mathbf{p} = \alpha \mathbf{E}_0 e^{i\omega t}$$

The polarizability is given by:

$$\alpha = \frac{\alpha_0}{1 - \frac{ik^3 \alpha_0}{6\pi \varepsilon_0 \varepsilon_m}}$$

$$\alpha_0 = 4\pi \varepsilon_0 \varepsilon_m R^3 g(\varepsilon_r)$$

$$g(\varepsilon_r) = \frac{\varepsilon_r - \varepsilon_m}{\varepsilon_r + 2\varepsilon_m}$$

where ε_r is the metal relative permittivity and ε_m is the medium relative permittivity. The total field at the pole of the particle is given by the scattered field emitted by the oscillating dipole and the incident field. This field is parallel to the incident field.

$$E(R, t) = \frac{1}{4\pi \varepsilon_0 \varepsilon_m} \left(2p \left(\frac{1}{R^3} - \frac{ik}{R^2} \right) e^{ikR} \right) + E_0 e^{i\omega t}$$

$$E(R, t) = E_0 e^{i\omega t} \frac{2g(\varepsilon_r)}{1 - ig(\varepsilon_r) \frac{2k^3 R^3}{3}} (1 - ikR) e^{ikR} + E_0 e^{i\omega t}$$

The squared norm of this field is given by:

$$\begin{aligned} |E(R)|^2 = & |E_0|^2 + |E_0|^2 \frac{4|g(\varepsilon_r)|^2}{1 + |g(\varepsilon_r)|^2 \frac{4k^6 R^6}{9}} (1 + k^2 R^2) \\ & + 2|E_0|^2 \operatorname{Re} \left[\frac{2g(\varepsilon_r)}{1 - ig(\varepsilon_r) \frac{2k^3 R^3}{3}} (1 - ikR) e^{ikR} \right] \end{aligned}$$

$$|E(R)|^2 = |E_0|^2 \left(1 + \frac{4|g(\varepsilon_r)|^2}{1 + |g(\varepsilon_r)|^2 \frac{4k^6 R^6}{9}} (1 + k^2 R^2) + 4Re \left[\frac{g(\varepsilon_r)}{1 - ig(\varepsilon_r) \frac{2k^3 R^3}{3}} (1 - ikR) e^{ikR} \right] \right)$$

Far from resonance, $g(\varepsilon) \approx 1$, since the real part of the permittivity of metals is much greater than the permittivity of water for all metals. Thus, we get:

$$|E(R)|^2 = |E_0|^2 \left(1 + \frac{4}{1 + \frac{4k^6 R^6}{9}} (1 + k^2 R^2) + 4Re \left[\frac{1}{1 - i \frac{2k^3 R^3}{3}} (1 - ikR) e^{ikR} \right] \right)$$

We can already observe that this field is approximately independent on the material.

$$|E(R)|^2 = |E_0|^2 \left(1 + \frac{4}{1 + \frac{4k^6 R^6}{9}} (1 + k^2 R^2) + 4 \left[\frac{1}{1 + \frac{4k^6 R^6}{9}} \left\{ \left(1 + \frac{2k^4 R^4}{3} \right) \cos(kR) + \left(kR - \frac{2}{3} k^3 R^3 \right) \sin(kR) \right\} \right] \right)$$

Using $x = kR$

$$|E(R)|^2 = |E_0|^2 \left(1 + \frac{4}{1 + \frac{4x^6}{9}} (1 + x^2) + 4 \left[\frac{1}{1 + \frac{4x^6}{9}} \left\{ \left(1 + \frac{2x^4}{3} \right) \cos(x) + \left(x - \frac{2}{3} x^3 \right) \sin(x) \right\} \right] \right)$$

$$|E(R)|^2 = |E_0|^2 \left(1 + 4 \frac{(1 + x^2) + \left\{ \left(1 + \frac{2x^4}{3} \right) \cos(x) + \left(x - \frac{2}{3} x^3 \right) \sin(x) \right\}}{1 + \frac{4x^6}{9}} \right)$$

Graphically, the maximum of this function occurs for:

$$kR \approx 0.76$$

$$D = 0.76 \frac{\lambda}{\pi n}$$

SUPPORTING NOTE B.2: DESIGN GUIDELINE FOR THE INNER CORE RADIUS OF NANOSHELLS

In the case of nanoshells, the inner core radius (r_1) can be roughly determined using a relatively simple guideline based on their extinction spectrum when the irradiation wavelength is in the NIR. For each wavelength, the outer diameter of the nanoshell ($r_2 = D/2$) have been set using the guideline $D = 0.76\lambda/\pi n$ (Supporting Note B.1). Then, for this fixed r_2 , the extinction spectrum corresponding to each r_1 has been calculated using Mie theory (Supporting Note B.3). The spectral distance between the irradiation wavelength and the extinction peak has been defined as $\Delta\lambda$ (Figure 4.5b). The half width half maximum of this peak has been defined as σ (Figure 4.5b). Then, r_1 have been adjusted to yield $\Delta\lambda = K\sigma$, where K is a fitting constant which was varied between 0.6 and 1.0. As shown in Figure B.6, $K = 0.87$ was found to minimize the residual sum of squares between the value of r_1 deduced this way and the value of r_1 deduced from the complete computational design for CuNS, AuNS and AgNS and each wavelength in the NIR (700 – 1000 nm).

SUPPORTING NOTE B.3: NFMIECOATED MATLAB FUNCTION FOR CALCULATING THE OPTICAL PROPERTIES OF SPHERICAL MULTISHELL NANOSTRUCTURES

The MATLAB function “NFMieCoated” uses Mie theory to calculate the extinction, scattering and absorption spectra, the field distribution or the scattered field around a spherical multishell nanostructure under plane wave excitation. This function uses the equations of Mie theory presented in Appendix H of "Principles of Surface Enhanced Raman Scattering" by LeRu and Etchegoin [1]. It can be found in the supplementary files under the name “NFMieCoated.txt” which can be easily converted into a Matlab function.

How to call the function

When using method 1:

```
[ abs, sca, ext ] = NFMieCoated( diameter, nindex, lambda, method );
```

When using methods 2, 3 or 4:

```
[ ETot ] = NFMieCoated( diameter, nindex, lambda, method );
```

Inputs

diameter: diameter of the different shells of the particle, in nm (enter as a vector [*d1*, *d2*, *d3*, etc.])

nindex: complex refractive indexes ($n + ik$) of the core and the different shells of the particle, (enter as a matrix [*n1*, *n2*, *n3*, etc., *nmedium*] where *n1*, *n2*, etc. are column vectors with the same number of elements as *lambda* and *nmedium* contains the wavelength-dependent refractive index of the medium) (*nindex* must have one more column than the number of elements of *diameter*)

lambda: wavelength, in nm (if *lambda* has more than one element, it must be a column vector)

method: 1 for the calculation of the absorption, scattering and extinction cross sections, 2 for the norm of E-field on a xz plane and 3 for the norm of E-field on a thin shell around the particle

Outputs

abs, *sca* and *ext*: vectors containing the values of the absorption, scattering and extinction cross sections (in nm²) of the nanoparticle respectively. The sizes of *abs*, *sca* and *ext* are the same as the size of *lambda*.

ETot: matrix containing the magnitude of the complex electric field inside and/or outside of the nanoparticle.

Details on the methods

Method 1 computes the spectra of the absorption, scattering and extinction cross sections. Calling example for method 1:

```
[ abs, sca, ext ] = NFMieCoated( 60, [ 0.15 + 1i*3.5, 1.33 ], 800, 1 );
```

Methods 2 and 3 compute the magnitude of the complex field on a xz plane at $y=0$ and at the surface of the particle respectively. In both cases, *lambda* must be a scalar.

Calling example for methods 2 or 3:

```
[ ETot ] = NFMieCoated( 60, [ 0.15 + 1i*3.5, 1.33 ], 800, 2 );
```

Method 4 computes the magnitude of the complex field in the far field (as a function of theta and phi). The dependence on r is not included, so the field should be normalized because the absolute magnitude is not meaningful here.

Calling example for method 4:

```
[ EscaTot ] = NFMieCoated( 60, [ 0.15 + 1i*3.5, 1.33 ], 800, 4 );
```

ALUMINIUM NANOSHELLS

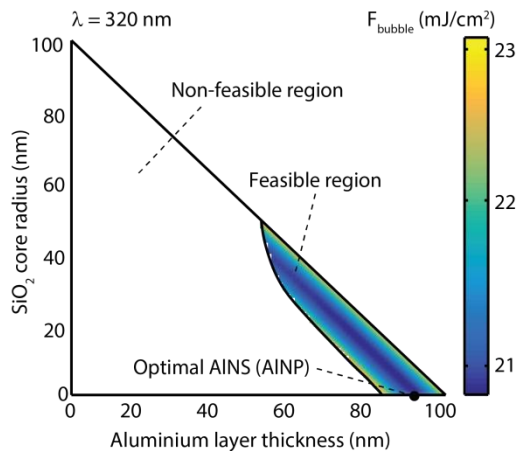


Figure B.1. Aluminium nanoshell. Non-feasible, feasible and optimal AINS at $\lambda = 320$ nm.

Optimal AINS is an AINP (core radius equal to zero), but sub-optimal AINS are possible.

GOLD-SILVER ALLOY AND TITANIUM NITRIDE NANOSHELLS

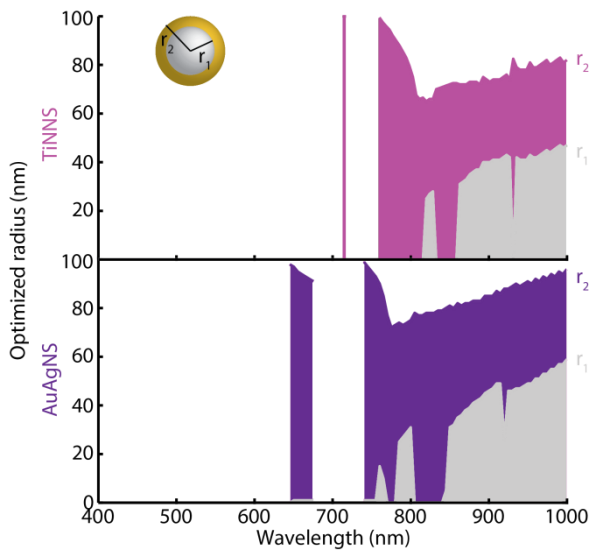


Figure B.2. Gold-silver alloy and titanium nitride nanoshell sizes. Optimal NS inner core radius (in grey) and total outer radius (in color) for TiNNS and AuAgNS. Blank regions indicate that no design leading to cavitation without damage exists.

COATING SILVER NANOSHELL WITH A THIN GOLD LAYER

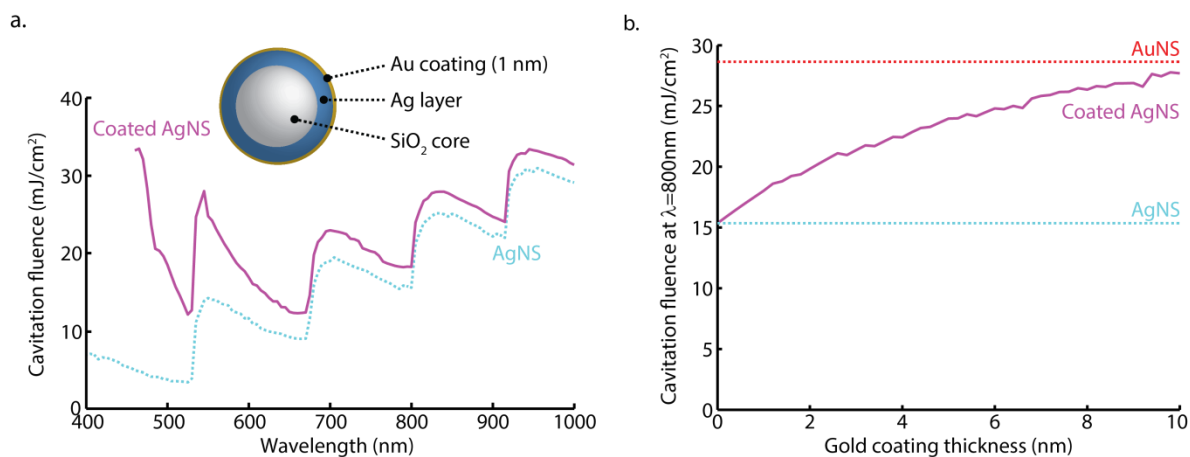


Figure B.3. Coating AgNS with gold. (a) Impact of adding a gold 1 nm coating to optimal AgNS on the cavitation fluence threshold for each wavelength. (b) Impact of the gold coating thickness on the cavitation fluence threshold at $\lambda = 800$ nm. AgNS without any coating and AuNS thresholds are shown as references.

REFRACTIVE INDEX OF METAL

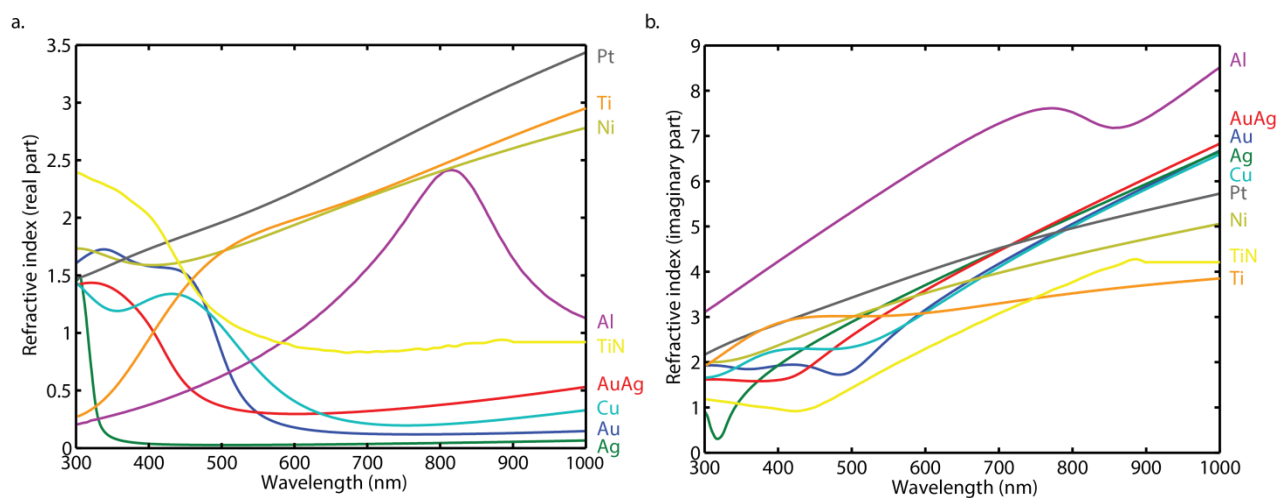


Figure B.4. Refractive index of metals. (a) Real part of the refractive index for Pt [2], Ti [2], Ni [2], Al [3], TiN [4], AuAg (50-50 alloy) [5], Cu [2], Au [5] and Ag [5]. (b) Imaginary part of the refractive index for Pt [2], Ti [2], Ni [2], Al [3], TiN [4], AuAg (50-50 alloy) [5], Cu [2], Au [5] and Ag [5].

SPECIFIC HEAT AND MELTING TEMPERATURE OF METALS

	Au	Ag	AuAg	Cu	Al	Ni	Pt	TiN	Ti
c_p (J/kgK)	129	233	181	385	897	444	130	60	523
T_{melt} (K)	1337	1234	1286	1357	933	1728	2041	3200	1941

Figure B.5. Specific heat (c_p) [6-7] and melting temperature (T_{melt}) [7-8] of metals.

DESIGN GUIDELINE FOR THE INNER CORE RADIUS OF NANOSHELLS

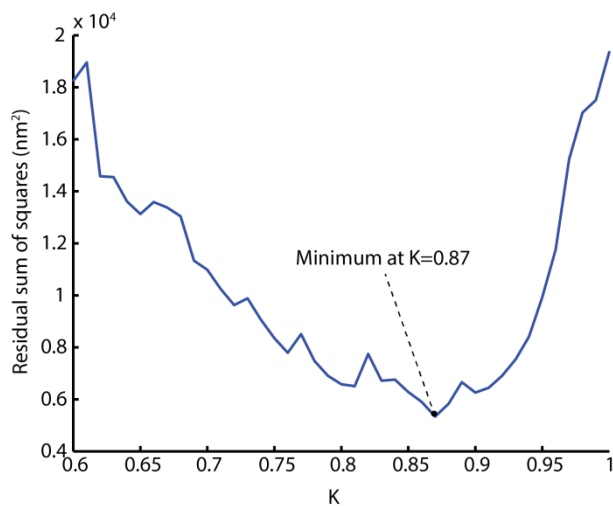


Figure B.6. Minimization of the residual sum of squares between the guideline of r_1 and the r_1 deduced from the complete computational design for CuNS, AuNS and AgNS and each wavelength in the NIR.

REFERENCES

- [1] Le Ru, E. C.; Etchegoin, P. G. Principles of Surface Enhanced Raman Scattering and Related Plasmonic Effects; Elsevier: Amsterdam, 2009.
- [2] Rakic, A. D.; Djurisic, A. B.; Elazar, J. M.; Majewski, M. L. Optical Properties of Metallic Films for Vertical-Cavity Optoelectronic Devices. *Appl. Opt.* 1998, 37 (22), 5271–5283.
- [3] McPeak, K. M.; Jayanti, S. V.; Kress, S. J. P.; Meyer, S.; Iotti, S.; Rossinelli, A.; Norris, D. J. Plasmonic Films Can Easily Be Better: Rules and Recipes. *ACS Photonics* 2015, 2 (3), 326–333.
- [4] Ni, X.; Liu, Z.; Kildishev, A. V. PhotonicsDB: Optical Constants. Unpublished 2010, 10254.
- [5] Rioux, D.; Vallières, S.; Besner, S.; Munoz, P.; Mazur, E.; Meunier, M. An Analytic Model for the Dielectric Function of Au, Ag, and Their Alloys. *Adv. Opt. Mater.* 2014, 2 (2), 176–182.
- [6] Tipler, P. A.; Mosca, G. Physics for Scientists and Engineers; Macmillan, 2007.
- [7] Chase, MW, Jr., E. Tables, NIST-JANAF Thermochemical. *J. Phys. Chem. Ref. Data* 1998, 1952.
- [8] Holman, S. W.; Lawrence, R. R.; Barr, L. Melting Points of Aluminum, Silver, Gold, Copper, and Platinum. *Proc. Am. Acad. Arts Sci.* 1895, 31, 218–233.

ANNEXE C - RATIONAL DESIGN OF PLASMONIC NANOPARTICLES FOR ENHANCED CAVITATION AND CELL PERFORATION: SUPPORTING INFORMATION

Cette annexe présente le Supporting Information de l'article retranscrit au chapitre 5⁶. Elle contient les détails de la méthode de conception ainsi que les méthodes expérimentales utilisées dans cet article.

⁶ R. Lachaine, C. Boutopoulos, P.-Y. Lajoie, E. Boulais, M. Meunier, Rational design of plasmonic nanoparticles for enhanced cavitation and cell perforation, *Nano Letters* **16**(5), 3187-3194, 2016.

Rational design of plasmonic nanoparticles for enhanced cavitation and cell perforation: Supporting Information

Rémi Lachaine¹, Christos Boutopoulos^{1,2}, Pierre-Yves Lajoie¹, Étienne Boulais^{1,3} and Michel Meunier^{1}*

¹ École Polytechnique de Montréal, Laser Processing and Plasmonics Laboratory, Engineering Physics Department, Montréal, Québec, H3C 3A7, Canada

² University of St. Andrews, School of Physics and Astronomy, SUPA, North Haugh, St. Andrews, KY16 9SS, UK

³ Université de Montréal, Department of Chemistry, Montréal, Québec, H3C 3J7, Canada

Corresponding Author

* michel.meunier@polymtl.ca

SUPPORTING NOTE C.1: DETAILS ON PLASMA MODELING

We adapted a model previously published by Vogel et al. [1] for the estimation of laser-induced bubbles in water. Plasma density (n_e) dynamic in water is described by [1-2]:

$$\frac{\partial n_e}{\partial t} = S_{\text{photo}} + S_{\text{coll}}n_e - S_{\text{rec}}n_e^2 - S_{\text{diff}}n_e \quad (1)$$

where S_{photo} is the photoionization rate, S_{coll} is the collision ionization rate, S_{rec} is the rate of recombination of carriers, and S_{diff} is the rate of diffusion of carriers.

The photoionization rate, S_{photo} , is given by Keldysh theory, which calculates the strong-field ionization of water molecules, covering the two limiting cases of multiphoton ionization and tunneling ionization [3]. S_{photo} is given by:

$$S_{\text{photo}} = \frac{2\omega}{9\pi} \left(\frac{\sqrt{1+\gamma^2} m_{\text{eq}} \omega}{\gamma \hbar} \right)^{3/2} \times Q \left(\gamma, \frac{\tilde{\Delta}}{\hbar\omega} \right) \quad (2)$$

$$\times \exp \left(-\pi \left\langle \frac{\tilde{\Delta}}{\hbar\omega} + 1 \right\rangle \frac{K \left(\frac{\gamma}{\sqrt{1+\gamma^2}} \right) - E \left(\frac{\gamma}{\sqrt{1+\gamma^2}} \right)}{E \left(\frac{1}{\sqrt{1+\gamma^2}} \right)} \right)$$

with

$$Q(\gamma, x) = \sqrt{\frac{\pi}{2K \left(\frac{1}{\sqrt{1+\gamma^2}} \right)}} \times \sum_{l=0}^{\infty} \varphi \left(\sqrt{\frac{\pi^2 (2\langle x+1 \rangle - 2x + l)}{2K \left(\frac{1}{\sqrt{1+\gamma^2}} \right) E \left(\frac{1}{\sqrt{1+\gamma^2}} \right)}} \right) \quad (3)$$

$$\times \exp \left(-\pi l \frac{K \left(\frac{\gamma}{\sqrt{1+\gamma^2}} \right) - E \left(\frac{\gamma}{\sqrt{1+\gamma^2}} \right)}{E \left(\frac{1}{\sqrt{1+\gamma^2}} \right)} \right)$$

where $\langle x \rangle$ represents the integer part of x whereas $E(x)$ and $K(x)$ are complete elliptic integrals of the first and second kind given by:

$$K(x) = \int_0^1 \frac{d\theta}{\sqrt{1-\theta^2} \sqrt{1-\theta^2 x^2}} \quad (4)$$

$$E(x) = \int_0^1 \frac{\sqrt{1-\theta^2 x^2}}{\sqrt{1-\theta^2}} d\theta \quad (5)$$

where $\varphi(x)$ is the Dawson probability integral given by:

$$\varphi(x) = \int_0^x e^{y^2 - x^2} dy \quad (6)$$

Finally, the Keldysh parameter γ and the effective ionization potential $\tilde{\Delta}$ are given by:

$$\gamma = \frac{\omega}{e} \sqrt{\frac{m_{eq}\Delta}{|\mathbf{E}|^2}} \quad (7)$$

$$\tilde{\Delta} = \frac{2}{\pi} \Delta \frac{\sqrt{1+\gamma^2}}{\gamma} E \left(\frac{1}{\sqrt{1+\gamma^2}} \right) \quad (8)$$

where Δ is the ionization potential (6.5eV for water [1]) and m_{eq} is the exciton reduced mass, given by $1/m_{eq} = 1/m_e + 1/m_h$ where m_e and m_h are the effective mass of the quasi-free electron in the conduction band and the hole in the valence band, respectively. In this work, we assume that $m_e = m_h$, so that the exciton reduced mass m_{eq} is equivalent to $m_e/2$.

The collision rate, S_{coll} , is given by [1]:

$$S_{coll} = \begin{cases} \frac{\eta}{1 + \eta \cdot \tau_{ion}}, & \text{for } n_e V \geq 0.5 \\ 0, & \text{for } n_e V < 0.5 \end{cases} \quad (9)$$

where τ_{ion} is:

$$\tau_{ion} = \tau \cdot n \quad (10)$$

and η is:

$$\eta = \frac{1}{\omega^2 \tau^2 + 1} \left(\frac{e^2 \tau I}{c n_0 \epsilon_0 m_e [3/2] \tilde{\Delta}} + \frac{m_e \omega^2 \tau}{M} \right) \quad (11)$$

where V is the volume in which electrons are excited, τ is the time between collisions, n is the number of photon required by the electrons to gain sufficient energy for cascade ionization (here, $[3/2]\tilde{\Delta}$), c the speed of light in vacuum, n_0 the refractive index, ω the light frequency, I the light intensity and M the mass of a water molecule. We estimated the volume V from the extension of the near-field around a typical 100 nm nanoparticle. This extension was estimated to be 25 nm. We thus defined the volume V to be a layer of 25 nm around a 100 nm nanoparticle.

The diffusion rate S_{diff} is given by [1]:

$$S_{diff} = \frac{\tau E_{AV}}{3m_{eq}\Lambda^2} \quad (12)$$

where E_{AV} is the average kinetic energy of the free electrons, which is equal to $(5/4)\tilde{\Delta}$ and λ is the characteristic diffusion length, which we have here estimated as the 25 nm extension of the near-field around a typical 100 nm nanoparticle.

All the parameters that have been used are consigned in Table C.1.

Table C.1. Plasma dynamics parameters

Parameter	Symbol	Value
Free electron mass	m_e	9.109×10^{-31} kg
Plasma volume	V	$1,25 \times 10^6$ nm ³
Characteristic diffusion length	λ	25 nm
Ionization potential [1]	Δ	6.5 eV
Valence electron density [1,4]	ρ_0	6.68×10^{22} cm ⁻³
Recombination rate [1,3,5]	S_{rec}	2×10^{-15} cm ³ /s
Time between collisions [1,6]	τ	1.7 fs

Using this model, it was estimated that, under such conditions, the laser fluence required to reach optical breakdown ($n_e = 10^{21}$ cm⁻³) in water is 1105 mJ/cm² when the laser pulse width is 70 fs. We divided this threshold by the square of the near-field enhancement for each gold nanoshell (AuNS) morphology, providing an estimation of the cavitation threshold for each morphology.

SUPPORTING NOTE C.2: ABSORPTION MODELING DETAILS

As an approximation, we supposed that all the energy absorbed by the particles contributed to heat the gold without any diffusion to the medium. This approximation is justified for femtosecond pulses, because the heat diffusion time is ~ 100 ps, which is order of magnitudes larger than the pulse duration and electron-phonon coupling time [7]. The linear absorption α needed to reach the melting temperature is:

$$\alpha = \frac{\rho}{F} \int_{T_{\text{room}}}^{T_{\text{melt}}} c_v(T) dT \quad (13)$$

where F is the irradiating fluence (in J/m²), ρ is the gold density (19.3 g/cm³), T_{room} is the room temperature (293 K), T_{melt} is the gold melting temperature and $c_v(T)$ is the heat capacity [8]:

$$c_v(T) = 109.579 + 0.128T - 3.4 \times 10^{-4}T^2 + 5.24 \times 10^{-7}T^3 - 3.93 \times 10^{-10}T^4 + 1.17 \times 10^{-13}T^5 \quad (14)$$

Because of their small radius of curvature, nanoparticles melting temperature can be lower than the bulk melting temperature. Correction on T_{melt} for nanoparticles have thus been applied [9]:

$$T_{\text{melt}} = T_{\text{melt}}^{\text{bulk}} \left(1 - \frac{4\sigma_{\text{sl}}}{H_f \rho d} \right) \quad (15)$$

where the bulk melting temperature [10] is $T_{\text{melt}}^{\text{bulk}} = 1337$ K, the solid–liquid interfacial energy [11] is $\sigma_{\text{sl}} = 0.187$ J/m², the heat of fusion [12] is $H_f = 64$ kJ/kg and d is the nanoparticle diameter.

SUPPORTING NOTE C.3: RANDOMLY SELECTED PARTICLES

The cavitation threshold for the randomly selected AuNS is the average cavitation threshold for AuNS with diameters below 200 nm, and for which the cavitation threshold is below the damage threshold. In figure 2d, this corresponds to AuNS that belong to the colored area.

SUPPORTING NOTE C.4: IRRADIATION AND DETECTION SETUPS

An ultrafast pump laser beam (Ti:Sapphire, 800 nm, 70 fs, 10 Hz, Spitfire, Spectra-Physics) was co-aligned with two probe laser beams (**Figure S1a**). The first probe laser (He:Ne 633 nm, 2 mW, continuous-wave, Thorlabs) pass through the AuNS sample and is then spatially filtered by a 10 μm pinhole. The signal scattered from the bubbles is finally measured using a 1-GHz photodiode (**Figure C.1c**). Knowing the particle concentration, it is possible to relate the signal amplitude to the bubble size [13].

The second probe laser (Nd:YAG, 532 nm, 6 ns, 10 Hz, Brilliant b, Quantel) excited a fluorescent rhodamine dye to yield a broad light emission pulse that was used to take time-resolved shadowgraphic images of the bubbles. The nanobubbles cannot be studied by conventional high speed cameras due to their extremely short life time (<150 ns). Therefore, we used a time-resolved imaging shadowgraphic setup to perform the nanobubble study. The setup is based on the shadowgraph optical method, where uniform illumination of relatively transparent medium enables to capture light scattering perturbations as shadows. In a typical shadowgraphic

picture the nanobubble (perturbation) is represented by the dark gray shadow surrounded by uniform bright background (relatively transparent liquid). Since fast imaging is required for capturing nanobubbles dynamics, we implemented a time-resolved shadowgraphic approach. The Brownian motion of the nanoparticles enables single nanoparticle tracking and single nanoparticle time-resolved shadowgraphic imaging [14]. The delay between the pump beam and the shadowgraphic beam was adjusted by 10 ns steps using a HP 81101A pulse generator with a jitter of 1ns.

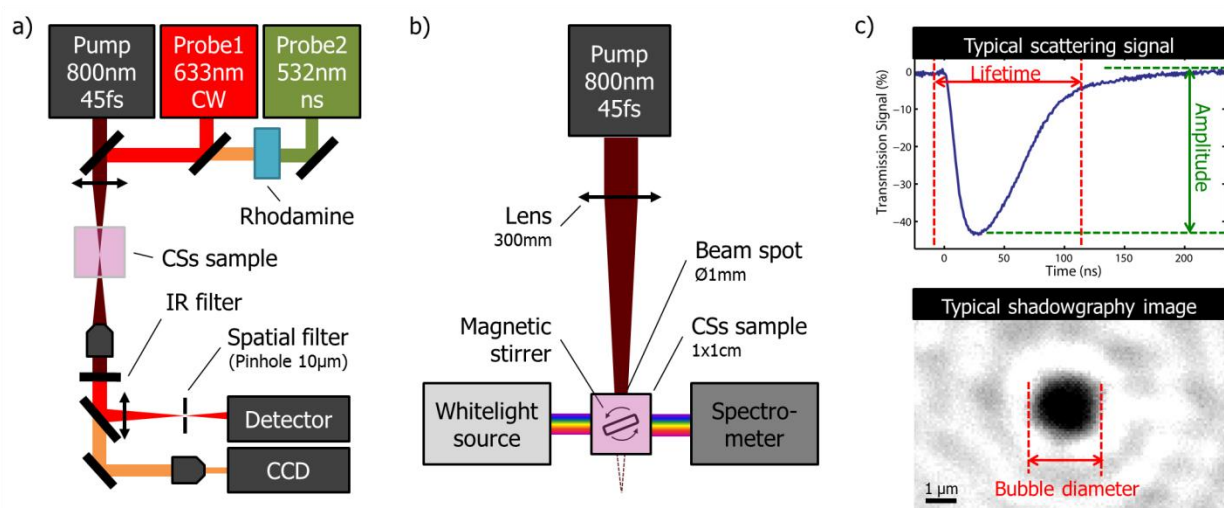


Figure C.1. Irradiation setups. (a) Bubble detection setup. Three beams are co-aligned into the nanoparticles sample. The scattering probe is spatially filtered before detection. The shadowgraphy probe excites a rhodamine dye to provide a pulse suitable for imaging. (b) Damaging irradiation setup. The nanoparticles sample is stirred with a magnetic stirrer. The spectrum is acquired perpendicularly during the irradiation. (c) Typical scattering and shadowgraphy signals from typical bubbles. Lifetime and signal amplitude are used to determine the bubble size from its scattering signal. Bubble diameter can be directly measured onto the shadowgraphy image.

SUPPORTING NOTE C.5: FLUENCE DEFINITIONS

In this work, the local (peak) fluence irradiating each AuNS was considered rather than the average fluence within the whole pump gaussian beam. For a gaussian spot, the average fluence is defined as the ratio of the total beam energy on the laser spot size (measured at $1/e^2$). Using

this definition, the peak fluence, at the center of the gaussian spot is equal to twice the average fluence. Using the local fluence instead of the average fluence was necessary to compare adequately our experimental results with simulation data.

BUBBLE AND DAMAGE THRESHOLDS FOR 150 NM NANOPARTICLES

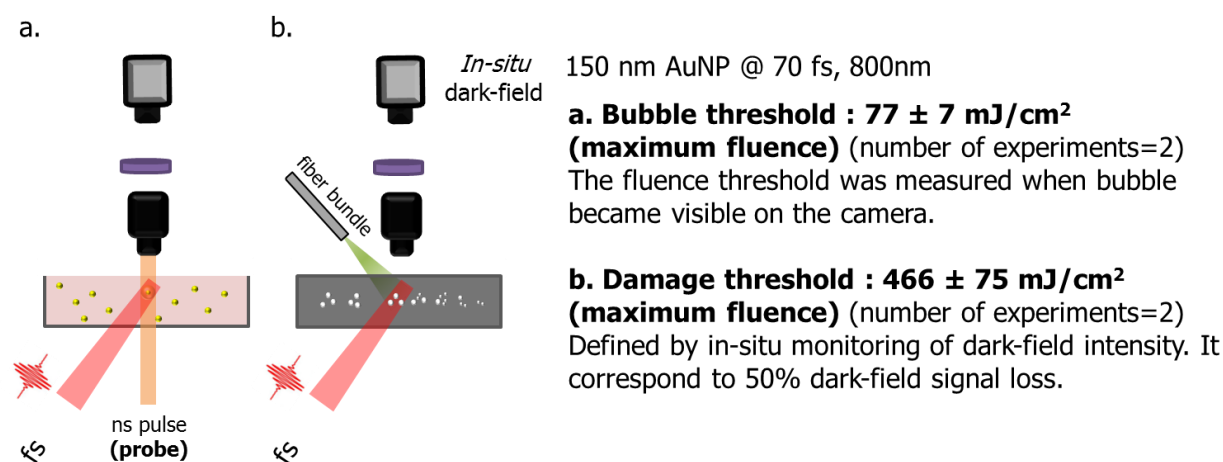


Figure C.2. 150 nm AuNP bubbles and damaging results. (a) Shadowgraphy method and results for bubble detection with AuNP. Each experiment was made on an ensemble of particles (283 ± 17), which is sufficient to ensure statistical significance. The average number of particles represents the unique number of single nanoparticles that are irradiated with the laser pulse while being in the focal plane of the imaging systems. The error represents the frame to frame variation of the "in focus" nanoparticles due to their Brownian motion. The bubble fluence threshold was defined as the minimum energy fluence, at which, at least 5 nanoparticles generated multiple bubbles under multiple laser pulses. (b) Dark-field method and results for AuNP damage detection threshold. To evaluate the NP breaking point, we integrated the laser fluence-dependent dark-field signal of the 283 ± 17 particles. The breaking threshold was defined as the laser fluence that causes 50% decrease in the dark-field signal.

TEM IMAGING OF NANOSHELLS FOR ALL LASER FLUENCES

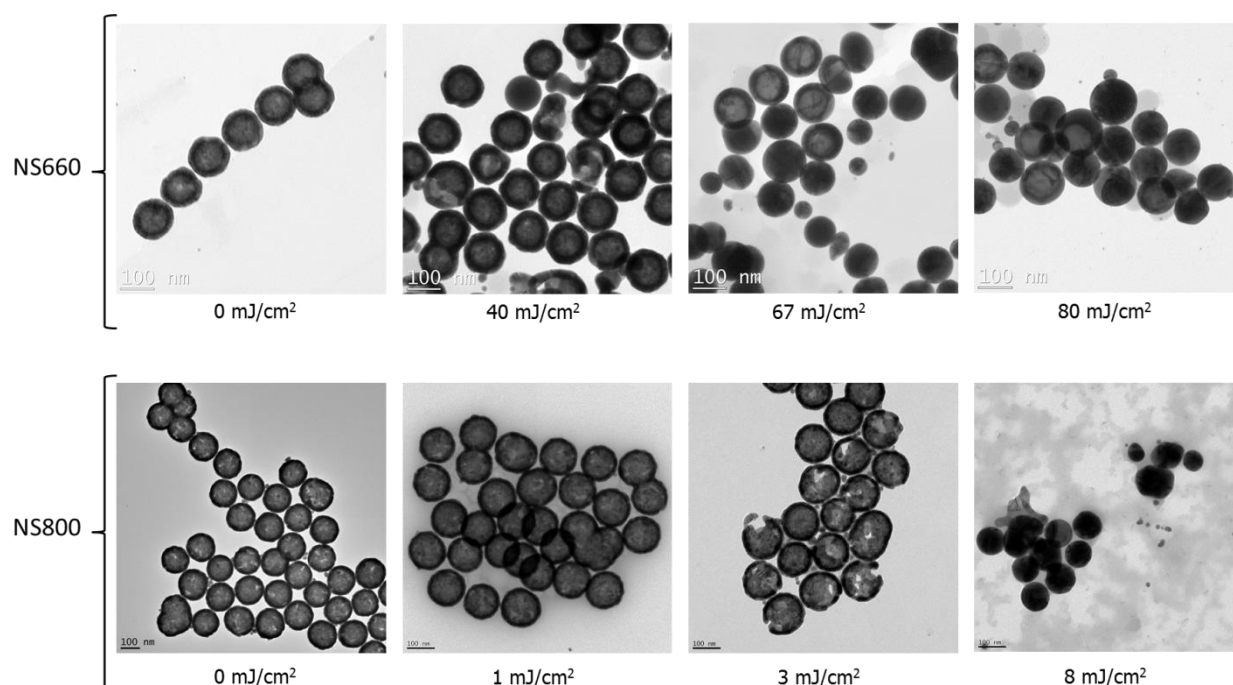


Figure S3. Representative TEM images of NS660 for 0, 40, 67 and 80 mJ/cm² and NS800 for 0, 1, 3 and 8 mJ/cm².

CONTROL EXPERIMENT WITHOUT NANOPARTICLES

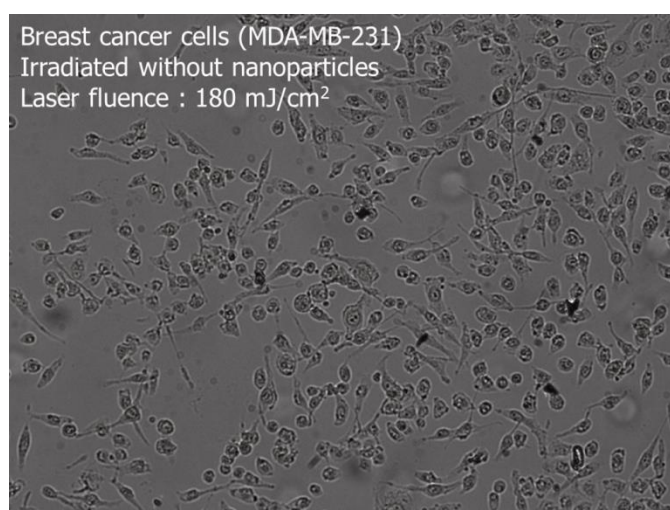


Figure S4. Optoporation and viability rate of breast cancer cell without nanoparticles, irradiated with laser fluence of 180 mJ/cm², pulse width of 70 fs, wavelength of 800 nm and frequency of

200 Hz. Green and red stainings indicate membrane perforation and cell death, respectively. No perforated (green) cells and no dead (red) cells were identified, indicating a perforation rate of 0% and 100% viability.

OPTOPORATION RATE FOR 150 NM NANOPARTICLES

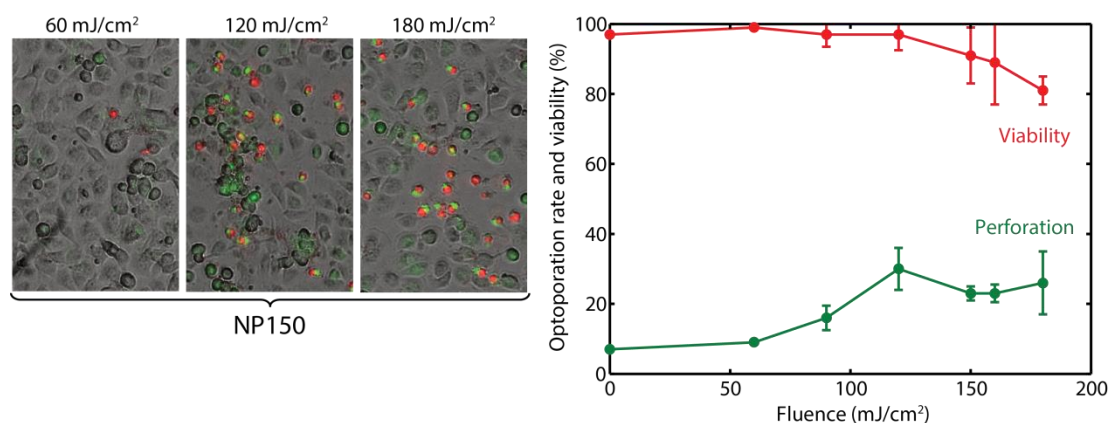


Figure C.5. Optoporation and viability rate of breast cancer cell with 150 nm bare AuNP. Green and red stainings indicate membrane perforation and cell death, respectively. Fluorescence image of the cells at 60, 120 and 180 mJ/cm² using NP150 are shown on left panel. Perforation rate and viability as a function of fluence using NP150 is shown on right panel. The perforation threshold is 90 mJ/cm² and the maximal perforation rate is 30 % at 120 mJ/cm².

REFERENCES

- [1] Vogel, a.; Noack, J.; Hüttman, G.; Paltauf, G. Appl. Phys. B Lasers Opt. 2005, 81 (8), 1015–1047.
- [2] Noack, J.; Vogel, A. IEEE J. Quantum Electron. 1999, 35 (8), 1156–1167.
- [3] Keldysh, L. V. Sov. Phys. JETP 1965, 20 (5), 1307–1314.
- [4] Kennedy, P. K.; Boppart, S. a; Hammer, D. X.; Rockwell, B. a; Noojin, G. D.; Roach, W. P. IEEE J. Quantum Electron. 1995, 31 (12), 2250–2257.
- [5] Docchio, F. Europhys. Lett. 2007, 6 (5), 407–412.
- [6] Sun, Q.; Jiang, H.; Liu, Y.; Wu, Z.; Yang, H.; Gong, Q. Opt. Lett. 2005, 30 (3), 320–322.

- [7] Boulais, E.; Lachaine, R.; Hatef, a.; Meunier, M. J. *Photochem. Photobiol. C Photochem. Rev.* 2013, 17, 26–49.
- [8] Ekici, O.; Harrison, R. K.; Durr, N. J.; Eversole, D. S.; Lee, M.; Ben-Yakar, a. J. *Phys. D. Appl. Phys.* 2008, 41 (18), 185501.
- [9] Sun, J.; Simon, S. L. *Thermochim. Acta* 2007, 463 (1-2), 32–40.
- [10] Cardarelli, F. *Materials handbook: a concise desktop reference*; Springer Science & Business Media, 2008.
- [11] Jian, Z.; Kuribayashi, K.; Jie, W. *Mater. Trans.* 2002, 43 (4), 721–726.
- [12] Speight, J. G. *Lange's chemistry handbook*; McGraw-Hill Professional, 2004.
- [13] Lachaine, R.; Boulais, E.; Bourbeau, E.; Meunier, M. *Appl. Phys. A Mater. Sci. Process.* **2013**, 112 (1), 119–122.
- [14] Boutopoulos, C.; Hatef, A.; Fortin-Deschênes, M.; Meunier, M. *Nanoscale* **2015**, 15.

ANNEXE D – LISTE DE PUBLICATIONS

D.1 Publications scientifiques

- [1] R. Lachaine, É. Boulais, D. Rioux, C. Boutopoulos, et M. Meunier, “Computational design of durable spherical nanoparticles with optimal material, shape and size for ultrafast plasmon-enhanced nanocavitation,” *ACS Photonics*, soumis, 2016.
- [2] A. Dagallier, É. Boulais, C. Boutopoulos, R. Lachaine, et M. Meunier, “Multiscale Modeling of Plasmonic Enhanced Energy Transfer and Cavitation around Laser-Excited Nanoparticles,” *Nat. Photonics*, soumis, 2016.
- [3] R. Lachaine, C. Boutopoulos, P.-Y. Lajoie, É. Boulais, et M. Meunier, “Rational Design of Plasmonic Nanoparticles for Enhanced Cavitation and Cell Perforation,” *Nano Lett.*, vol. 16, no. 5, pp. 3187–3194, 2016.
- [4] W. Ding, E. Bergeron, R. Lachaine, et M. Meunier, *Nanomaterial-assisted light-induced perforation and transfection of mammalian cells*. Woodhead Publishing Limited, 2015.
- [5] R. Lachaine, É. Boulais, et M. Meunier, “From Thermo- to Plasma-Mediated Ultrafast Laser-Induced Plasmonic Nanobubbles,” *ACS Photonics*, vol. 1, no. 4, pp. 331–336, 2014.
- [6] E. Boulais, R. Lachaine, A. Hatef, et M. Meunier, “Plasmonics for pulsed-laser cell nanosurgery: Fundamentals and applications,” *J. Photochem. Photobiol. C Photochem. Rev.*, vol. 17, pp. 26–49, 2013.
- [7] É. Boulais, R. Lachaine, et M. Meunier, “Plasma-mediated nanocavitation and photothermal effects in ultrafast laser irradiation of gold nanorods in water,” *J. Phys. Chem. C*, vol. 117, no. 18, pp. 9386–9396, 2013.
- [8] R. Lachaine, E. Boulais, E. Bourbeau, et M. Meunier, “Effect of pulse duration on plasmonic enhanced ultrafast laser-induced bubble generation in water,” *Appl. Phys. A Mater. Sci. Process.*, vol. 112, no. 1, pp. 119–122, 2013.
- [9] J. Baumgart, L. Humbert, É. Boulais, R. Lachaine, J. J. Lebrun, et M. Meunier, “Off-resonance plasmonic enhanced femtosecond laser optoporation and transfection of cancer cells,” *Biomaterials*, vol. 33, no. 7, pp. 2345–2350, Mar. 2012.
- [10] É. Boulais, R. Lachaine, et M. Meunier, “Plasma mediated off-resonance plasmonic enhanced ultrafast laser-induced nanocavitation,” *Nano Lett.*, vol. 12, no. 9, pp. 4763–4769, 2012.
- [11] E. Boulais, R. Lachaine, et M. Meunier, “Basic mechanisms of the femtosecond laser interaction with a plasmonic nanostructure in water,” *Front. Ultrafast Opt. Sci. Ind. Appl.*, vol. 7925, p. 79250G–79250G–5, 2011.
- [12] M. Schomaker, J. Baumgart, D. Motekaitis, D. Heinemann, J. Krawinkel, M. Pangalos, W. Bintig, É. Boulais, R. Lachaine, B. St.-Louis Lalonde, A. Ngezahayo, M. Meunier, et A. Heisterkamp, “Mechanisms of gold nanoparticle mediated ultrashort laser cell membrane

perforation,” *SPIE 7925, Front. Ultrafast Opt. Biomed. Sci. Ind. Appl. XI*, vol. 7925, pp. 1–6, 2011.

- [13] R. Lachaine, E. Boulais, et M. Meunier, “Probing Method for Laser Antifuse Linking,” *Semicond. Sci. Technol.*, vol. 25, no. 6, p. 065015, Jun. 2010.

D.2 Déclarations d’invention

- [1] M. Meunier, R. Lachaine, et E. Boulais, Plasmon-enhanced spectral and temporal shaped (PE- STEPS) laser process. Disclosure to École Polytechnique, DIV-539, 2012.
- [2] M. Meunier, et R. Lachaine, Méthode et appareil pour un contrôle in situ optique de production de lien anti fusibles par laser, Déclaration à École Polytechnique, DIV-358, 2008.

D.3 Conférences internationales

- [1] R. Lachaine, P-Y. Lajoie, C. Boutopoulos, E. Boulais et M. Meunier, Physical mechanisms of bubble formation induced by ultrafast laser irradiation of resonant plasmonic core-shells, 13th International Conference on Laser Ablation (COLA), Australie, 2015, présentation orale.
- [2] R. Lachaine, C. Boutopoulos, A. Dagallier, P-Y. Lajoie, E. Boulais et M. Meunier, Comparative study of nanoparticle-assisted resonant and non-resonant ultrafast laser nanocavitation, 13th International Conference on Laser Ablation (COLA), Australie, 2015, présentation par affiche.
- [3] R. Lachaine, E. Boulais et M. Meunier, Nanoplasma Formation Around Gold Nanoparticles in Plasmonic Enhanced Ultrafast Laser-Induced Nanocavitation, 12th International Conference on Laser Ablation (COLA), Italie, 2013, présentation par affiche.
- [4] R. Lachaine, E. Boulais et M. Meunier, In situ detection of plasmonic enhanced ultrafast laser-induced pressure wave and cavitation bubble formation in water, The 12th International Symposium on Laser Precision Microfabrication (LPM), Japon, 2011, présentation orale virtuelle.
- [5] R. Lachaine, E. Boulais, E. Bourbeau et M. Meunier, Cavitation bubbles and pressure waves detection in plasmonic enhanced ultrafast laser cell transfection, 11th International Conference on Laser Ablation (COLA), Mexique, 2011, présentation par affiche.