

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

BIOCOMPATIBILITÉ DE MATÉRIAUX MAGNÉTIQUES CANDIDATS POUR LA
RÉALISATION DE MICRO/NANO DISPOSITIFS THÉRAPEUTIQUES

PIERRE POUPONNEAU
INSTITUT DU GÉNIE BIOMÉDICAL
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

MÉMOIRE PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLÔME DE MAÎTRISE ÈS SCIENCES APPLIQUÉES
(GÉNIE BIOMÉDICAL)
DÉCEMBRE 2006



Library and
Archives Canada

Bibliothèque et
Archives Canada

Published Heritage
Branch

Direction du
Patrimoine de l'édition

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence

ISBN: 978-0-494-25566-7

Our file Notre référence

ISBN: 978-0-494-25566-7

NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.


Canada

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Ce mémoire intitulé :

BIOCOMPATIBILITÉ DE MATÉRIAUX MAGNÉTIQUES CANDIDATS POUR LA
RÉALISATION DE MICRO/NANO DISPOSITIFS THÉRAPEUTIQUES

présenté par : POUPONNEAU Pierre

en vue de l'obtention du diplôme de : Maîtrise ès sciences appliquées

a dûment accepté par le jury d'examen constitué de :

M. AUBIN Carl-Eric, Ph.D., président

M. YAHIA L'Hocine, Ph.D, membre et directeur de recherche

M. MARTEL Sylvain, Ph.D., membre et codirecteur de recherche

M. BUREAU Martin, Ph.D., membre

REMERCIEMENTS

Je remercie le professeur L'Hocine Yahia, directeur du Laboratoire pour l'Innovation et l'Analyse des Bioperformances (LIAB) de m'avoir accepté dans son laboratoire et de m'avoir proposé de travailler sur ce projet très intéressant.

Je remercie le professeur Sylvain Martel, directeur du laboratoire de Nanorobotique de m'avoir permis de travailler dans son laboratoire. Je le remercie pour son soutien en continu durant ces deux années.

J'exprime ma reconnaissance au professeur Oumarou Savadogo, directeur du Laboratoire d'électrochimie et matériaux énergétiques (LECMEN) de m'avoir permis d'utiliser ses équipements et aussi pour son intérêt à mes travaux.

Je remercie le professeur Yahye Merhi, laboratoire de pathologie expérimentale à l'Institut de Cardiologie de Montréal, de m'avoir permis de réaliser des tests biologiques.

Je tiens à remercier les personnes suivantes du LIAB de leur aide dans la réalisation de ce projet : Laura-Mery Epure pour m'avoir appris à réaliser les essais biologiques et Stephania Polizu pour les observations au MEB et ses encouragements. Je remercie Fouad Zhim et Mourad Amara pour leur bonne humeur et leurs remarques constructives sur mes posters et présentations. Je remercie aussi un ancien du LIAB, Raphaël Guichard pour avoir su toujours répondre à mes petits problèmes informatiques.

Je remercie Edith Martin de m'avoir formé aux essais de corrosion. Je suis très reconnaissant à Carole Massicotte et à Josée Laviolette, département génie chimique et mécanique, de leur confiance dans l'utilisation des équipements du laboratoire de

matériaux. Je remercie Huimin Tian, stagiaire au Laboratoire d'électrochimie et matériaux énergétiques pour l'analyse AFM de mes échantillons sur une courte période.

Je remercie Alexandre Caron pour sa formation à l'EDM et aussi son aide depuis l'Allemagne à résoudre mes problèmes avec cet équipement. Je remercie aussi François Ménard, génie mécanique, d'être venu si souvent et rapidement réparer l'EDM.

Je remercie Bah Souleymane, département de génie physique, pour sa formation à l'E-Beam.

Je remercie Klaus Wojczykowski, université de Bielefeld (Allemagne), pour l'envoi des nanoparticules magnétiques et aussi pour son intérêt à mes travaux ; Shannon Farrel et Leon Cheng, Defense Research Department and Development Canada, pour les échantillons de Ni-Mn-Ga ainsi que la documentation sur ce nouveau alliage ; monsieur Hattie, compagnie Gansu Tianxing Rare Earth Functional Materials Co. (Chine), pour la poudre de Terfenol-D ; Rolf März, compagnie Vaccumschmelze (Allemagne), pour les échantillons de Vacoflux 17 et Eric Hart, compagnie Carpenter (Angleterre), pour l'échantillon de Permendur.

Je remercie les associés de recherche du laboratoire de Nanorobotique : Charles Tremblay d'avoir répondu à mes besoins en équipement, Neila Kaou pour son aide sur mes écrits et son soutien et Martin Mankiewicz pour ses encouragements.

Je remercie très fortement l'équipe du MR-Sub, laboratoire de Nanorobotique : Jean-Baptiste Mathieu pour son soutien et son aide tout au long de cette maîtrise, Arnaud Chanu, Ouadji Felfoul, et Eric Aboussouan pour leur aide sur mes travaux à l'IRM, et Samer Tamaz pour la relaxation de mon esprit. J'ai eu énormément de plaisir à travailler avec cette équipe.

Je remercie mon voisin de bureau au laboratoire de Nanorobotique : Olivier-Don Truong pour son soutien et sa gentillesse. Je salue aussi tous les étudiants du laboratoire de Nanorobotique pour leur bonne humeur.

Je remercie très fort mes amis qui m'ont soutenu pendant ses deux ans : Xavier, Cyrille, Estelle, Thomas, Déborah, Renaud, Laurent et sa petite famille (Véronique, Hugo, Félix, Emile) et ceux un peu plus loin géographiquement : Marie, Romain, Samuel, Maxime, Cyprien, Xavier, Jeannine, Yves, Yvonne, et Julien.

Je remercie affectueusement ma famille pour leur soutien constant : merci beaucoup à Nicole, Jacques, Marie, Madeleine et Ginette.

RÉSUMÉ

La propulsion d'un microdispositif thérapeutique, appelé Magnetic Resonance Submarine (MR-Sub), dans les vaisseaux sanguins grâce à des gradients magnétiques générés par un système d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), et la réalisation de ses composants fonctionnels nécessitent l'utilisation de matériaux répondant à des critères très précis. Ce mémoire présente les matériaux choisis à partir d'une étude sur la conception de ce dispositif, une première évaluation de leur biocompatibilité ainsi que des solutions afin d'améliorer leur biocompatibilité.

Un classement des matériaux magnétiques selon leur magnétisation à saturation a montré qu'aucun biomatériau ne présentait des propriétés magnétiques satisfaisant les contraintes de la propulsion du MR-Sub. Il a donc été décidé d'utiliser l'alliage de fer-cobalt (Fe-Co) pour réaliser le MR-Sub en raison de son excellente magnétisation à saturation. Deux alliages ont été étudiés : le Permendur et le Vacoflux 17 avec respectivement la composition suivante : 49%Co, 49%Fe, 2%V et 17%Co, 81%Fe, 2%Cr. Un test de cytotoxicité (test MTT) a montré que le Vacoflux 17 est moins cytotoxique que le Permendur. Des essais de corrosion ont montré que le Vacoflux 17 avait un potentiel de corrosion légèrement supérieur au Permendur. Cependant, cet alliage n'est pas capable de former une couche d'oxyde protectrice. À la suite de ces résultats, il a été décidé de faire des premiers essais de traitement de surface par déposition en phase vapeur de titane, matériau présentant d'excellents résultats en biocompatibilité. Un dépôt de titane a été réussi, montrant ainsi sa faisabilité.

Le MR-Sub nécessite le développement de composants fonctionnels comme des pinces, des systèmes de libération, et des agents thérapeutiques guidés. Dans cette optique, une étude préliminaire de cytotoxicité a été effectuée sur des matériaux magnétiques intelligents, c'est-à-dire des matériaux pouvant se déformer dans un champ magnétique. Les matériaux candidats retenus pour cette application sont : l'alliage monocristallin Ni-Mn-Ga (nickel, manganèse et gallium) et l'alliage Tb-Dy-Fe (terbium,

dysprosium, fer) connu sous l'appellation Terfenol-D. Un premier test de cytotoxicité a montré que le Tb-Dy-Fe n'était pas toxique après 72 heures de contact avec les cellules. Des tests de corrosion ont mis en évidence la très faible résistance de l'alliage Tb-Dy-Fe avec un potentiel de corrosion très bas et une dégradation importante de sa surface. L'alliage Ni-Mn-Ga présente une cytotoxicité après 48 heures d'incubation. Le comportement en corrosion de l'alliage Ni-Mn-Ga est caractérisé par la formation de piqûres, ce qui favorise la libération d'ions dans le milieu. À la suite de cette étude, et en comparant les développements de ces alliages actuels, il apparaît que le développement de composites à partir de ces matériaux permettrait d'améliorer leur biocompatibilité ainsi que leurs propriétés mécaniques et magnétiques.

La cytotoxicité de nanoparticules magnétiques de fer-cobalt recouvertes d'acide oléique a été évaluée. Ces nanoparticules ont été sélectionnées en raison de leurs excellentes propriétés magnétiques. Ces nanoparticules peuvent être incorporées au MR-Sub, puis libérées pour réaliser une action thérapeutique dans des petits vaisseaux sanguins. Les résultats des tests de cytotoxicité ne montrent pas de toxicité des nanoparticules recouvertes. Un premier test avec un système d'IRM a montré que ces nanoparticules pouvaient être repérées. Une première application de ces nanoparticules serait comme agent de contraste afin de faire du diagnostic.

ABSTRACT

Materials with specific properties are required for the propulsion of a therapeutic micro-device called Magnetic Resonance Submarine (MR-Sub) in the blood vessels by magnetic gradients generated by a clinical Magnetic Resonance Imaging (MRI) and the design of functional components for this device. This report introduces chosen materials based on a design study of this device, a biocompatibility screening of these materials and different solutions to increase their biocompatibility.

The magnetic materials, ordered by their saturation magnetization, show clearly that the most suitable alloy for the propulsion of the MR-Sub is not a biomaterial. It has been decided to use the iron-cobalt (Fe-Co) alloys. Two alloys have been studied: the Permendur (49%Co, 49%Fe, 2%V) and the Vacoflux 17 (17%Co, 81%Fe, 2%Cr). A cell viability test, called the MTT test, has shown that the Vacoflux 17 is less cytotoxic than the Permendur. The Vacoflux 17 has a higher corrosion potential than the Permendur but the alloy is not able to form a stable protective layer. After these results, a first titanium coating has been done by vapour deposition. The aim of this surface treatment is the protection the alloy surface from the bodily fluids.

The MR-Sub requires the developments of functional components as tweezers, release systems, and targeted therapeutic agents. In this context, a preliminary study of the biocompatibility of smart magnetic materials has been done. Smart magnetic materials are able to change their shape in a magnetic field. Two candidate materials were investigated: the Tb-Dy-Fe (terbium-dysprosium-iron) alloy, a giant magnetostrictive material, known as Terfenol-D and the single crystal Ni-Mn-Ga (nickel-gallium-manganese) alloy, a magnetic shape memory alloy. The cell viability of the Tb-Dy-Fe is very high after 72 hours incubation time. The Ni-Mn-Ga is cytotoxic after 48 hours incubation time. The Terfenol-D has a poor resistance to corrosion and its degradation is significant. The behavior of the Ni-Mn-Ga in corrosion is not acceptable. Moreover, it is subject to form pits which are very dangerous because of ions release.

The most promising way to use these materials for medical applications is the development of biocompatible composites.

The cytotoxicity of Fe-Co magnetic nanoparticles coated with oleic acid has been investigated. These nanoparticles were selected for their high magnetic properties. These nanoparticles can be embedded on the MR-Sub and released in a specific place to make a therapeutic action in targeted area in very small blood vessels. The cell viability is very high after 24 hours of exposure to the nanoparticles. It is possible to track these nanoparticles with a MRI system.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	iv
RÉSUMÉ	vii
ABSTRACT	ix
TABLE DES MATIÈRES	xi
LISTE DES TABLEAUX.....	xvi
LISTE DES ABRÉVIATIONS	xxii
CHAPITRE I : INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE II : REVUE DE LITTÉRATURE SUR LES MICRODISPOSITIFS THÉRAPEUTIQUES CONTRÔLÉS À DISTANCE.....	4
2.1 Mircodispositifs thérapeutiques propulsés magnétiquement	4
2.2 Microdispositifs thérapeutiques avec des systèmes de propulsion non magnétiques.....	6
CHAPITRE III : OBJECTIFS	11
CHAPITRE IV : CONCEPTION D'UN MICRODISPOSITIF THÉRAPEUTIQUE CONTRÔLÉ MAGNÉTIQUEMENT.....	13
4.1 Cahier des charges.....	14
4.1.1 Conditions d'utilisation.....	14
4.1.1.1. Vaisseaux sanguins	14
4.1.1.2. Durée de l'intervention	14
4.1.1.3. Utilisation.....	14
4.1.2 Stérilisation	15
4.1.3 Compatibilité avec le système d'IRM.....	15
4.1.4 Coût du microdispositif.....	15
4.2 Conditions de fonctionnement	17

4.2.1	Hémocompatibilité.....	17
4.2.1.1	Vaisseaux sanguins	17
4.2.1.2	Réactions possibles avec le microdispositif.....	18
4.2.2	Corrosion.....	19
4.2.3	Propulsion magnétique avec un système d'IRM dans les vaisseaux sanguins	24
4.2.4	Conséquences de la présence du dispositif sur la santé du patient	26
4.3	Critères de sélection des matériaux et leur pondération selon leur application ..	28
4.3.1.	MR-Sub	28
4.3.2.	Composants fonctionnels	29
4.3.3.	Nanoparticules thérapeutiques	30

CHAPITRE V : SÉLECTION DES MATÉRIAUX CANDIDATS 32

5.1	Matériau pour le système de propulsion (projet MR-Sub)	32
5.1.1	Rappel sur les matériaux magnétiques.....	32
5.1.2	Matériaux candidats pour le système de propulsion	34
5.1.3	Alliages Fe-Co	38
5.1.2.1	Généralités	38
5.1.2.2	Applications	39
5.1.2.3	Biocompatibilité.....	40
5.1.3	Rappel sur les recouvrements de surface pour les biomatériaux métalliques	41
5.1.3.1	Recouvrement de la surface avec un matériau métallique biocompatible.....	42
5.1.3.2	Recouvrement de la surface avec un matériau polymérique.....	44
5.2	Matériaux candidats pour des composants actifs du microdispositif.....	44
5.2.1	Sélection des matériaux magnétiques intelligents.....	44
5.2.2	Alliages Tb-Dy-Fe	47
5.2.2.1	Caractéristiques	47

5.2.2.2	Applications	51
5.2.2.3	Biocompatibilité.....	51
5.2.3	Alliages Ni-Mn-Ga	52
5.2.3.1	Caractéristiques	52
5.2.3.2	Applications	54
5.2.3.3	Biocompatibilité.....	55
5.3	Nanoparticules magnétiques candidates	56
5.3.1	Sélection des nanoparticules magnétiques	56
5.3.2	Caractéristiques des nanoparticules magnétiques	58
5.3.3	Applications	59
5.3.3.1	Libération ciblée de médicaments.....	59
5.3.3.2	Hyperthermie	61
5.3.4	Biocompatibilité.....	61
CHAPITRE VI : MATÉRIEL & MÉTHODES.....		64
6.1	Méthodes	64
6.1.1	Découpe des échantillons à l'EDM.....	64
6.1.2	Caractérisation physicochimique	65
6.1.1.1	Angle de contact.....	65
6.1.1.2	Microscope électronique à balayage (MEB).....	66
6.1.1.3	Microscopie à force atomique (AFM).....	67
6.1.3	Essai de corrosion	67
6.1.3.1	Préparation des échantillons.....	67
6.1.3.2	Cycle de corrosion	68
6.1.4	Essai de biocompatibilité	69
6.1.4.1	Stérilisation	69
6.1.4.2	Préparation des extraits	69
6.1.4.3	Culture cellulaire.....	70
6.1.4.4	Viabilité cellulaire.....	71
6.1.5	Modification de surface.....	71

6.1.6	Imagerie des nanoparticules avec un système d'IRM.....	72
6.2	Matériaux	73
6.2.1	Alliages Fer-Cobalt	73
6.2.2	Alliages Tb-Dy-Fe	73
6.2.3	Alliages Ni-Mn-Ga	74
6.2.4	Nanoparticules Fe-Co.....	74
CHAPITRE VII : BIOCOMPATIBILITÉ DES ALLIAGES Fe-Co.....		75
7.1	Corrosion.....	75
7.1.1	Courbes de polarisation.....	75
7.1.2	Observations au MEB	78
7.1.3	Analyse EDS	81
7.1.4	Analyse AFM.....	81
7.1.5	Discussion	83
7.2	Viabilité cellulaire (Test MTT).....	88
7.2.1.	Résultat du test MTT.....	88
7.2.2.	Discussion des résultats	90
7.3	Recouvrement de la de surface des échantillons de Vacoflux 17 par du titane	90
CHAPITRE VIII : BIOCOMPATIBILITÉ DE L'ALLIAGE Tb-Dy-Fe		93
8.1	Corrosion.....	93
8.1.1	Courbe de polarisation	93
8.1.2	Observations au MEB	95
8.1.3	Analyse AFM.....	96
8.1.4	Discussion	97
8.2	Viabilité cellulaire (Test MTT).....	99
8.2.1	Résultats du test MTT	99
8.2.2	Discussion des résultats	101
CHAPITRE IX : BIOCOMPATIBILITÉ DES ALLIAGES Ni-Mn-Ga		102

9.1	Corrosion.....	102
9.1.1	Courbes de polarisation.....	102
9.1.2	Observations au MEB	104
9.1.3	Analyse AFM.....	105
9.1.4	Discussion	106
9.2	Viabilité cellulaire (Test MTT).....	108
9.2.1	Résultats du test MTT	108
9.2.2	Discussion des résultats	108
CHAPITRE X : BIOCOMPATIBILITÉ DES NANOPARTICULES Fe-Co		109
10.1	Viabilité cellulaire.....	109
10.1.1	Résultats des tests MTT	109
10.1.2	Discussion des résultats	111
10.2	Imagerie par Résonance Magnétique des nanoparticules Fe-Co	113
CHAPITRE XI : DISCUSSION GÉNÉRALE		115
CHAPITRE XII : CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....		123
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....		128
ANNEXE A : INTERACTIONS AVEC LE LABORATOIRE DE NANOROBOTIQUE		151
A.1.	Fabrication de billes en fer-cobalt.....	151
A1.1	Essai de faisabilité.....	151
A1.2	Étude sur la fabrication de billes en fer-cobalt pour les essais in vivo	153
A.2.	Fabrication des échantillons pour les essais in vivo du MR-Sub.....	154
A.2.1.	Bille reliée par un fil au cathéter	154
A.2.2.	Réduction du diamètre des billes en Vacoflux 17.....	155
ANNEXE B : PRESENTATIONS EXTERNES DE CE TRAVAIL		157

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 4-1 : Estimations des coûts de revascularisation des endoprothèses à élution de médicaments [140]	16
Tableau 4-2 : Tableau récapitulatif des valeurs de corrosion de matériau pour des applications médicales obtenues dans une solution de Hank's d'après la littérature (NiTi CP = Nickel-Titane ayant été électropoli puis passivé chimiquement, 316L = acier inoxydable pour application médicale, N-Ti64 = Titane avec une nitruration de sa surface, N-316L = 316L avec nitruration de sa surface, SmCo ₅ = Samarium-Cobalt, Nd-Fe-B = néodyme-fer-bore)	24
Tableau 4-3 : Concentration en métal dans les fluides corporels et dans les tissus humains [67]	27
Tableau 4-4 : Critères de sélection et leur pondération pour le MR-Sub.....	28
Tableau 4-5 : Critères de sélection et leur pondération pour les composants magnétiques actifs	29
Tableau 4-6 : Critères de sélections et leur pondération pour le choix de nanoparticules magnétiques pouvant être contrôlées dans le corps humain	30
Tableau 5-1 : Classement des matériaux magnétiques selon leur magnétisation à saturation.....	34
Tableau 5-2 : Matériaux candidats pour la réalisation du MR-Sub selon les critères de sélection (+ : positif ; +/- : indécis, - : défavorable, ? : inconnu).....	35
Tableau 5-3 : Propriétés magnétiques à basse température des éléments purs à l'état solide. En gras encadré : les substances ordonnées. Ferro = ferromagnétique, AF = antiferromagnétique, dia = diamagnétique, para = paramagnétique, Ferri = ferrimagnétique [42]......	39
Tableau 5- 4 : Matériaux magnétiques intelligents pour la réalisation de composants actifs du MR-Sub selon les critères de sélection (+ : positif ; +/- : indécis, - : défavorable, ? : inconnu)	45

Tableau 5-5 : Propriétés physiques des alliages Terfenol-D à 20°C [43].....	50
Tableau 5-6 : Nanoparticules magnétiques candidates selon les critères de sélection (+ : positif ; +/- : indécis, - : défavorable, ? : inconnu).....	56
Tableau 7-1 : Paramètres caractéristiques des courbes de corrosion des alliages Fe-Co.....	77
Tableau 7-2 : Résultats de l'analyse EDS pour le Permendur	81
Tableau 7-3 : Rugosité des alliages Fe-Co après polissage et l'essai de corrosion	82
Tableau 7-4 : Angle de contact des échantillons Fe-Co polis.....	82
Tableau 7-5 : Analyse EDS de la surface recouverte au titane (% at)	92
Tableau 8-1 : Propriétés de corrosion de l'alliage Tb-Dy-Fe	94
Tableau 8-2 : Rugosité du Tb-Dy-Fe avant et après l'essai de corrosion	97
Tableau 8- 3 : Angle de contact sur les échantillons de Tb-Dy-Fe polis	97
Tableau 9-1 : Propriétés de corrosion du Ni-Mn-Ga	103
Tableau 9-2 : Rugosité du Ni-Mn-Ga avant et après l'essai de corrosion	105
Tableau 9- 3 : Angle de contact pour les échantillons de Ni-Mn-Ga.....	106
Tableau 9-4 : Comparaison des valeurs de corrosions entre un Ni-Mn-Ga monocristallin et polycristallin (Ep = potentiel de passivation, Eb = potentiel de rupture) [122]	106

LISTE DES FIGURES

Figure 1-1 : Évolution des techniques d'endoscopie au cours du temps [116]. La dernière innovation est un microdispositif se déplaçant dans les vaisseaux sanguins ('microvehicle with manipulators').....	1
Figure 2-1 : (a) Concept d'une capsule endoscopique utilisant un activateur magnétique, (b) Schéma de la capsule (l'ajout d'une deuxième spirale est représenté en pointillé) [167]	4
Figure 2-2 : (a) Vue schématique de la micromachine magnétique de type spiral (la flèche représente la direction de l'aimantation selon le diamètre), (b) Photographie des machines pour l'hyperthermie (au dessus : système de chauffage avec le permalloy, en dessous système chauffant avec un anneau métallique) [168].....	5
Figure 2-3 : Microrobot en nickel et ses composants [217].....	6
Figure 2-4 : Schéma du robot se déplaçant comme un poisson : (a) Structure de la queue, (b) Structure entière du microrobot [61].....	7
Figure 2-5 : (a) Design général du microrobot nageant dans l'urètre, (b) Principe du système de propulsion : la translation circulaire du substrat provoque des ondes hélicoïdales qui se propagent dans les flagelles [44].....	8
Figure 2-6 : (a) Schéma d'un microrobot nageant avec une propulsion par onde hélicoïdale, (b) schéma d'un microrobot nageant avec une propulsion par onde planaire [14]	8
Figure 5-1 : Courbe de magnétisation d'un matériau ferromagnétique [82]	33
Figure 5-2 : Magnétisation à saturation de $Fe_{1-x}Co_x$ en fonction de sa composition [175]	38
Figure 5-3 : Model ellipsoïde de la magnétostriction : (a) sans l'application d'une pré-contrainte, (b) avec l'application d'une pré-contrainte puis l'application du champ magnétique [128].....	48
Figure 5-4 : Variation thermique de la magnétostriction du Terfenol-D [43]	50

Figure 5-5 : Représentation schématique d'une transformation martensitique et du maillage dans les deux dimensions [224]	53
Figure 5-6 : (a) Moments magnétiques sans champ magnétique, (b) redistribution des variants dans un champ appliqué [224].....	53
Figure 5-7 : Les sites potentiels d'action des nanoparticules après injection en intraveineuse [17].....	59
Figure 6-1 : Principe de découpe de l'EDM à fil [155]	65
Figure 6-2 : Principe de la mesure de l'angle de contact en utilisant la technique de la goutte sessile [78].....	66
Figure 6-3 : Montage pour l'essai de corrosion [87].....	68
Figure 6-4 : Principe de fonctionnement de l'E-beam [130]	72
Figure 6-5 : Courbe de magnétisation du Vacoflux 17 (Vacoflux 50 = Permendur) [199]	73
Figure 7-1 : Courbe de polarisation du Permendur.....	75
Figure 7-2 : Courbe de polarisation du Permendur en circuit ouvert.....	76
Figure 7-3 : Courbe de polarisation du Vacoflux 17.....	76
Figure 7-4 : Courbe de polarisation du Vacoflux 17 en circuit ouvert	77
Figure 7-5 : Observations du Permendur avant (a et b) et après corrosion (c→f)	78
Figure 7-6 : Observations du Vacoflux 17 avant (a et b) et après corrosion (c→j).....	80
Figure 7-7 : Morphologies de la surface du Permendur avant (a) et après (b) corrosion (échelle en nm).....	81
Figure 7-8 : Morphologies de la surface du Vacoflux 17 avant (a) et après (b) corrosion (échelle en nm).....	82
Figure 7-9 : Solution de Hank's après l'essai de corrosion (a : Permendur, b : Vacoflux 17)	84
Figure 7-10 : Domaines théoriques de corrosion, d'immunité et de passivation du cobalt et du fer, à 25°C [153].....	84
Figure 7-11 : Diagramme théorique de corrosion, d'immunité et de passivation du vanadium et du chrome , à 25°C [153]	86

Figure 7-12 : Comportement du titane en corrosion : (a) Diagramme théorique de corrosion, d'immunité et de passivation [153]; (b) Potentiel en circuit ouvert du Ti-13Nb-13Zr, Ti-6Al-7Nb et Ti-6Al-4V dans une solution de Hank's à 37°C [40]; (c) Courbe de polarisation Ti-13Nb-13Zr, Ti-6Al-7Nb et Ti-6Al-4V dans une solution de Hank's après 72 heures d'immersion dans une solution de Hank's à 37°C [40].....	87
Figure 7-13 : Viabilité cellulaire après une exposition aux extraits Fe-Co. Vacoflux UV signifie les échantillons de Vacoflux 17 stérilisés par les ultraviolets et Vacoflux 17 OE est pour les échantillons stérilisés à l'oxyde d'éthylène ..	88
Figure 7-14 : Photos des fibroblastes L-929 dans un puit d'une plaque de 96 puits à 48 heures d'incubations en contact avec les extraits de Permendur et de Vacoflux 17.....	90
Figure 7-15 : Observations au MEB du recouvrement de titane sur un échantillon de Vacoflux 17.....	91
Figure 8-1 : Courbe de polarisation du Tb-Dy-Fe	93
Figure 8-2 : Courbe de polarisation du Tb-Dy-Fe en circuit ouvert	94
Figure 8-3 : Observations du Tb-Dy-Fe avant (images a et b) et après corrosion (images c à f)	95
Figure 8-4 : Morphologie de la surface du Tb-Dy-Fe avant (a) et après corrosion (b) (échelle en nm).....	96
Figure 8-5 : Diagrammes d'équilibres tension-pH du terbium (a) et du dysprosium (b) – eau à 25°C [153]	97
Figure 8-6 : Viabilité cellulaire après une exposition aux extraits de Tb _{0.27} Dy _{0.73} Fe _{1.95} (Terfenol-D_1 = échantillon 1 & Terfenol-D_2 = échantillon 2).....	99
Figure 8-7 : Échantillons de Tb _{0.27} Dy _{0.73} Fe _{1.95} avant (a et b) et après extraction pendant 120 heures (c et d) (a : longueur = 10mm, b : longueur = 23mm).....	100
Figure 8-8 : Viabilité cellulaire après une exposition aux extraits de Tb _{0.27} Dy _{0.73} Fe _{1.95} sous forme de poudre	100

Figure 8-9 : Photos des fibroblastes L-929 dans un puit d'une plaque de 96 puits à 48heures d'incubations après 48 heures d'incubation avec les extraits de la poudre $Tb_{0.27}Dy_{0.73}Fe_{1.95}$	101
Figure 9-1 : Courbe de polarisation du Ni-Mn-Ga.....	102
Figure 9-2 : Courbe de polarisation du Ni-Mn-Ga en circuit ouvert	103
Figure 9-3 : Observations du Ni-Mn-Ga avant (a et b) et après corrosion (c→f).....	104
Figure 9-4 : Morphologies de la surface du Ni-Mn-Ga avant (a) et après corrosion (b) (échelle en nm).....	105
Figure 9-5 : Domaines théoriques de corrosion, d'immunité et de passivation du nickel (a) et du gallium (b) à 25°C [153].....	107
Figure 9-6 : Viabilité cellulaire des échantillons de Ni-Mn-Ga.....	108
Figure 10-1 : Viabilité cellulaire après exposition aux nanoparticules Fe-Co préparées selon la première méthode pendant 24 heures d'incubation.....	109
Figure 10-2 : Viabilité cellulaire après exposition aux nanoparticules Fe-Co préparées selon la deuxième méthode pendant 24 heures d'incubation.....	110
Figure 10-3 : Viabilité cellulaire affectée par l'hexane selon les deux méthodes de préparation des échantillons.....	111
Figure 10-4 : Imagerie par Résonance Magnétique des nanoparticules magnétiques Fe-Co dans une solution d'hexane. Tube du haut : concentration = 10^{10} nanoparticules/ml, tube du bas : concentration = 10^6 nanoparticules/ml...	113
Figure A1-1 : Fabrication de billes métalliques [1]	151
Figure A1-2 : Bille en Vacoflux 17	152
Figure A1-3: Concept de fabrication d'une pièce par injection de poudre [129]	154
Figure A1-4: Montage pour la propulsion in vivo du MR-Sub. (A) Bille se déplace le long du fil, la tige sert à pousser la bille hors du cathéter; (B) Bille traversée par le fil	155
Figure A1-5 : Billes en Vacoflux 17 pour le MR-Sub. (A) Bille de Vacoflux 17 fabriquée par la compagnie Dular ; (B) Bille de Vacoflux 17 après attaque chimique.....	156

LISTE DES ABRÉVIATIONS

at: atomic

AFM : Atomic Force Microscopy (Microscope à force atomique)

B: bore

Co : cobalt

Cr : chrome

DMEM : Dulbecco's Modified Eagle's Medium

E_b : potentiel de rupture

E_{corr} : Potentiel de corrosion

EDM : Electrical Discharge Machining : machine d'usinage par étincelage

EDS : energy dispersive spectrometer / spectromètre dispersif en énergie

E_p : Potentiel de passivation

eV : electron volt

FBS: sérum fœtal de bovin

Fe : fer

Ga: gallium

I_{corr} : courant de corrosion

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

LTI-carbone : low-temperature isotropic pyrolytic carbon (carbone isotropique pyrolysé à basse température)

MEB: Microscope électronique à balayage

MET : Microscope Électronique à Transmission

Nd : néodyme

Mn : manganèse

MR-Sub : Magnetic Resonance submarine

MTT : (3-(4,5-dimethylthiazole-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide)

Ni : nickel

R_p: résistance à la corrosion

T : tesla

Ta: tantale

Tb-Dy-Fe : terbium-dysprosium-fer

UV : ultraviolet

V : vanadium

VSM: Vibrating Sample Magnetometer (magnétomètre à échantillon vibrant)

WEDM : Wire Electrical Discharge Machining : machine d'usinage par étincelage à fil

XPS : X-ray Photoelectron Spectroscopy : spectroscopie de photoélectrons X

CHAPITRE I : INTRODUCTION

La chirurgie minimalement invasive a changé les techniques d'intervention médicales (Figure 1-1) afin de mieux répondre à la demande de soins efficaces et rapides dans les pays développés [39]. Elle permet de réduire la douleur liée à l'opération chez le patient ainsi que son temps de convalescence. Par ailleurs, elle permet la diminution de la durée d'opération dans certains cas, du recours à l'anesthésie et des pertes de sang rendant ainsi les interventions plus routinières [28; 166].

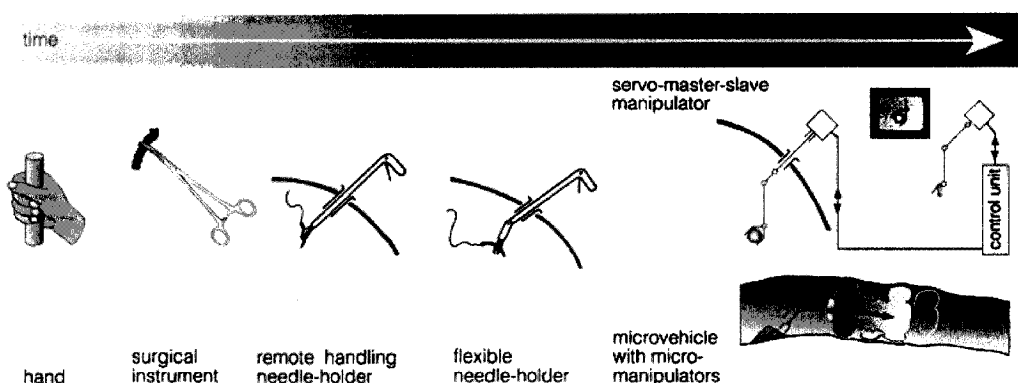


Figure 1-1 : Évolution des techniques d'endoscopie au cours du temps [116]. La dernière innovation est un microdispositif se déplaçant dans les vaisseaux sanguins ('microvehicle with manipulators').

Ces interventions nécessitent des équipements d'imagerie tels que les rayons X, les endoscopes munis de caméras, ou les systèmes d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). Dans ce contexte, l'utilisation des systèmes d'IRM est de plus en plus fréquente. L'IRM présente l'avantage d'une exposition moindre aux rayons X connus pour leurs effets toxiques [169]. Bien que ces appareils d'imagerie soient utilisés dans les hôpitaux pour le diagnostic, leur utilisation pour les interventions radiologiques présente des limites. En effet, les cliniciens doivent apprendre à utiliser avec dextérité de nouveaux outils et les manipuler en coordination avec la vidéo pour réussir l'opération [15]. Même si l'efficacité de cette technologie est démontrée, de par leur rigidité et leurs dimensions, les cathéters utilisés atteignent leurs limites dans des zones réduites et

d'accès difficile. Un besoin clinique est donc apparu pour des dispositifs encore plus performants. La solution à ces attentes serait le développement de microdispositifs propulsés dans les vaisseaux sanguins et contrôlés à distance afin de réaliser une action thérapeutique dans des zones problématiques (Figure 1-1).

Ces microdispositifs devraient inclure un système de propulsion, un système de contrôle et des équipements leur permettant de réaliser une action thérapeutique. De plus, ils devraient être nécessairement biocompatibles. La réalisation d'un tel dispositif nécessite l'intégration de ces nombreux composants, difficile à réaliser aux dimensions souhaitées avec les technologies actuellement disponibles. Des simplifications du fonctionnement et du contrôle de ces composants sont nécessaires pour que la taille du dispositif soit compatible avec les dimensions du corps humain. Dans ce contexte, le laboratoire de Nanorobotique de l'École Polytechnique de Montréal (EPM) en collaboration avec le Laboratoire pour l'Innovation et l'Analyse de Bioperformances (LIAB, EPM) et le Centre Hospitalier Universitaire de Montréal (CHUM) développent un microdispositif ferromagnétique, appelé Magnetic Resonance Submarine (MR-Sub) propulsé dans les vaisseaux sanguins par des gradients magnétiques générés par un système d'IRM [29; 30; 51; 82; 121; 124; 125]. Ce projet présente plusieurs avantages parmi lesquels :

- l'utilisation d'une plateforme d'IRM déjà fortement implantée dans les hôpitaux qui ne nécessitera pas de nouvelles installations conséquentes ;
- le système d'IRM utilisé permet à la fois la propulsion, le contrôle et la visualisation du dispositif;
- le système de propulsion est réduit à un corps ferromagnétique sphérique, ce qui simplifie le design du dispositif.

Les applications visées se situent dans le domaine du cardiovasculaire [166] et de la neurochirurgie [152]. La conception de composants fonctionnels comme des pinces, des systèmes de libération d'agents thérapeutiques doit être simplifiée afin de faciliter leur intégration. Dans cette optique, l'utilisation des champs magnétiques générés par l'IRM comme source d'énergie et de contrôle représente une alternative très attrayante pour la

fonctionnalité du dispositif lui-même. Des matériaux magnétiques intelligents, capables de se déformer dans un champ magnétique, sont étudiés pour réaliser les composants fonctionnels du dispositif. De même, des nanoparticules pourraient être transportées avec le MR-Sub puis être libérées afin d'atteindre des vaisseaux sanguins de diamètre très petit et réaliser une action thérapeutique. Le choix des matériaux pour la réalisation de ces différents composants du microrobot est donc très important. Ces matériaux doivent répondre aux conditions de fonctionnement des composants du dispositif, être compatibles avec le système d'IRM et être biocompatibles.

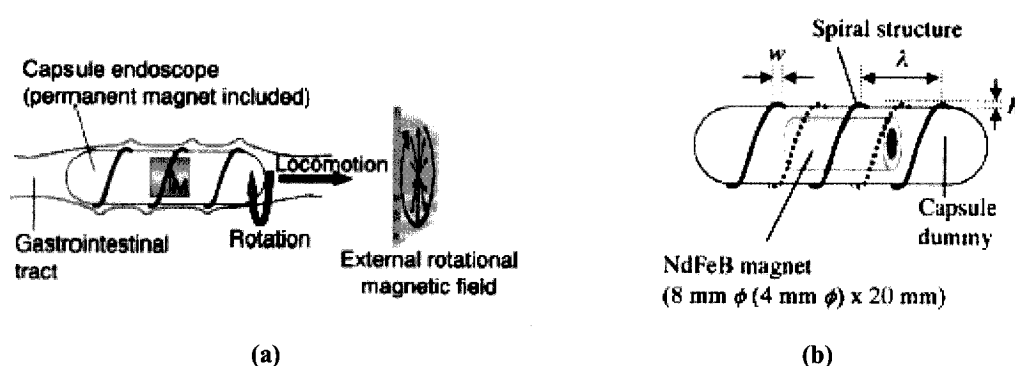
Ce mémoire a pour objectif de choisir des matériaux qui répondent aux critères de fonctionnement du MR-Sub et de ses composants fonctionnels et d'évaluer par la suite leur biocompatibilité. Ce travail de maîtrise est présenté de la façon suivante : une revue de littérature sur les microdispositifs thérapeutiques, la présentation des objectifs de travail, la conception d'un microdispositif magnétique contrôlé à distance avec la présentation du cahier des charges et de ces conditions en fonctionnement, le choix des matériaux pour les différents composants. La partie suivante présente le matériel et les méthodes utilisés afin d'évaluer le potentiel de chaque matériau, puis les résultats et une discussion, une discussion générale, une conclusion sur le travail réalisé et les perspectives des travaux futurs.

CHAPITRE II : REVUE DE LITTÉRATURE SUR LES MICRODISPOSITIFS THÉRAPEUTIQUES CONTRÔLÉS À DISTANCE

Ce chapitre présente les différents concepts de microdispositifs se déplaçant dans les vaisseaux sanguins et contrôlés à l'extérieur du corps. Une première partie introduit les dispositifs propulsés grâce au magnétisme. La deuxième partie se concentre sur d'autres systèmes de propulsion.

2.1 Microdispositifs thérapeutiques propulsés magnétiquement

Depuis quelques années, l'endoscopie gastro-intestinale a considérablement évolué avec l'apparition de capsules ingérées par le patient et qui prennent des clichés de l'intestin. Le but de ce dispositif est la détection de maladies. Cependant, le mouvement de la capsule n'est pas contrôlé et il est possible qu'elle manque une maladie. Afin de remédier à cette limite, un système de déplacement est ajouté à la capsule [168] (Figure 2-1 (a)).



(a) (b)
Figure 2-1 : (a) Concept d'une capsule endoscopique utilisant un activateur magnétique, (b) Schéma de la capsule (l'ajout d'une deuxième spirale est représenté en pointillé) [167]

Le déplacement de la capsule est réalisé en utilisant un activateur magnétique composé d'une spirale et d'un aimant permanent (Figure 2-1 (b)). Le mouvement est permis par l'application d'un champ magnétique externe rotatif (Figure 2-1 (a)) [213]. La direction du déplacement peut être contrôlée en changeant le plan de rotation du champ. Le diamètre de la capsule est 11 mm et sa longueur est de 40 mm.

Un autre projet de la même équipe est la réalisation d'une micro machine magnétique pour réaliser de l'hyperthermie localisée [168]. Le dispositif est constitué d'un aimant permanent en Nd-Fe-B (Neodyme-Fer-Bore) et d'une pointe en laiton en forme de spirale (Figure 2-2 (a)).

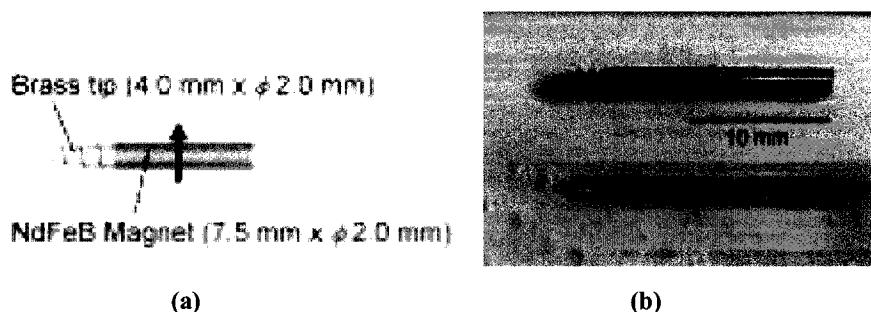


Figure 2-2 : (a) Vue schématique de la micromachine magnétique de type spirale (la flèche représente la direction de l'aimantation selon le diamètre), (b) Photographie des machines pour l'hyperthermie (au dessus : système de chauffage avec le permalloy, en dessous système chauffant avec un anneau métallique) [168]

Comme le dispositif présenté précédemment, l'aimant est magnétisé dans la direction du diamètre et ainsi la machine peut tourner dans un champ magnétique rotatif. Quand le dispositif tourne dans du gel, la forme de spirale confère la force de déplacement. Des essais ont montré que ce dispositif pouvait traverser un échantillon de tissu animal [76]. Pour réaliser l'hyperthermie, deux types d'éléments chauffants sont à l'étude : une barre en permalloy (80%Ni et 20%Fe) et un anneau en métal (Figure 2-2 (b)). En appliquant un champ magnétique alternatif, la température de ces éléments va augmenter par induction. Ces éléments sont mis après l'aimant permanent.

Une équipe suisse travaille sur le développement d'un microdispositif guidé à l'intérieur du patient par des champs magnétiques externes [217]. Ce projet ressemble fortement au principe du MR-Sub à la différence que le dispositif n'est pas propulsé dans les vaisseaux sanguins avec un système d'IRM mais par des bobines magnétiques externes. Cette étude montre que le dispositif testé (Figure 2-3) peut naviguer dans des fluides oculaires. Cette étude indique aussi la nécessité d'utiliser des gradients élevés (le minimum est 0.7 T/m) pour réaliser la propulsion.

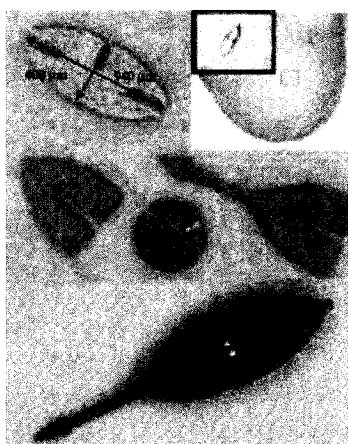


Figure 2-3 : Microrobot en nickel et ses composants [217]

2.2 Microdispositifs thérapeutiques avec des systèmes de propulsion non magnétiques

Le premier concept de microdispositif présenté dans cette partie est un microrobot similaire à un poisson capable de se déplacer dans de l'eau (Figure 2-4) [61; 171]. Ce dispositif pourrait selon les auteurs être utilisé pour réaliser de la microchirurgie dans les vaisseaux sanguins. La propulsion de ce dispositif est réalisée par un activateur fait d'un film polymérique conducteur ionique (ICPF). Le système de propulsion, basé sur l'analogie avec celui d'un poisson, confère une grande efficacité dans la conservation de l'énergie de propulsion et aussi utilise l'énergie du milieu environnant. Les dimensions de ce dispositif sont : 45 mm de long, 10 mm de large et 4

mm d'épaisseur. L'un des défis avec ce type de technologie est la réduction de la taille du dispositif.

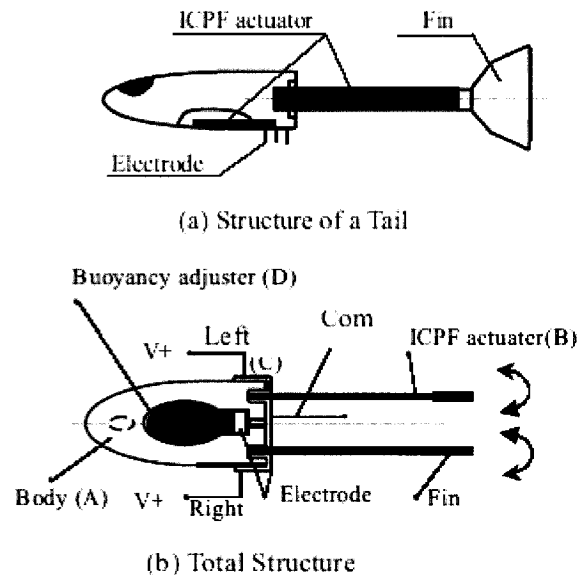


Figure 2-4 : Schéma du robot se déplaçant comme un poisson : (a) Structure de la queue, (b) Structure entière du microrobot [61]

Un microrobot chirurgical qui navigue à l'intérieur de l'urètre afin de détruire les calculs rénaux est en cours de développement. Le déplacement se fait selon le principe des bactéries [44]. Le robot utilise des flagelles synthétiques biomimétiques constitués de nanotubes de carbone multi parois qui sont mis en mouvement par un micromoteur (Figure 2-5 (a)). Les nanotubes de carbone sont choisis car le matériau qui constitue le flagelle doit être suffisamment élastique afin de permettre la conformation hélicoïdale et capable de résister à l'usure et à la fatigue en torsion (Figure 2-5 (b)). L'étude théorique montre que ce dispositif pourrait avancer à 1 mm/s avec une efficacité hydrodynamique de 2% pour une puissance de 1 nW avec des flagelles d'une longueur de 100 μm . Cependant, la destruction des calculs rénaux nécessite beaucoup plus d'énergie que pour le déplacement du dispositif. Les auteurs pensent qu'il faudra développer un mécanisme propre à la destruction des calculs.

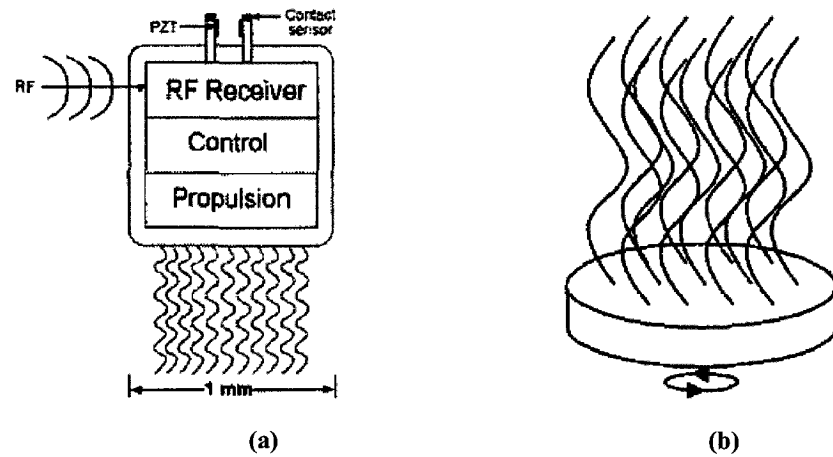


Figure 2-5 : (a) Design général du microrobot nageant dans l'urètre, (b) Principe du système de propulsion : la translation circulaire du substrat provoque des ondes hélicoïdales qui se propagent dans les flagelles [44]

Une autre équipe développe aussi un système de propulsion inspiré du mécanisme de déplacement des micro-organismes procaryotes et eucaryotes [14]. Ces dispositifs sont destinés à nager dans des fluides ayant une faible vitesse.

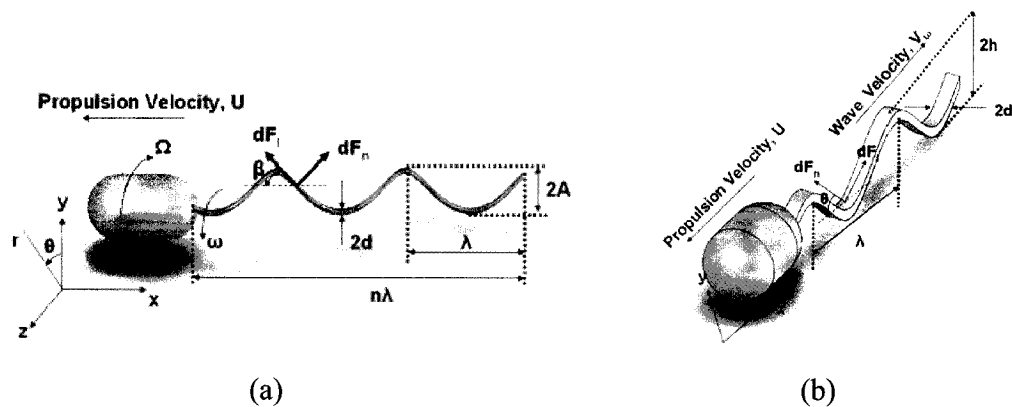


Figure 2-6 : (a) Schéma d'un microrobot nageant avec une propulsion par onde hélicoïdale, (b) schéma d'un microrobot nageant avec une propulsion par onde plane [14]

Les microorganismes procaryotes (bactéries) se déplacent grâce à la rotation de leur flagelle (Figure 2-6 (a)). Les flagelles des organismes eucaryotes (spermatozoïdes) génèrent un mouvement par flexion (Figure 2-6 (b)). Les auteurs montrent dans leurs

travaux que l'augmentation du nombre de flagelles permet d'augmenter la vitesse du dispositif. Il semble que le design optimum pour la propulsion soit un système avec plusieurs flagelles.

Cette revue de littérature montre que différents concepts de microdispositifs sont en cours de développement. Cependant, aucun de ces projets n'est rendu en phase clinique. Ces projets étant dans leurs premières étapes de développement, il apparaît que la biocompatibilité n'est pas considérée lors de l'élaboration de ces dispositifs. De plus la biocompatibilité de certains matériaux envisagés n'est pas nécessairement connue et documentée. Il apparaît que les auteurs se consacrent d'abord à valider les concepts des microdispositifs et leurs performances. L'utilisation des nanotubes de carbone pour des applications médicales est un sujet en pleine progression en raison de ses excellentes propriétés mécaniques, électriques et magnétiques. Cependant, de nombreuses questions se posent concernant la sécurité de ce matériau lorsqu'il est en contact avec un individu que ce soit lors de sa synthèse [208] ou lors de son application dans un patient [172]. La biocompatibilité des nanotubes de carbone dépend de sa surface [191], de sa structure (mono paroi ou multi paroi), de sa pureté et du catalyseur employé [83]. L'utilisation d'un dispositif constitué en nickel en raison de ses propriétés magnétiques (Figure 2-3) risque lui aussi de poser des questions au niveau de la biocompatibilité car cet élément est reconnu pour être toxique quand il est libéré dans l'organisme à partir d'une certaine dose [45]. Une étude montre que l'alliage Nd-Fe-B a une très faible résistance en corrosion dans une solution physiologique [65]. L'utilisation de ce matériau nécessitera donc des traitements afin d'améliorer sa biocompatibilité. La biocompatibilité des ICPF ne fait pas l'objet d'une recherche intensive. Cependant, une première étude sur le Nafion™, ICPF développé par la compagnie DuPont, montre des résultats très prometteurs [196].

En ce qui concerne le MR-Sub il a été démontré qu'il était possible de propulser, positionner et contrôler en temps réel le dispositif *in vitro* avec le système d'IRM.

L'étape suivante étant la validation *in vivo*, la biocompatibilité devient un requis majeur. Le prochain chapitre décrit en détail les objectifs de ce travail.

CHAPITRE III : OBJECTIFS

Ce travail de mémoire s'inscrit dans le cadre d'un projet ambitieux de développer un microdispositif endovasculaire propulsé par des gradients de champs magnétiques générés par un système d'IRM. Il mise à sélectionner des matériaux biocompatibles pour la fabrication des éléments de ce microdispositif, et qui soient fonctionnels et compatibles avec l'IRM.

Les objectifs du mémoire sont :

- établir le cahier des charges et les conditions en service d'un microdispositif médical contrôlé magnétiquement avec un système d'IRM ;
- réaliser un choix de matériau pour les différents composants ;
- évaluer la biocompatibilité des matériaux candidats ;
- présenter des solutions afin d'améliorer la biocompatibilité et le fonctionnement des matériaux.

La rédaction du cahier des charges est un élément capital pour réaliser le choix des matériaux pour les différents composants du dispositif. Même si les concepts de propulsion, de contrôle et de visualisation du MR-Sub en temps réel ont été démontrés *in vitro*, maintenant il faut réaliser le dispositif en prenant en considération les conditions de fonctionnement et le milieu vivant. Le cahier des charges permettra de déterminer les propriétés-clés pour la réussite du fonctionnement *in vivo* du MR-Sub. Les conditions de fonctionnement du dispositif permettent de déterminer des propriétés importantes pour le choix des matériaux et guident dans le choix des tests à réaliser pour évaluer la biocompatibilité. Cette partie introduit les notions de biocompatibilité liées au MR-Sub.

Le choix des matériaux pour ce type de dispositif est un défi et un des aspects originaux de ce mémoire. Le développement de ces nouveaux dispositifs nécessite l'introduction de matériaux généralement non utilisés dans les applications médicales.

La première évaluation de la biocompatibilité des matériaux doit se faire en fonction de leurs applications et aussi en se basant sur leurs propriétés. Il faut donc réaliser des essais qui permettent d'obtenir une première évaluation de la biocompatibilité de ces matériaux. Dans cet objectif, il faut aussi ajouter des procédés afin d'améliorer sa biocompatibilité si nécessaire. Étant donné le caractère nouveau de ce projet et l'utilisation de matériaux peu ou pas utilisés dans le domaine biomédical, les résultats devront être traités de façon précise et en comparant les résultats obtenus avec des travaux présentés dans la littérature.

Ce travail ayant pour objectif général une première évaluation de la biocompatibilité de différents matériaux, il est important de proposer des travaux à venir afin de pouvoir compléter les résultats présentés dans ce mémoire. Le but étant que ses perspectives de travail permettent la réalisation d'un dispositif thérapeutique biocompatible fonctionnant avec un système d'IRM le plus tôt possible.

CHAPITRE IV : CONCEPTION D'UN MICRODISPOSITIF THÉRAPEUTIQUE CONTRÔLÉ MAGNÉTIQUEMENT

La conception, la réalisation et l'utilisation clinique d'un micro-dispositif thérapeutique se déroulent en plusieurs étapes qui sont les suivantes :

- l'identification d'un besoin ;
- la conception du dispositif ;
- la synthèse des matériaux ;
- l'évaluation des matériaux (biocompatibilité, propriétés du matériau) ;
- la fabrication du dispositif ;
- la stérilisation et l'emballage ;
- l'évaluation du dispositif (tests *in vitro* et *in vivo*) ;
- la régularisation du dispositif par un organisme gouvernemental ;
- l'application clinique [158].

Actuellement, le projet MR-Sub se situe après l'étape du design. L'étape suivante concerne les matériaux pour réaliser ce microdispositif. L'évaluation d'un dispositif thérapeutique nécessite des informations qui démontrent que le produit final ne présente aucun risque pour l'organisme [88]. Le besoin d'évaluer biologiquement un dispositif médical dépend des matériaux utilisés dans le dispositif, les contacts avec l'organisme et la durée de ces contacts.

Cette partie introduit le cahier des charges du MR-Sub et présente ses conditions de fonctionnement en service. Dans les paragraphes suivants, des points importants liés au choix des matériaux seront traités plus longuement. Des travaux sur le MR-Sub sont effectués par d'autres étudiants. Par souci de concision, certains aspects seront décrits brièvement. Plus d'informations se trouvent dans les travaux cités en référence.

4.1 Cahier des charges

Le cahier des charges dresse toutes les contraintes liées au microdispositif. Ce cahier des charges est composé de quatre parties : les conditions d'utilisation du microdispositif, sa stérilisation, sa compatibilité avec le système d'IRM et son coût.

4.1.1 Conditions d'utilisation

Ce paragraphe décrit l'utilisation du microdispositif. Il est question des vaisseaux sanguins explorés, de la durée de l'opération et de la réutilisation du dispositif.

4.1.1.1. Vaisseaux sanguins

Le MR-Sub se déplace dans les vaisseaux sanguins. Sa taille est donc liée à celles des vaisseaux explorés. La taille du dispositif ne doit pas permettre de bloquer l'écoulement sanguin. La propulsion du dispositif doit être suffisante pour permettre son contrôle dans le sang. La propulsion dépend des gradients appliqués, du volume du corps ferromagnétique et du matériau le constituant [120; 126]. La taille est donc fixée par plusieurs paramètres. Actuellement, le diamètre visé du MR-Sub est 1 mm. Ceci permettrait son déplacement dans des vaisseaux de grandes dimensions.

4.1.1.2. Durée de l'intervention

Le dispositif a pour but de réaliser une action thérapeutique, c'est-à-dire que le dispositif réalise son opération puis il est récupéré par le clinicien. La durée de l'utilisation est entre deux et quatre heures. La durée dépendra aussi des particularités du patient (taille, état de santé) et aussi de la localisation de l'intervention.

4.1.1.3. Utilisation

L'utilisation dépendra de son application. Actuellement, le MR-Sub est conçu pour un usage unique. Si le dispositif doit être réutilisé alors il faudra prendre en compte la question des biofilms formés lors de l'utilisation du microdispositif et sa stérilisation pour un nouvel emploi [7; 189]. Il faut aussi penser à l'éventualité que le

dispositif peut être laissé dans le patient afin de délivrer un traitement sur plusieurs heures, même plusieurs jours.

4.1.2 Stérilisation

La stérilisation est un point à prendre en compte dès le début du design. Il est apparu que les dispositifs médicaux avec des formes complexes posaient des difficultés pour la stérilisation [7; 109]. La technique de stérilisation peut aussi affecter les propriétés des matériaux utilisés. Le dispositif doit être stérilisé sans altération de ses propriétés et la stérilisation doit être réalisable à travers l'emballage du dispositif.

4.1.3 Compatibilité avec le système d'IRM

La propulsion du MR-Sub requiert l'utilisation d'un matériau magnétique. Or, les matériaux magnétiques sont connus pour causer des distorsions du champ dans le système d'IRM ce qui a pour conséquence d'entraîner une distorsion de l'image appelée un artefact [120]. La visualisation du dispositif dans l'organisme est impérative. De plus, il faut que le repérage soit rapide et compréhensible par le clinicien afin de modifier l'action du dispositif dans un court délai. Il faut aussi que la durée de l'intervention ne présente pas de danger pour la santé du patient [46]. Il a été montré, qu'un système d'IRM fonctionnant à 1.5 T à une fréquence de 64 MHz était sécuritaire pour le patient [169].

4.1.4 Coût du microdispositif

Comme tout projet, il faut que le dispositif développé soit viable économiquement. Les coûts d'utilisation d'un système d'IRM sont élevés, il faut que la performance de l'intervention réalisée avec le dispositif justifie son coût. À ce stade du projet, il est difficile d'évaluer un coût acceptable, car il est fortement lié à l'application du dispositif. Dans le cadre des opérations en radiologie, le temps-personnel constitue un coût important de l'intervention. Si le MR-Sub permet de réduire le temps-personnel et la durée de l'opération, alors le projet sera viable économiquement. Un autre point

important à prendre en compte concerne l'efficacité du traitement. Si le MR-Sub permet de soigner une maladie en 1 fois par rapport à des techniques qui nécessitent plusieurs interventions comme la chimiothérapie, alors le coût de l'opération peut être plus élevé. Dans la discussion, il faut aussi considérer le confort du patient. À titre d'exemple, dans les applications vasculaires l'apparition des endoprothèses, plus connues sous leur nom anglais *stent*, a considérablement changé les techniques pour traiter les sténoses (rétrécissement du diamètre d'un vaisseau sanguin). Avec l'utilisation des endoprothèses sont apparus de nouveaux problèmes comme une restenose après une certaine période d'implantation. Des endoprothèses à élution de médicaments permettant de limiter la restenose ont donc été développées. Cependant, leur coût est fortement supérieur (+ 2000\$) à celui d'une endoprothèse classique [72]. Il apparaît que l'utilisation de ces endoprothèses augmenterait les frais d'opération de 900\$ par patient. Pour les hôpitaux, l'utilisation des nouvelles endoprothèses entraînerait des coûts supplémentaires de 3.8 millions de dollars. Cependant, des études montrent que la différence de coût sur une année n'est pas si importante entre les deux types d'endoprothèses (Tableau 4-1) [140; 145].

Tableau 4-1 : Estimations des coûts de revascularisation des endoprothèses à élution de médicaments [140]

Catégorie des coûts	Type d'endoprothèse	Coût moyen (\$)
Procédure initial	Endoprothèse classique	4395
	Endoprothèse à élution de médicaments	7252
Suivi à 12 mois	Endoprothèse classique	8040
	Endoprothèse à élution de médicaments	5468
Coût total à 1 an	Endoprothèse classique	16504
	Endoprothèse à élution de médicaments	16813

Un point aussi en prendre en considération est la disponibilité et le coût d'utilisation d'un système d'IRM [56]. Une notion qui ne doit pas être oubliée dans le coût est la fabrication du MR-Sub. Si le dispositif n'est réalisable qu'en utilisant des

procédés de fabrication très coûteux et difficilement reproductibles, la commercialisation du dispositif sera fortement compromise.

4.2 Conditions de fonctionnement

Cette partie détaille les conditions du fonctionnement du MR-Sub. Le but de cette partie est de présenter les points-clés auxquels le MR-Sub devra répondre. Cette partie commence par l'hémocompatibilité, c'est-à-dire les réactions entre les vaisseaux sanguins et le MR-Sub, ensuite il est question de la corrosion des biomatériaux métalliques, car le MR-Sub nécessite l'utilisation de métaux magnétiques, puis la propulsion qui fait appel aux notions de biomécanique, c'est-à-dire les interactions du MR-Sub avec la force et la vitesse du flot sanguin, et aussi à la force magnétique générée par le système d'IRM et se termine par les conséquences de l'utilisation du MR-Sub.

4.2.1 Hémocompatibilité

Lors de l'introduction du microdispositif dans le système sanguin un certain nombre d'événements peuvent avoir lieu : des composants du sang comme les globules rouges et les plaquettes sont déposés à l'interface sang/biomatériau pouvant entraîner la formation d'un thrombus, la coagulation et la fibrinolyse, et l'activation du système immunitaire [157]. La réalisation de ces événements peut entraîner l'échec de la mission thérapeutique. Cette partie commence par la présentation des vaisseaux sanguins puis décrit les réactions possibles avec le microdispositif.

4.2.1.1 Vaisseaux sanguins

Le sang est une suspension de cellules baignant dans un liquide appelé le plasma. Les cellules sanguines sont classées en trois catégories : les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes. Les globules rouges ou érythrocytes (5 millions/mm^3 de sang) assurent le transport des gaz respiratoires et confèrent aux individus leur groupe sanguin. Ils contiennent une protéine cytoplasmique, l'hémoglobuline, qui transporte

l'oxygène. Les globules blancs ou granulocytes participent à la défense de l'organisme. Les plaquettes ($200000/\text{mm}^3$ de sang) permettent la coagulation et la formation de caillot [27].

La paroi des vaisseaux sanguins est composée de trois couches majeures : l'intima, le média et l'adventice. L'intima, constituée d'une simple couche de cellules endothéliales, permet un revêtement antithrombogénique des vaisseaux sanguins et constitue une barrière pour les cellules sanguines mononucléaires, un gradient de diffusion aux cytokines systémiques et aux facteurs de croissance. La frontière de l'intima est une couche élastique interne. Le média comprend des couches alternées de cellules lisses musculaires. L'adventice est un tissu dense contenant des fibres de collagènes en abondance, des fibres élastiques dispersées et myofibroblastes identiques aux cellules musculaires lisses.

4.2.1.2 Réactions possibles avec le microdispositif

L'utilisation de biomatériaux en contact direct avec le sang peut entraîner l'activation de la coagulation sanguine ainsi que des réactions inflammatoires. Ces réactions proviennent du mécanisme de défense de l'organisme à la présence d'un corps étranger [200]. Les conséquences peuvent être : la génération de thrombose, une instabilité hémodynamique, de la fièvre, et des dommages aux organes par exemple.

Quand le matériau sera en contact avec le sang, de nombreuses protéines vont se déposer en quelques secondes. Ce phénomène s'appelle l'opsonisation. Les principales protéines à adhérer sont l'albumine, les fibrinogènes et les immunoglobulines. Après l'adhésion initiale des protéines, un échange continu avec des protéines libres du milieu a lieu et atteint un équilibre deux heures après. La déposition et la conformation de certaines protéines du plasma sur la surface artificielle comme le Factor XII, les fibrinogènes, et les vitronectines sont des critères pour une thrombogénicité ultérieure. Après sa déposition sur certaines surfaces, les fibrinogènes conduisent à une forte adhésion de plaquettes par les récepteurs des plaquettes glycoprotéines (GpIIbIIIa), suivies par l'agrégation de plaquettes, et la libération de substances procoagulantes des

plaquettes. De plus, l'activation par contact induit l'activation de la cascade de la coagulation.

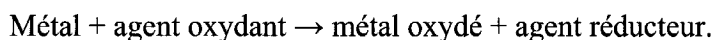
La dénudation du tissu endothéliale, pouvant être causé par un choc du micro-dispositif avec la paroi des vaisseaux sanguins, présente la matrice sous endothéliale et conduit à l'adhésion et l'agrégation de plaquettes. Le sous-endothélium est complètement couvert de plaquettes immédiatement après sa dénudation. Les propriétés rhéologiques du sang influencent l'adhésion des plaquettes, la capture et l'adhésion des leucocytes ainsi que leur émargination dans le flot sanguin. Il est important de noter que ces facteurs sont utilisés pour qualifier l'hémocompatibilité lors de tests *in vitro*.

Un biomatériau, devant être utilisé dans les vaisseaux sanguins, doit minimiser la formation de thrombose. L'adhésion et l'activation des plaquettes à la surface d'un biomatériau sont des étapes importantes dans la thrombose et sont gouvernées par l'énergie de surface et la mouillabilité du matériau. L'adsorption des protéines du plasma ainsi que le type de protéine sont liés à la mouillabilité de la surface. L'adhésion peut être modulée en ajustant les propriétés de surface, et plus particulièrement l'énergie de surface. Il est supposé que les surfaces hydrophiles d'un dispositif médical exposées au flot sanguin d'un patient et dans des conditions d'écoulements turbulents seront moins susceptibles à l'accumulation de plaquettes que les surfaces hydrophobes. La rugosité a une influence sur la thrombogénicité, mais son impact n'est pas clairement expliqué. Le caractère hydrophile/hydrophobe d'une surface est évalué à l'aide de la détermination de la tension de surface selon le principe de l'angle de contact [200].

4.2.2 Corrosion

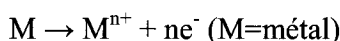
La corrosion est un phénomène important dans l'évaluation de la biocompatibilité des biomatériaux métalliques. La résistance à la corrosion joue un rôle décisif dans la réussite de l'utilisation des alliages métalliques comme biomatériaux. L'évaluation *in vitro* de ces paramètres est la première étape dans la procédure d'acceptation de ces nouveaux matériaux pour les applications médicales [67].

La corrosion, du latin *corrodere* signifiant ronger, attaquer, est « une réaction interfaciale irréversible d'un matériau avec son environnement, qui implique une consommation du matériau ou une dissolution dans le matériau d'une composante de l'environnement » [101]. Généralement, la corrosion d'un métal provient d'une réaction d'oxydoréduction irréversible entre le métal et un agent oxydant contenu dans l'environnement. La réaction est la suivante [101]:

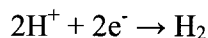
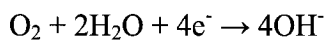


L'oxydation a lieu à l'anode (réaction 1) et la réduction à la cathode (réaction 2) [12].

Réaction 1 :



Réaction 2 :



Généralement, dans les solutions neutres, la réduction d'O₂ est la principale réaction cathodique [12]. La corrosion entraîne une diminution de la masse du métal (anode) qui peut être reliée au courant électrique par la loi de Faraday :

$$\Delta m = (tM/zF)I$$

$$(\Delta m/tS) = (M/zF)i$$

avec M= poids moléculaire du métal, z= le numéro d'oxydation de l'ion métallique, F= la constante de Faraday (F=96487 C.mol⁻¹), I=courant, i=la densité de courant, et Δm=perte de masse.

La perte de masse se traduit par la dissolution des ions métalliques dans l'organisme [12].

La vitesse des réactions d'oxydoréduction, exprimée par la densité de courant, est fonction du potentiel appliqué, et les courbes correspondantes sont appelées courbes de polarisation [12]. À la surface de tout matériau métallique, les réactions d'oxydation et de réduction vont à la même vitesse et chaque réaction a sa propre courbe de polarisation. L'intersection de ces deux courbes définit le potentiel de corrosion, noté E_{corr}, ainsi que le courant de corrosion, noté I_{corr}. À E_{corr}, la vitesse d'oxydation est égale

à celle de la réduction [12]. Généralement, la vitesse de corrosion s'exprime en mpy (mil per year) qui signifie la récession de la surface par an [21].

La passivation permet la création à la surface d'un métal d'un film d'oxyde, appelé le film passif, qui sépare l'électrolyte du métal. On dit alors que le métal est passif, en opposition au terme actif qui signifie que le métal est en contact direct avec la solution. L'état passif d'un métal le protège de la corrosion. Généralement, l'épaisseur d'un film passif est de 2 à 3 nm [101]. Lors de la dissolution d'un métal actif (dissolution active), un transfert de charges à l'interface métal-électrolyte a lieu selon la réaction 1.

La dissolution passive, qui dépend des propriétés du film de protection, est plus lente que la dissolution active [101]. La région d'une dissolution active correspond à l'augmentation de la vitesse de corrosion à de faibles potentiels (Figure 4-1).

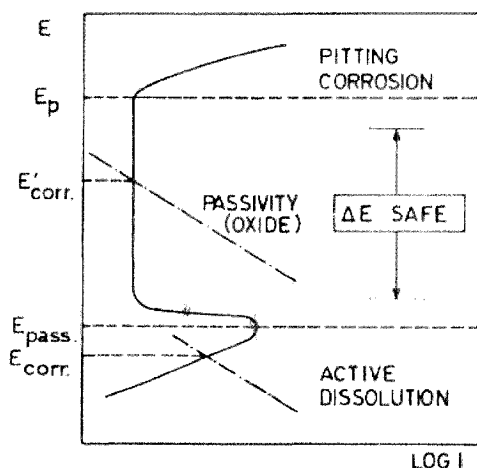


Figure 4-1 : Courbe schématique de polarisation anodique d'un métal présentant un comportement passif. Deux situations possibles sont représentées : la corrosion dans la région de la dissolution active (E_{corr}) et dans la région de passivité (E'_{corr}) [12].

La chute du courant qui est constatée ensuite est due au fait que la surface est couverte par un film d'oxyde qui isole le métal de la solution. Le métal est alors dans un état de passivité et la vitesse de corrosion est faible. La passivité se termine quand la vitesse de corrosion augmente à nouveau dû à l'apparition de corrosion par piqûration (Figure 4-1). Le potentiel auquel le film se brise est appelé le potentiel de piqûration

(Ep). Les piqûres apparaissent à la surface et une grande quantité d'ions métalliques est libérée. Selon le matériau et le milieu, les piqûres peuvent avoir différentes morphologies (Figure 4-2).

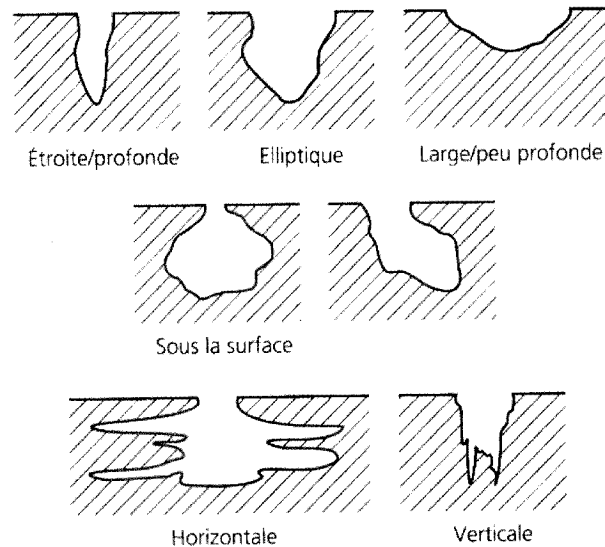


Figure 4-2 : Morphologies des piqûres [100]

Un métal qui l'on veut utiliser dans le corps humain doit présenter les propriétés suivantes :

- une densité de courant de passivation faible ce qui assure la formation à la surface d'une couche d'oxyde ;
- une faible densité de courant dans l'état passif ce qui entraîne une faible vitesse de libération d'ions métalliques ;
- un potentiel de piqûration (E_p) élevé : le film d'oxyde formé sera plus résistant aux attaques des espèces agressives ;
- un large intervalle de passivité (ΔE) : le film de passivation est stable sur un large intervalle de potentiel et ainsi il diminue le risque d'une corrosion accélérée (dissolution active ou piqûration) ;
- le potentiel de corrosion doit se situer au milieu de l'intervalle de passivité afin d'éviter qu'en raison d'une altération chimique de la solution, le potentiel E_{corr} ne soit en dessous de l'intervalle de passivité.

Des troubles dans l'organisme, par exemple lors de l'infection d'un tissu, entraînent une variation locale du pH. Une diminution du pH de la solution peut diminuer la résistance à la corrosion, car en dessous d'une valeur critique de pH, le métal perd sa passivité [12]. Généralement, un changement de pH dans la région alcaline ne provoque pas de variation du comportement du métal à la corrosion.

Les gaz, et plus particulièrement l'oxygène, peuvent avoir un effet sur la vitesse de corrosion. Il existe une discussion sur les effets des gaz sur les résultats de corrosion *in vitro* et *in vivo*. On suppose que la présence d'une plus grande pression d'O₂ dans les artères confère à ce milieu une plus grande agressivité [12].

Généralement, l'évaluation de la corrosion se fait par des tests *in vitro* où les protéines sont souvent manquantes dans la solution physiologique. Il a été montré que les protéines jouent un rôle dans les résultats de corrosion, mais leurs actions ne sont pas clairement expliquées.

Les ions Na⁺ et Cl⁻ sont les plus importants et les ions Cl⁻ ont un effet négatif sur la résistance à la corrosion. Le chlore affecte la résistance à la piqûration de tous les métaux [101]. La résistance à la piqûration diminue avec l'augmentation de la concentration en chlore. Les essais *in vitro* de corrosion sont réalisés en utilisant des solutions physiologiques contenant ces ions [12].

Le tableau suivant présente les potentiels de corrosion obtenus dans une solution physiologique de Hank's (solution physiologique). Ces valeurs permettront de situer les matériaux évalués dans ce mémoire.

Tableau 4-2 : Tableau récapitulatif des valeurs de corrosion de matériau pour des applications médicales obtenues dans une solution de Hank's d'après la littérature (NiTi CP = Nickel-Titane ayant été électropoli puis passivé chimiquement, 316L = acier inoxydable pour application médicale, N-Ti64 = Titane avec une nitruration de sa surface, N-316L = 316L avec nitruration de sa surface, SmCo₅ = Samarium-Cobalt, Nd-Fe-B = néodyme-fer-bore)

Matériau	Ecorr <i>V/SCE</i>	Icorr <i>μA/cm²</i>	Référence
NiTi CP	0,050	0,004	[35]
Al ₂ O ₃ recouvert par Co-Cr-Mo	0,009	23,139	[216]
N-316L	-0,065	0,400	[106]
N-Ti64	-0,090	0,011	[202]
CoCr	-0,135	0,050	[159]
Ti64	-0,165	0,011	[202]
316L	-0,170	2,800	[106]
NiTi MP	-0,190	0,071	[35]
Co-Cr-Mo	-0,236	40,856	[216]
Ti-6Al-7Nb	-0,368	0,053	[40]
Ti-13Nb-13Zr	-0,374	0,028	[40]
Ti-6Al-4V	-0,407	0,019	[40]
SmCo ₅	-0,650	246,300	[65]
Nd-Fe-B	-0,822	5361,000	[65]

4.2.3 Propulsion magnétique avec un système d'IRM dans les vaisseaux sanguins

Ce paragraphe traite de la propulsion du microdispositif. Il prend en compte, la forme du dispositif, les propriétés biomécaniques des vaisseaux sanguins et les propriétés magnétiques du système d'IRM. La propulsion est directement liée à ces deux paramètres.

La première étude de faisabilité du projet a montré que la forme optimale du dispositif serait sphérique pour la propulsion [123]. L'avantage de la sphère, par rapport à une ellipse est que l'ellipse aura plus de difficulté à passer les tortuosités des vaisseaux sanguins ce qui peut limiter grandement sa navigation. Le diamètre du dispositif dépend

des vaisseaux sanguins. Pour l'instant, l'activité du MR-Sub est dans le système artériel. Le diamètre du système de propulsion est de l'ordre de 1 à 3 mm dépendant de l'artère explorée. Concernant la propulsion, il existe un rapport de diamètre pour lequel le rapport entre le poids et la force de traînée est optimisé. La force magnétique doit être au moins égale à la force exercée par le flot sanguin sur le microdispositif. Le système d'IRM présente des limites pour la génération des gradients. Il faut prendre en compte le temps limite pour maintenir le gradient avant de lancer la séquence de visualisation. Les gradients de l'IRM sont caractérisés par un temps de montée, une amplitude et un temps de descente. En effet, les bobines ne sont pas conçues pour générer en permanence des gradients. Il faut prendre en compte le temps de refroidissement. Ceci a pour conséquence que la propulsion n'est pas continue. Elle est interrompue pendant à peu près 20 ms.

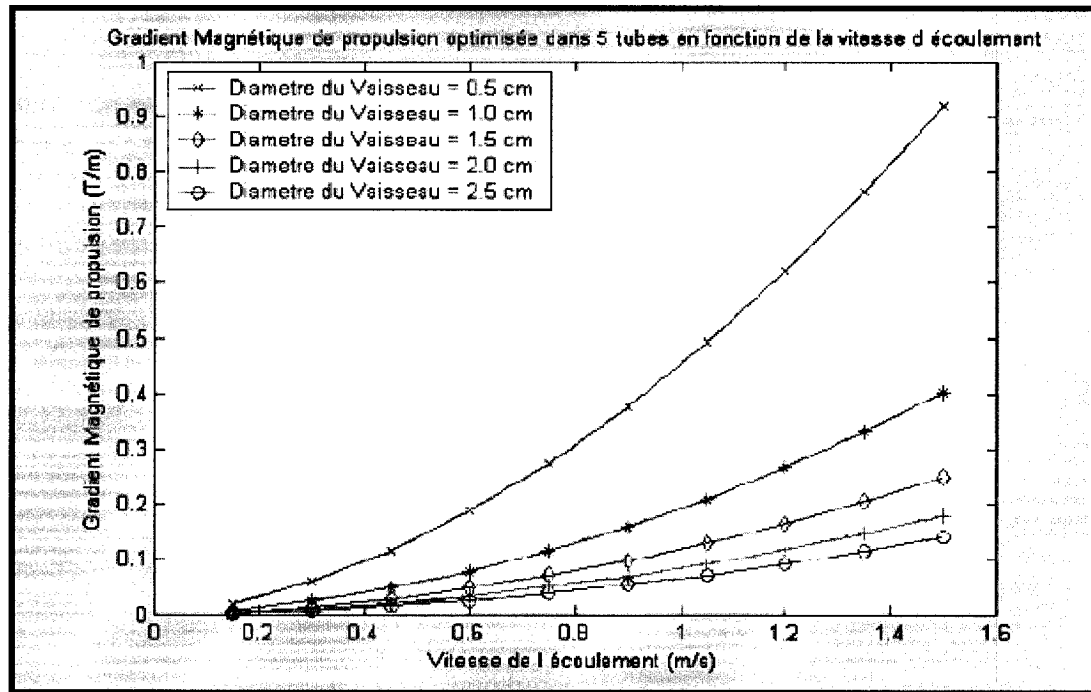


Figure 4-3 : Gradient magnétique de propulsion optimisé dans 5 tubes en fonction de la vitesse d'écoulement. Les tubes correspondent à différents diamètres de vaisseaux sanguins [123].

Il a été montré que les gradients à appliquer sur le microdispositif augmentent lorsque l'échelle diminue (Figure 4-3). Le gradient maximal fourni par un système d'IRM fixe donc la taille minimale des vaisseaux dans lesquels il sera capable de propulser des billes. Si l'on veut diminuer le diamètre du dispositif, il faut introduire de nouvelles bobines dans le système d'IRM dédiées à la propulsion. Il faut faire attention aussi à ne pas faire des variations rapides dans les bobines de gradients, car elles peuvent induire des stimulations des nerfs périphériques chez le patient. Actuellement, les gradients fournis par l'Avento de Siemens utilisés par le MR-Sub sont de l'ordre de 40 mT/m. Le champ magnétique est de 1.5 T. Ils limitent la propulsion du MR-Sub, surtout pour la lévitation de la bille. Les vaisseaux pouvant être explorés sont les grandes veines et le système artériel dont le diamètre est compris entre 2 mm et 3 cm [123].

4.2.4 Conséquences de la présence du dispositif sur la santé du patient

Ce paragraphe traite des conséquences possibles de la présence du microdispositif sur l'organisme après la fin de sa mission thérapeutique et plus particulièrement sur la libération d'ions métalliques provenant du dispositif.

La toxicité des ions métalliques est à considérer comme un effet systémique, c'est-à-dire que la libération des ions a lieu dans l'organisme provenant probablement de la corrosion des parties métalliques du dispositif. La toxicité des éléments métalliques peut entraîner les réactions suivantes : des altérations du métabolisme, des altérations dans les interactions hôte-parasite, des interactions immunologiques, agir comme des agents antichimiotactiques (suppression immunologique non spécifique) et aussi de la carcinogenèse [67]. Le cobalt, le chrome, le nickel et le vanadium sont tous des métaux qui sont nécessaires pour certaines réactions enzymatiques (Tableau 4-3). Cependant, en quantité excessive, ces éléments sont toxiques. Un excès de cobalt peut conduire à la polycythémie, à l'hypothyroïdisme, à la cardiomyopathie, et à la carcinogenèse. Le chrome peut provoquer la néphropathie, l'hypersensitivité, et la carcinogenèse. Le nickel peut conduire à l'eczéma, l'hypersensitivité et la carcinogenèse. Le vanadium peut causer des dysfonctionnements cardiaques et rénaux, et il a été associé à l'hypertension

et la psychose dépressive. Les éléments métalliques qui ne sont pas essentiels possèdent aussi une toxicité spécifique. Le titane, bien que considéré généralement comme inerte, a été associé à des maladies pulmonaires chez des patients qui y sont exposés au quotidien et dans des modèles animaliers. L'aluminium provoque des dysfonctionnements au niveau des reins et peut provoquer l'anémie, l'ostéomalacie et des dysfonctionnements neurologiques en incluant la possibilité de la maladie d'Alzheimer. Cependant, il est important de garder en considération que la toxicité des ces éléments provient d'études sur des formes solubles de ces éléments et n'est pas forcément applicable aux espèces chimiques issues de la dégradation du dispositif.

Lors de la libération des éléments de dégradation sous forme soluble, le système immunitaire est activé par la formation de complexe avec des protéines natives. Ces complexes métaux-protéines sont considérés comme des candidats antigènes pouvant provoquer des réponses d'hypersensibilités.

Tableau 4-3 : Concentration en métal dans les fluides corporels et dans les tissus humains [67]

		Ti	Al	V	Co	Cr	Mo	Ni
<i>Human body fluids ($\times 10^{-3}$ mM)</i>								
Serum	Normal	0.06	0.08	≥ 0.02	0.003	0.001	*	0.007
	TJA	0.09	0.09	0.03	0.007	0.006	*	< 0.16
Whole blood	Normal	0.35	0.48	0.12	0.002	0.058	0.009	0.078
	TJA	1.4	8.1	0.45	0.33	2.1	0.104	0.50
<i>Human tissue ($\mu\text{g/g}$) (roughly equivalent to: $\times 0.1$ 0.01 mM)</i>								
Skeletal muscle II	Normal	*	*	*	< 12	< 12	*	*
	TJA	*	*	*	160	570	*	*
Liver	Normal	100	890	14	120	< 14	*	*
	TJA	560	680	22	15200	1130	*	*
Lung	Normal	710	9830	26	*	*	*	*
	TJA	980	8740	23	*	*	*	*
Spleen	Normal	70	800	< 9	30	10	*	*
	TJA	1280	1070	12	1600	180	*	*
Kidney	Normal	*	*	*	30	< 40	*	*
	TJA	*	*	*	60	< 40	*	*
Lymphatic tissue	Normal	*	*	*	10	690	*	*
	TJA	*	*	*	390	690	*	*
Heart	Normal	*	*	*	30	30	*	*
	TJA	*	*	*	280	90	*	*

La corrosion et la libération des ions métalliques peuvent être améliorées en réalisant un recouvrement de surface avec un matériau qui est capable de former une couche protectrice stable.

4.3 Critères de sélection des matériaux et leur pondération selon leur application

Les deux premières parties de ce chapitre ont mis en évidence les différents critères à prendre en compte afin de choisir les matériaux pour réaliser les composants du microdispositif. L'échelle de pondération est de 1 à 5 avec 5 étant la valeur attribuée pour le critère-clé. Certains critères se retrouvent pour chaque composant, mais avec une pondération différente. La pondération est propre à chaque composant. Il est important de noter que certains critères doivent être considérés comme des restrictions, c'est-à-dire que même avec une pondération moindre par rapport au critère-clé ils doivent être respectés.

4.3.1. *MR-Sub*

Tableau 4-4 : Critères de sélection et leur pondération pour le MR-Sub

Critère	Pondération
Magnétisation à saturation	5
Biocompatibilité	4
Mise en forme	3
Stérilisation	3
Disponibilité	3
Taille	2
Compatibilité avec l'IRM	2
Coût	2

La propriété-clé pour le choix de matériaux dans le cadre du projet MR-Sub est la propulsion. Le but de ce projet est de démontrer qu'il est possible d'utiliser un système d'IRM pour propulser un microdispositif thérapeutique. Le matériau choisi doit donc posséder une très grande magnétisation à saturation. Dans le cadre du projet, la

biocompatibilité du matériau est importante aussi; il faut même apporter la nuance de restriction. Si le dispositif n'est pas biocompatible il ne pourra pas être utilisé dans le corps. Il faut donc évaluer le matériau en termes de corrosion, cytotoxicité et d'hémocompatibilité. Étant donné qu'il existe des traitements de surface afin d'améliorer la biocompatibilité, ceci explique pourquoi sa pondération n'est pas aussi haute que la propulsion. La disponibilité et la mise en forme du matériau sont des paramètres pertinents, car le projet MR-Sub a déjà commencé et des résultats doivent être obtenus rapidement. La stérilisation a une pondération élevée car étant donné que des essais *in vivo* sont planifiés dans ce projet, il faut absolument pouvoir stériliser le dispositif. Il faut aussi que le procédé employé n'altère pas les propriétés magnétiques. Même si la pondération du prix n'est pas élevée, il est important de prendre en compte ce point aussi.

4.3.2. Composants fonctionnels

Tableau 4-5 : Critères de sélection et leur pondération pour les composants magnétiques actifs

Critère	Pondération
Déformation magnétique	5
Biocompatibilité	4
Disponibilité	3
Mise en forme	3
Contrôle magnétique	3
Stérilisation	3
Taille	3
Compatibilité avec l'IRM	2
Coût	2

L'activation magnétique est le critère de choix pour ces composants. Il est donc très intéressant que le matériau candidat possède une déformation utilisable dans un champ magnétique. La biocompatibilité a une pondération importante, car l'utilisation et l'intégration de ces composants dans un dispositif est déjà un travail difficile, il faut

donc minimiser le plus possible les opérations complémentaires pour améliorer la biocompatibilité des matériaux candidats. Le matériau doit être disponible afin que des études postérieures à ce travail puissent être poursuivies. Les paramètres d'activation doivent être pris en compte si on veut activer plusieurs fois le dispositif. La mise en forme est un point à prendre en compte et plus particulièrement l'échelle à laquelle le matériau peut-être transformé afin de réaliser un composant. Le matériau doit être stérilisé avec des procédés déjà utilisés et dont l'efficacité est reconnue. Il faut que le coût du matériau soit acceptable si on veut pouvoir commercialiser le dispositif.

4.3.3. Nanoparticules thérapeutiques

Tableau 4-6 : Critères de sélections et leur pondération pour le choix de nanoparticules magnétiques pouvant être contrôlées dans le corps humain

Critère	Pondération
Magnétisation à saturation	5
Biocompatibilité	4
Compatibilité avec l'IRM	4
Fonctionnalisation	3
Stérilisation	3
Disponibilité	3
Coût	2
Agrégation	2

La magnétisation à saturation est le point clé du succès de l'utilisation des nanoparticules d'un point de vue contrôle. L'utilisation des nanoparticules magnétiques à des fins thérapeutiques a fait l'objet d'un certain nombre de travaux dans la littérature. L'une des difficultés majeures rencontrées dans le contrôle des nanoparticules est que les essais fonctionnent très bien *in vitro* avec des aimants permanents. Lors des essais *in vivo*, le contrôle magnétique reste sous-cutané. Il est très difficile de contrôler dans les tissus profonds. La biocompatibilité des nanoparticules magnétiques fait l'objet de recherches depuis seulement quelques années. La compatibilité avec le système d'IRM

est importante, car il est capital de pouvoir repérer la position des nanoparticules dans le corps. Afin d'améliorer l'efficacité des nanoparticules, il est possible de fonctionnaliser leur surface. Ce point est important vis-à-vis de l'application. La stérilisation des nanoparticules sans altération de leurs propriétés est importante. L'agrégation des nanoparticules peut être un problème lors de leur utilisation *in vivo*.

Les informations présentées dans cette partie permettent maintenant de faire des choix de matériaux répondant aux conditions du projet MR-Sub. Ce chapitre a permis aussi de présenter les paramètres de la biocompatibilité du microdispositif. Les informations présentées vont contribuer à l'élaboration du protocole pour l'évaluation de la biocompatibilité des matériaux candidats.

CHAPITRE V : SÉLECTION DES MATÉRIAUX CANDIDATS

Cette partie commence par le choix de matériau pour le système de propulsion du MR-Sub, puis les matériaux activables magnétiquement et enfin les nanoparticules magnétiques étudiées. Différents matériaux candidats vont être évalués par rapport aux critères de sélection présentés dans le chapitre précédent.

5.1 Matériau pour le système de propulsion (projet MR-Sub)

5.1.1 *Rappel sur les matériaux magnétiques*

Ce paragraphe est un résumé des propriétés caractéristiques des matériaux magnétiques. Il a pour but de présenter dans quelle catégorie des matériaux magnétiques, les matériaux candidats vont être choisis.

Les principaux comportements magnétiques sont : le diamagnétisme, le paramagnétisme, l'antiferromagnétisme, le ferromagnétisme et le ferrimagnétisme [42]. Le diamagnétisme correspond aux matières qui ne possèdent que des atomes non magnétiques. Il en résulte que leur aimantation, induite par un champ est très faible et opposée à ce dernier. Le paramagnétisme correspond à la magnétisation d'un matériau provenant des moments magnétiques permanents portés par tout ou partis des atomes. Les interactions entre ces moments sont infimes et leur orientation est libre dans n'importe quelle direction. Dans un champ magnétique, une aimantation induite de faible intensité parallèle au champ apparaît. L'antiferromagnétisme est un magnétisme de faible amplitude comme le paramagnétisme. Le terme antiferromagnétisme provient du fait qu'en dessous de la température de Néel, il apparaît un arrangement antiparallèle des moments magnétiques qui se divisent dans le cas le plus simple en deux sous-réseaux d'aimantations égales et opposées de sorte que sans champ, l'aimantation totale est nulle. Le ferromagnétisme, par opposition à l'antiferromagnétisme, favorise la mise en parallèle des moments magnétiques d'atomes voisins. Un matériau dit

ferromagnétique acquiert généralement une forte aimantation sous l'action d'un champ. Le ferrimagnétisme peut être comparé à l'antiferromagnétisme à la différence que les deux sous-réseaux n'ont pas la même aimantation. Il en résulte donc une aimantation spontanée. Étant donné que la magnétisation du matériau est très importante pour la propulsion, le comportement le plus intéressant pour le projet est le ferromagnétisme.

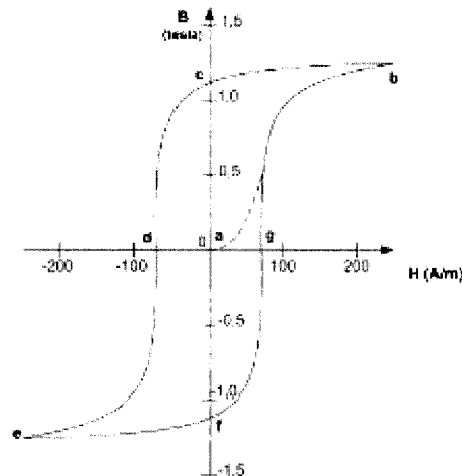


Figure 5-1 : Courbe de magnétisation d'un matériau ferromagnétique [82]

Dans les matériaux ferromagnétiques, il existe deux catégories : les ferromagnétiques durs et les ferromagnétiques doux. Les matériaux ferromagnétiques durs ont une coercivité supérieure à 10 kA/m et les matériaux ferromagnétiques doux ont une coercivité inférieure à 1 kA/m. Le moment magnétique d'un matériau ferromagnétique peut être nul : le matériau est alors désaimanté. Quand un champ magnétique est appliqué, son aimantation augmente selon la courbe en trait pointillé, appelé courbe de première aimantation (Figure 5-1). Dans un champ magnétique suffisamment élevé, l'aimantation d'un matériau ferromagnétique tend à saturer, on parle alors de la magnétisation à saturation (point b, Figure 5-1). Si le signe du champ varie entre deux extrêmes, la variation de l'aimantation n'est plus réversible et décrit un cycle d'hystérésis. La très forte aimantation et le cycle d'hystérésis sont les caractéristiques clés des matériaux ferromagnétiques et de nombreuses applications sont basées sur ses propriétés.

5.1.2 Matériaux candidats pour le système de propulsion

Afin de choisir le meilleur matériau ferromagnétique, un classement des matériaux magnétiques basé sur la littérature [42] a été fait selon leur magnétisation à saturation. L'aimantation d'un matériau ferromagnétique atteint une limite dans un champ magnétique (Figure 5-1). Le champ magnétique du système d'IRM est tel qu'un matériau ferromagnétique placé à l'intérieur atteindra sa magnétisation à saturation. Une première sélection des matériaux candidats est effectuée selon leur magnétisation à saturation.

Tableau 5-1 : Classement des matériaux magnétiques selon leur magnétisation à saturation

	Matériau	Magnétisation à saturation (T)
1	Fe-49%Co (Permendur)	2.40
2	Fe-17%Co (Vacoflux 17)	2.20
3	fer	2.16
4	cobalt	1.72
5	Nd ₂ Fe ₁₄ B	1.61
6	Fe-47,5%Ni	1.5
7	AISI 304L acier inoxydable	1.28
8	Fe-80%Ni	1.04
9	Fe-50%Ni-10%Cr	0.75
10	Cu ₂ MnAl	0.70

A partir de ce tableau, quatre matériaux ont été sélectionnés comme candidat potentiel pour réaliser le MR-Sub :

- les alliages fer-cobalt (Fe-Co) ;
- les alliages néodyme-fer-bore (Nd-Fe-B) ;
- les alliages fer-nickel (Fe-Ni) [154] ;
- l'acier inoxydable AISI 304L [2; 185].

Ces quatre matériaux représentent les matériaux ayant les magnétisations à saturation les plus intéressantes pour la propulsion. Si le MR-Sub est réalisé avec un

matériau ayant une magnétisation à saturation inférieure à 1 T, la propulsion du dispositif sera très difficile dans les vaisseaux sanguins.

Le tableau suivant (Tableau 5-2) présente les matériaux ainsi que leurs propriétés répondant aux critères de sélection. L'adéquation du matériau avec chaque critère est représentée par des '+'. Il est très difficile de chiffrer la réponse des matériaux aux différents critères surtout que certains critères n'ont pas été évalués dans la littérature. L'évaluation des matériaux par rapport aux critères a été fait en se plaçant dans le cas d'un microdispositif devant être homologué pour des applications cliniques. La note maximum pour un critère est quatre '+'. Une différence d'un '+' entre deux matériaux par rapport à un critère représente une différence de l'ordre de 25% s'il est possible de l'appliquer au critère. Par exemple un matériau ayant quatre '+' pour la propulsion fournira le maximum de propulsion et un matériau avec deux '+' permettra d'obtenir une propulsion moindre de 50% par rapport à celle obtenue avec le matériau ayant quatre '+'.
 '+':

Tableau 5-2 : Matériaux candidats pour la réalisation du MR-Sub selon les critères de sélection (+ : positif ; +/- : indécis, - : défavorable, ? : inconnu)

Critères	Pondération	Matériaux candidats			
		Fe-Co	Nd-Fe-B	Fe-Ni	304 L
Propulsion	5	++++	+++	++	++
Biocompatibilité	4	?	-	+/-	+
Mise en forme	3	+	++	++	+++
Stérilisation	3	+++	+++	+++	+++
Disponibilité	3	+++	+++	+++	+++
Taille	2	+++	+++	+++	+++
Compatible IRM	2	+	+	++	+++
Coût	2	+	++	++	+++

Dans ce tableau, le coût est donné pour la mise en forme à l'échelle microscopique. Même si ces matériaux peuvent être mis en forme à l'échelle nanométrique, ces résultats proviennent de travaux menés dans des laboratoires de recherche.

Normalement, les aciers de type 304L (0.023%C ; 18.22%Cr ; 0.34%Si ; 8.58%Ni ; 1.79%Mn ; 0.43%Mo) sont paramagnétiques. Cependant, ils peuvent devenir ferromagnétiques quand la phase martensitique α est produite [185]. Cet acier offre de bonnes propriétés en corrosion [2; 94]. Les aciers 304L peuvent être mis en forme à l'échelle nanométrique [180]. Ces aciers sont produits industriellement en grande quantité [94]. Cet alliage ne pose pas de problème pour être mis en forme à l'échelle microscopique [94].

Les alliages de fer-nickel présentent une magnétisation légèrement supérieure à celle des aciers 304L [154]. La biocompatibilité de ce matériau, et plus particulièrement sa résistance en corrosion, n'est pas clairement établie [38; 48; 139]. La mise en forme de cet alliage pour le projet MR-Sub est possible [43; 103]. Ce matériau peut être mis en forme jusqu'à l'échelle nanométrique [103; 136; 139; 179]. Ce matériau est disponible industriellement [139].

Les alliages Nd-Fe-B sont des matériaux ferromagnétiques durs avec une magnétisation à saturation de l'ordre de 1.6 T. Une limitation importante pour l'utilisation de ce matériau dans les applications médicales est sa faible résistance en corrosion [141; 142]. Afin d'améliorer sa résistance à la corrosion, il est proposé d'ajouter des éléments comme le dysprosium [219] ou bien par un recouvrement de sa surface avec un polymère comme du parylène [143]. Ce matériau peut être mis en forme de l'échelle microscopique [96] jusqu'à l'échelle nanométrique [148; 209]. Ce matériau est largement disponible et son coût est abordable [69].

L'alliage de fer-cobalt a une magnétisation à saturation très élevée. La biocompatibilité de l'alliage Fe-Co n'est pas étudiée. La mise en forme avec ce matériau est limitée pour les procédés à froid [139]. Cet alliage peut être mis en forme à l'échelle nanométrique [179; 192]. Le prix de cet alliage est élevé en raison du coût du cobalt.

Les alliages de fer-cobalt sont les matériaux présentant la plus haute magnétisation à saturation. L'utilisation d'un matériau très magnétique permet de compenser la limite des gradients fournis par le système d'IRM. La biocompatibilité de ce matériau ne semble pas avoir été évaluée. Les alliages de Nd-Fe-B sont un bon candidat en raison de leur magnétisation. La biocompatibilité de ce matériau a déjà fait l'objet de travaux. Une des principales applications de ce matériau est l'orthodontisterie. Cependant, cet alliage a des problèmes en corrosion et son utilisation requiert un recouvrement de surface. Les quatre matériaux peuvent être mis en forme jusqu'à l'échelle nanométrique. Ils peuvent être stérilisés par l'oxyde éthylène ; procédé qui ne modifiera pas les propriétés de ces métaux. La compatibilité avec le système d'IRM est impossible, car ces matériaux sont ferromagnétiques. Cependant, il faut s'assurer que le suivi est possible avec la méthode développée par l'équipe du MR-Sub. Concernant la mise en forme du MR-Sub dans sa taille actuelle, des billes en acier inoxydable 304L et Nd-Fe-B sont déjà disponibles commercialement. La mise en forme des alliages de fer-cobalt est plus difficile. Cependant, l'addition de certains éléments comme le vanadium ou le chrome améliore les possibilités de mise en forme, mais au dépend légèrement de la magnétisation.

D'après les critères de pondération, deux matériaux peuvent être retenus : les alliages de fer-cobalt et les alliages de Nd-Fe-B. Cependant, les alliages de Nd-Fe-B nécessitent un traitement de surface pour des applications médicales. La biocompatibilité de l'alliage Fe-Co n'est pas connue. Si ce matériau a un comportement en corrosion qui le rend non utilisable pour des applications *in vivo*, il faudra réaliser un traitement de surface. Afin d'avoir la meilleure propulsion possible, l'alliage de fer-cobalt est donc le matériau retenu pour cette étude.

Le prochain paragraphe présente l'alliage de fer-cobalt.

5.1.3 Alliages Fe-Co

5.1.2.1 Généralités

Les alliages Fe-Co equiatomiques, appelés Permendur, inventés dans le milieu des années 1920, présentent d'excellentes propriétés magnétiques [119; 173; 175]. Cependant, en raison de leur très grande fragilité [119], cet alliage n'avait pas d'application industrielle. L'addition de 2% en masse de vanadium en 1932 a donné naissance à l'alliage FeCo-2V, qui a permis d'augmenter sa ductilité et ainsi son utilisation dans l'industrie. La ductilité serait fortement liée à l'ordre dans la structure de l'alliage. L'ajout de vanadium permettrait de ralentir le processus d'ordonnement dans l'alliage et cet état peut être maintenu par une trempe. Les alliages de fer-cobalt présentent la plus haute magnétisation à saturation. Cette valeur dépend de la teneur en cobalt (Figure 5-2).

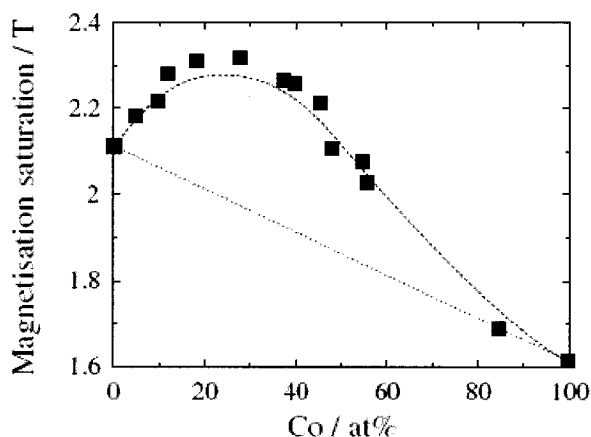


Figure 5-2 : Magnétisation à saturation de $\text{Fe}_{1-x}\text{Co}_x$ en fonction de sa composition [175]

Afin d'améliorer les propriétés des alliages fer-cobalt en vue d'une application précise, des recherches sur l'addition d'éléments comme le chrome, le nickel, le niobium, le tungstène ont été faites [175]. L'addition d'éléments ternaires (Ti, V, Cr, Ni, Cu) diminue la magnétisation à saturation à l'exception du magnésium. Les éléments Ti, V et Cr ont un comportement antiferromagnétique (Tableau 5-3).

Tableau 5-3 : Propriétés magnétiques à basse température des éléments purs à l'état solide. En gras encadré : les substances ordonnées. Ferro = ferromagnétique, AF = antiferromagnétique, dia = diamagnétique, para = paramagnétique, Ferri = ferrimagnétique [42].

H																		He
																		dia
Li	Be												B	C	N	O	F	Ne
para	dia												dia	dia	dia	AF	dia	dia
Na	Mg												Al	Si	P	S	Cl	Ar
para	para												para	dia	dia	dia	dia	dia
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr	
para	para	para	para	para	AF	AF	Ferro	Ferro	Ferro	dia	dia	dia	dia	dia	dia	dia	dia	
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe	
para	para	para	para	para	para		para	para	para	dia	dia	dia	*	dia	dia	dia	dia	
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn	
para				para	para	para	para	para	para	dia	dia	dia	dia	dia			dia	
Fr	Ra	Ac																
					Ce	Pt	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu
					*	para	AF		AF	Ferri	Ferro	Ferro	Ferro	Ferri	Ferri	Ferri	para	para
					Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lv
					para		para											

L'ajout du chrome influence sur les propriétés et la structure des alliages Fe-Co [198]. La quantité de chrome incorporée dépend de l'application visée. Par exemple, l'alliage Fe-28Cr-15Co-3.5Mo-1.8Ti a une magnétisation à saturation de 1.34 T [3]. Il a été montré que l'ajout en faible quantité de tantale et de niobium permet d'améliorer la ductilité comme le vanadium et aussi d'augmenter légèrement les propriétés magnétiques.

La magnétisation à saturation peut être optimisée selon le traitement thermique : microstructure, orientation des grains et recuit magnétique [173; 175].

5.1.2.2 Applications

Les applications de cet alliage sont relativement limitées en raison de son coût [173; 175]. Généralement, ces alliages sont utilisés pour des pièces polaires et pour les diaphragmes des combinés de téléphones [18]. Ses propriétés entraînent son application dans des dispositifs électriques et électroniques miniatures [18]. Des travaux portent sur le développement de film Fe-Co pour des systèmes multiphasés composés d'un matériau à l'échelle nanométrique ayant des phases magnétiques doux et durs [60;

146]. Des films à base de fer-cobalt-chrome présentent un intérêt pour l'enregistrement magnétique [150]. Afin de simplifier sa fabrication et pouvoir aussi réaliser des pièces avec des géométries complexes, des alliages Fe-Co à base de poudre sont développés [110]. La difficulté lors de l'utilisation de poudre est d'obtenir une bonne microstructure qui permettra d'avoir les propriétés magnétiques souhaitées. Le mélange se fait à partir de poudre de fer et de cobalt sous argon afin de minimiser l'oxydation.

5.1.2.3 Biocompatibilité

Les alliages Fe-Co ne sont pas utilisés dans des applications médicales. Des alliages de chrome-cobalt sont couramment utilisés pour des implants. De plus, il est recherché que les implants ne présentent pas de propriétés magnétiques élevées afin d'être compatibles avec les systèmes d'IRM. Ce paragraphe rassemble différentes informations permettant d'exploiter les résultats de biocompatibilité.

Une étude sur la résistance en corrosion d'alliage fer-cobalt-chrome dans une atmosphère corrosive montre que des régions contenant peu de chrome ont été lourdement attaquées [150]. Le chrome est connu comme un métal très réactif [45]. Le chrome est responsable de la couche de passivation et de repassivation des aciers inoxydables comme l'acier 316L. Cependant, les films passifs d'oxyde de chrome sont moins stables que ceux des oxydes de titane et c'est pourquoi le comportement en corrosion des aciers inoxydables est inférieur à celui du titane [45]. Le chrome peut entraîner des réactions allergiques, toxiques et carcinogènes [45].

Une étude sur la cytotoxicité et la mutagénicité des ions cobalts provenant d'appareillages orthodontiques [49] montre que le cobalt est cytotoxique et qu'il entraîne en grande quantité des dommages à l'ADN des cellules. Une grande concentration en ions cobalt provoque la nécrose de cellules sanguines mononucléaires et la toxicité augmente fortement avec le temps [57]. Il est suggéré que la toxicité des ions cobalt entraînerait d'abord l'apoptose puis la nécrose. Il est important de noter que l'apoptose est le mécanisme souhaité pour la mort cellulaire. La nécrose se produit en présence d'une substance très toxique qui entraîne des altérations structurales. Lors de l'apoptose,

l'élimination des débris cellulaires est terminée par les phagocytes et prévient ainsi une réaction inflammatoire tandis que la nécrose entraîne des réactions inflammatoires [57]. Cette étude montre aussi que la concentration en cobalt a une influence sur la viabilité cellulaire et le type de mort cellulaire. L'internalisation par les cellules des ions métalliques dépend fortement de facteurs comme l'état d'oxydation et la solubilité. Il est montré que certains métaux comme le chrome sont capables d'entrer dans la cellule facilement, tandis que d'autres comme le cobalt et le nickel sont internalisés très lentement et requièrent un long temps d'incubation [68]. Malgré la toxicité de ces éléments, des alliages à base de cobalt et de chrome sont utilisés, et plus particulièrement pour les implants orthopédiques [36].

À la vue de cette présentation de l'alliage, il apparaît clairement que l'utilisation de l'alliage Fe-Co dans une application médicale est originale et que l'évaluation de sa biocompatibilité est obligatoire. Cette section se continue par un rappel des possibilités de recouvrement de surface.

5.1.3 Rappel sur les recouvrements de surface pour les biomatériaux métalliques

Ce paragraphe présente les différents choix possibles pour le recouvrement de surface du MR-Sub. Cette partie commence par les différentes techniques de traitement de surface.

Les diverses méthodes de traitement de surface possibles d'un métal allant du traitement thermique jusqu'à l'implantation ionique sont choisies selon le matériau à protéger et l'application [71]. L'anodisation consiste à réaliser un recouvrement de surface par un oxyde dur et cohérent par des méthodes électrolytiques. Cependant, l'oxyde de protection est dérivé du métal de base, donc la résistance à la corrosion dépend du métal de base. L'électrodéposition est l'application d'un recouvrement métallique sur un autre substrat métallique. Il faut noter que maintenant il est possible de déposer un polymère avec cette méthode. Cette technique consiste en un transfert de

métal de l'anode (donneur métallique) à la cathode (substrat) dans une solution électrolytique en utilisant l'énergie électrique. Le dépôt par évaporation sous vide consiste à chauffer le matériau du recouvrement sous vide, puis étant évaporé à le condenser sur la surface à recouvrir qui est plus froide. L'implantation ionique, qui utilise des décharges luminescentes de haut voltage afin de préparer et d'activer la surface et aussi d'accélérer la déposition du matériau protecteur sur la surface, permet d'obtenir une forte adhésion. La vaporisation utilise le bombardement ionique dans une chambre fermée à basse pression. L'électrodéposition chimique en phase vapeur est réalisée par la décomposition thermique à l'état gazeux du matériau à déposer sur les surfaces préchauffées du matériau à recouvrir. Cette technique ne s'applique pas à tous les matériaux en raison du pré-chauffage des surfaces. La décharge luminescente consiste en la polymérisation de monomères organiques dans une décharge d'un gaz afin de recouvrir toute la surface d'un composant. Cette méthode produit un film polymérique sans inclusion d'élément volatile et sans piqûre [71].

5.1.3.1 Recouvrement de la surface avec un matériau métallique biocompatible

Dans le corps humain, le titane existe seulement pour une courte période dans sa forme nonmodifiée, et la majorité des résultats d'hémocompatibilité sont obtenus avec des oxydes ou des nitrures de titane. Les oxydes de titane diminuent la déposition de fibrinogènes de par sa nature semi-conductive. Cet effet s'explique par le fait que les fibrogènes et le titane ont des structures électroniques similaires. L'oxyde de titane sous sa forme cristallographique de rutil est plus stable à bas et haut pH que sous sa forme anastase [194]. La structure cristalline des films d'oxyde de titane semble influencer l'activation du système de coagulation plasmatique de façon mineure. La réalisation des films d'oxyde de titane se fait par implantation ionique générée par un plasma [194; 214]. La différence d'adsorption de protéine (fibrogène) sur un support en carbone isotropique pyrolysé à basse température (carbone LTI) et sur un film de TiO_2 , est de l'ordre d'un facteur 10 au début, voir un facteur 20 à la fin de l'expérience en

faveur du titane [214]. L'observation de l'adhésion des plaquettes confirme ce résultat. Une autre étude confirme que l'oxyde de titane a une meilleure hémocompatibilité que le carbone LTI, utilisé pour la fabrication des valves cardiaques [221]. Les travaux de [47] montrent que les monocytes sont sensibles à un changement de l'épaisseur de la couche d'oxyde tandis que les polymorphonucléaires (PMN) granulocytes réagissent plus à la rugosité de la surface. La pureté du film de titane joue un rôle important sur les résultats d'hémocompatibilité [144]. Une étude montre qu'un dépôt de titane sur de l'acier inoxydable 316 SS, suivie d'une implantation ionique afin d'obtenir en surface des nitrures de titane augmente de façon pertinente les propriétés en corrosion comme le potentiel de corrosion, le potentiel de passivation et le potentiel de piqûration [84]. L'étape d'implantation ionique à l'azote permet d'améliorer l'adhésion du dépôt de titane. L'efficacité du dépôt de nitrure de titane dépend fortement de la technologie employée. Lors d'un placage ionique par arc, le film de nitrure de titane peut présenter des particules et aussi des piqûres ce qui favorise la corrosion. Afin d'améliorer ce recouvrement, un dépôt de titane comme couche intermédiaire entre le substrat et le nitrure de titane augmente les résultats en corrosion et en hémocompatibilité. Une autre étude montre aussi que l'hémocompatibilité est meilleur avec des nitrures de titane que l'oxyde de titane [24; 195].

Un dépôt d'une couche mince de carbone sous forme de diamant amorphe peut être utilisé [33]. Cependant, la réussite du dépôt dépend fortement de la technique et des paramètres employés. L'implantation ionique par plasma permet de réaliser des dépôts de qualité sur des pièces aux formes géométriques complexes. Des essais sur un alliage NiTi montre que le dépôt de carbone augmente les propriétés en corrosion légèrement et protège surtout la surface de la piqûration [33]. Ce dépôt améliore aussi les résultats en hémocompatibilité.

Le tantale peut être utilisé comme recouvrement, car il est reconnu pour sa grande biocompatibilité et son excellente résistance à la corrosion. Ce matériau fait l'objet de plus en plus d'intérêt dans le milieu orthopédique [176]. Deux études démontrent son

efficacité à augmenter de façon importante la résistance à la corrosion ainsi qu'une excellente biocompatibilité [107; 118].

5.1.3.2 Recouvrement de la surface avec un matériau polymérique

Les polymères sont des matériaux très intéressants d'un point de vue de la biocompatibilité. Le majeur problème avec les recouvrements polymériques est leur adhésion sur la surface à recouvrir. Il faut que le site présente des zones d'accroches, c'est-à-dire des sites réactifs auxquels les molécules polymériques peuvent se lier [138]. Des recouvrements de surfaces métalliques avec des polymères sont utilisés pour améliorer l'hémocompatibilité des endoprothèses [99]. Afin d'obtenir un dépôt cohésif et fortement adhérent avec un fluoropolymère, un prétraitement de la surface du substrat métallique est nécessaire. Un polissage électrochimique a pour but d'enlever l'intercouche fragile incluant la couche d'oxydes naturels et la couche de contamination du carbone [66].

5.2 Matériaux candidats pour des composants actifs du microdispositif

Cette partie présente la sélection des matériaux magnétiques intelligents afin de réaliser des composants comme des pinces ou des systèmes de libération pour fonctionnaliser le microdispositif. Dans un premier temps, il sera question des matériaux magnétiques intelligents afin de réaliser des composants comme des pinces ou des systèmes de libération.

5.2.1 Sélection des matériaux magnétiques intelligents

Pour les matériaux magnétiques actifs qui présentent un potentiel intéressant pour la réalisation de composants d'un microdispositif thérapeutique on distingue :

- les matériaux magnétostrictifs ;
- les matériaux ferromagnétiques à mémoire de forme ;
- les ferrogels magnétiques.

Ces matériaux ont la capacité de changer leur forme quand ils sont placés dans un champ magnétique.

Tableau 5- 4 : Matériaux magnétiques intelligents pour la réalisation de composants actifs du MR-Sub selon les critères de sélection (+ : positif ; +/- : indécis, - : défavorable, ? : inconnu)

Critère	Pondération	Matériaux magnétiques actifs candidats			
		Ni-Mn-Ga	Ferrogel	Terfenol-D	Fe-Pd
Déformation magnétique	5	+++	+++	++	+
Biocompatibilité	4	+/-	++	+	+
Disponibilité	3	+	-	+++	+
Mise en forme	3	+	++	++	+
Contrôle magnétique	3	+	++	++	++
Stérilisation	3	+++	++	+++	+++
Taille	3	++	++	+++	++
Compatibilité avec l'IRM	2	+++	+++	+++	+++
Coût	2	-	+	++	+

La déformation des alliages Fe-Pd dépend fortement de la structure cristalline du matériau. Dans le cas d'une structure monocristalline, la déformation atteinte est de l'ordre de 3%. Avec une structure polycristalline la déformation obtenue dans un champ magnétique est de 0.045% [111; 204; 212]. Les films d'alliages Fe-Pd polycristallins ont une déformation magnétique inférieure à celle obtenue avec le Terfenol-D [204]. Des travaux mettent en évidence que la structure du matériau a une influence majeure sur sa déformation dans un champ magnétique [92; 215]. La biocompatibilité de ce matériau ne semble pas être étudiée. Le comportement en corrosion de ce métal serait fortement lié à sa teneur en Pd [105]. Son comportement serait bon en raison des bonnes propriétés du platine en corrosion [20]. Ce matériau peut se mettre sous la forme de couches minces [75; 105; 197; 207]. La mise en forme de ce matériau est difficile en raison de sa fragilité [20]. Le champ magnétique nécessaire à sa déformation est inférieur à 1 T [212]. Ce matériau présente une faible hystérésis lors de sa déformation magnétique [205] et permet une activation cyclique [111]. Le coût de ce matériau est élevé en raison du coût de base du platine [20].

Les ferrogels sont des gels sensibles au champ magnétique, c'est-à-dire que ces gels sont capables de s'allonger, se contracter ou de se courber sous l'effet d'un champ magnétique inhomogène. Un ferrogel se compose d'un réseau chimiquement réticulé gonflé par un ferrofluide. Un ferrofluide se définit comme une dispersion colloïdale de particules magnétiques monodomaines d'un diamètre généralement de 10 nm. Dans le ferrogel, les particules ferromagnétiques sont attachées aux chaînes du réseau flexible par des forces adhésives, résultant ainsi en un couplage direct entre les propriétés magnétiques et élastiques [222; 223]. La déformation des ferrogels est obtenue dans des champs inférieurs à 1 T; ce matériau peut donc être activé avec le champ magnétique généré par un système d'IRM [181; 223]. Les déformations atteintes avec les ferrogels sont supérieures à 10%. La biocompatibilité des ferrogels n'a pas été très étudiée. Il apparaît que généralement le polymère utilisé est du poly(alcool de vinyle) (PVA), polymère reconnu pour être biocompatible et les particules Fe_3O_4 ne semblent pas être toxiques [102]. La biocompatibilité du ferrogel sera surtout liée à ces composants, c'est-à-dire la matrice polymérique et les particules magnétiques. Pour une application de libération de médicament anticancéreux, un ferrogel avec une matrice en PVP est utilisé [31]. La réponse des ferrogels au champ magnétique est rapide et son hystérésis est de faible amplitude [113; 132; 156]. Les ferrogels peuvent être faits avec des particules d'un diamètre de quelques microns [102] ou avec des nanoparticules magnétiques [188]. Une étude montre que des billes d'un diamètre variant entre 100 et 200 nm peuvent être réalisées en ferrogel [178].

Les alliages Ni-Mn-Ga présentent les déformations obtenues avec un champ magnétique les plus grandes entre 6 et 10% selon la structure du matériau [50; 112]. La biocompatibilité de cet alliage a fait l'objet de peu de travaux. Ce matériau présente un médiocre comportement en corrosion [122] et son comportement en corrosion est fortement lié à sa structure martensitique [114]. Les déformations sont obtenues avec des champs magnétiques inférieurs à 1.5 T [112]. Ce matériau peut être mis sous forme de particules [174].

Le Terfenol-D offre une déformation allant jusqu'à 2200 ppm [131]. Ce matériau est connu comme l'un ayant la plus grande magnétostriction à température ambiante [43]. La biocompatibilité de ce matériau n'est pas étudiée. Il est possible de déformer ce matériau avec un champ magnétique à 1.5 T [131]. Cependant, ce matériau présente une forte hystérésis [149; 182] ce qui peut nuire à son contrôle si des réponses rapides sont exigées. Cet alliage est très bien commercialisé [43]. Il peut être mis en forme à l'échelle macroscopique [43], microscopique [164] et nanométrique [79; 183].

Les ferrogels et les alliages de Ni-Mn-Ga sont très intéressants pour l'application visée en raison de leur grande déformation. Le Terfenol-D, malgré une déformation moindre, est lui aussi très intéressant surtout par les avancées réalisées avec ce matériau. L'alliage Fe-Pd est le moins intéressant des quatre matériaux candidats. Il a donc été décidé d'étudier le Terfenol-D et le Ni-Mn-Ga monocristallin pour faire suite aux travaux déjà commencés au LIAB. Malgré leur potentiel, les ferrogels n'ont pas pu être étudiés car aucune collaboration n'a pu être mise en place avec les quelques chercheurs fabriquant ce matériau.

5.2.2 Alliages Tb-Dy-Fe

5.2.2.1 Caractéristiques

La magnétostriction est un phénomène naturel qui correspond à un changement de la longueur pendant la magnétisation (Figure 5-3). Ce phénomène, découvert par Joule en 1842, a d'abord été étudié sur le fer, le nickel et le cobalt [25; 128]. La magnétostriction résulte de la variation atomique avec l'intensité et l'orientation de l'aimantation [42].

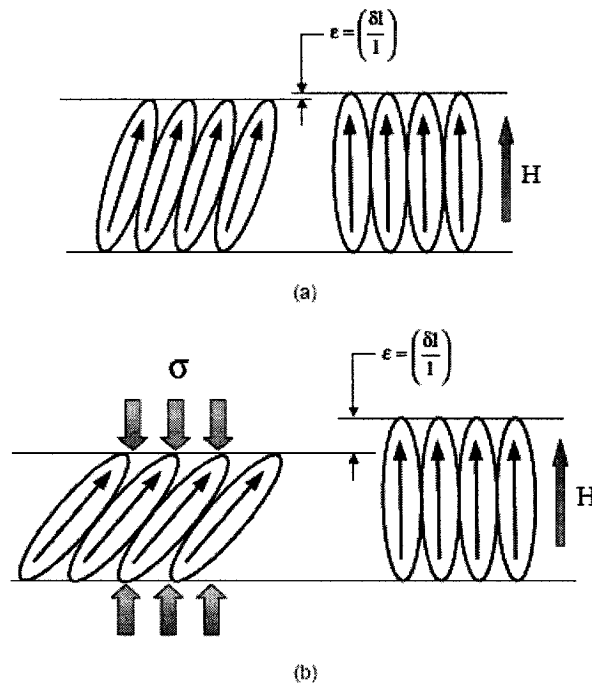


Figure 5-3 : Model ellipsoïde de la magnétostriction : (a) sans l'application d'une pré-contrainte, (b) avec l'application d'une pré-contrainte puis l'application du champ magnétique [128]

Les matériaux ayant une magnétostriction anisotrope élevée sont intéressants pour la réalisation d'actionneur. Le matériau doit avoir la déformation la plus élevée possible dans des champs d'excitation les plus bas possibles [43]. Les alliages composés d'éléments terre-rare offrent des déformations 1000 fois supérieures à celle des matériaux ferromagnétiques.

La magnétostriction des éléments terbium et dysprosium, deux éléments terre-rare, est supérieure de deux amplitudes, environ 0.7% par rapport aux métaux de transition (0.005%). En raison de la température de Curie faible, la magnétostriction des éléments terre-rare ne peut être observée qu'à des températures cryogéniques. L'utilisation de ce phénomène pour des applications industrielles requiert que la température de Curie soit au dessous de la température ambiante. La combinaison de matériaux terre-rare avec des éléments ferromagnétiques comme le cobalt ou le fer peut soit augmenter ou diminuer la température de Curie. Il a été montré que dans des alliages de type RFe_2 avec R étant un

élément terre-rare, la température de Curie dépasse la température ambiante ce qui a permis d'observer à température ambiante la magnétostriction des composés terre-rare-fer. Le problème rencontré lors du développement de ces alliages fut la très grande anisotropie provenant des éléments terre-rare. L'anisotropie requiert un champ magnétique de 800 à 1600 kA/m créé en utilisant une alimentation électrique importante. Cependant, des recherches ont montré que le signe de l'anisotropie (positif ou négatif) variait d'un composé terre rare-fer à l'autre. Ce résultat a conduit au développement d'alliages ternaires basés sur deux composés terre rare-fer ayant une anisotropie de signe opposé qui peuvent se compenser. Ainsi, l'alliage obtenu présente une faible anisotropie. Par contre, étant donné que l'anisotropie dépend de la température, l'anisotropie de l'alliage ternaire ne peut être compensée que dans une plage de température limitée. Clark, du laboratoire Naval Ordnance Laboratory, a élaboré un alliage à base de fer, de terbium et de dysprosium qui compense son anisotropie à 0°C et qu'il a baptisé le Terfenol-D. Le Terfenol-D a une déformation de 1500 microns obtenus avec de faibles champs magnétiques. Sa composition est généralement $Tb_{0.3}Dy_{0.7}Fe_x$ avec x variant entre 1.90 et 1.95.

Le Terfenol-D peut concurrencer les céramiques piézo-électriques en raison de sa forte densité d'énergie (Tableau 5-5) [43]. Cependant, dans le cadre d'une application médicale les propriétés de ce matériau diminuent en raison de l'augmentation de la température par rapport à 20°C (Figure 5-4). Ce phénomène est dû au fait que la compensation entre les anisotropies magnétocristallines positives (dysprosium) et négatives (terbium) n'est obtenue que pour une température donnée. Un autre défaut est la fragilité de l'alliage en traction. Son module d'Young est compris entre 25 et 35 GPa (Tableau 5-5).

Tableau 5-5 : Propriétés physiques des alliages Terfenol-D à 20°C [43]

Propriétés	Unités	Extrema a	Reacton b	Magmek 86 ° c	Magmek 91 ° d
Masse spécifique (ρ)	kgm^{-3}	9250	9250	9100	7300
Dilatation thermique linéaire (α_T)	10^{-6} K^{-1}	12	12	12	
Module de compressibilité (κ)	GPa	90			
Module d'Young (Y^H)	GPa	25-35		26.5 ^d	22 ^d
Module d'Young (Y^B)	GPa		50	55	
Vitesse du son (v^H)	ms^{-1}	1720		1720 ^d	1740
Vitesse du son (v^B)	ms^{-1}		2450	2450	
Résistance à la compression	MPa	700		300	250
Résistance à la traction	MPa	28		28	120
Chaleur spécifique (C_p)	$\text{JK}^{-1}\text{kg}^{-1}$	320-370			
Conductivité thermique	$\text{Wm}^{-1}\text{K}^{-1}$	10,5			
Résistivité électrique (ρ_e)	$\mu\Omega\text{m}$	0,6	0,6	0,6	10 ^d
Température de Curie (T_C)	K	653		660	
Polarisation magnétique ($\mu_0 M_s$)	T	1			
Perméabilité relative (μ_{33}^T / μ_0)	-	5-10	10	9,3	2-12
Perméabilité relative (μ_{33}^E / μ_0) ^e	-			4,5	
Magnétostriction de Joule (λ_J)	10^{-3}	1,5-2	1,5	1,4-1,8	1,1
Couplage magnéto-mécanique (k_{31}^{max})	-	0,7-0,8	0,5-0,8	0,72	
Magnétostriction statique (d_{31}^{max})	nmA^{-1}	24-57 ^e	12	17	4
Magnétostriction dynamique (d_{31}^{max})	nmA^{-1}		θ^h		
Densité d'énergie élastique	kJm^{-3}	14-25		14-25	11

La magnétostriction peut être augmentée si le matériau est fait avec des monocristaux ou alors si les grains sont orientés dans l'échantillon. Cependant il est difficile de préparer du Terfenol-D monocristallin sans d'importants défauts [19] [80; 131; 210]. La composition chimique affecte aussi la magnétostriction [58].

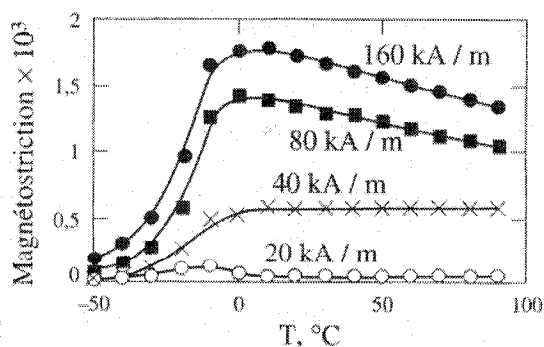


Figure 5-4 : Variation thermique de la magnétostriction du Terfenol-D [43]

5.2.2.2 Applications

La principale application du Terfenol-D est son utilisation pour les actionneurs linéaires où des forces importantes et des mouvements précis doivent être réalisés [149]. Le principe d'un actionneur linéaire est le suivant : un barreau magnétostrictif, polarisé par un champ statique et souvent soumis à une contrainte compressive, s'allonge sous l'effet d'un champ d'excitation quasi-statique ou dynamique. Les applications sont les électrovannes (injection de fuel, applications cryogéniques), les micropompes (têtes d'imprimantes à jet d'encre), le positionnement automatique d'outils avec compensation d'usure (machines-outils), l'atténuation active des obturateurs rapides [43].

Ces alliages peuvent être utilisés pour réaliser des moteurs linéaires pas à pas permettant de positionner au micron près des charges supérieures à une tonne, ainsi que des moteurs rotatifs pas à pas qui développent un couple élevé sans aucun jeu. Le Terfenol-D est un excellent matériau pour la réalisation de sonars. Ce matériau est utilisé aussi pour le développement de magnétomètres magnétostrictifs détectant et mesurant des variations de champs magnétiques très faibles.

Des travaux portent aussi sur le développement de films minces à partir de ce matériau afin d'obtenir des activateurs de plus en plus miniatures [43].

5.2.2.3 Biocompatibilité

La biocompatibilité de cet alliage ne semble pas avoir été étudiée. Ce paragraphe discute de la toxicité du terbium et du dysprosium. L'application majeure du terbium dans le domaine médical est sous forme de radionucléides utilisés pour la radio immunothérapie. Le terbium-149 est un isotope émetteur d'ondes alpha très prometteur pour des utilisations cliniques [127]. Une autre application pour le terbium est comme dispositif luminescent afin d'être utilisé comme capteur pour des applications *in vivo* [108]. Le dysprosium est étudié comme agent de contraste pour de l'imagerie par résonance magnétique [23]. Malgré les quelques applications de ces métaux dans le

domaine médical, les études sur leur toxicité semblent limitées. Il est cependant encourageant de constater que ces éléments ont des applications médicales.

5.2.3 Alliages Ni-Mn-Ga

5.2.3.1 Caractéristiques

La déformation obtenue avec cet alliage à mémoire de forme magnétique est de l'ordre 10%, ce qui est 100 fois supérieure aux déformations réalisées par les alliages à magnétostriction géante (paragraphe 5.2.2). La déformation ne provient pas du même mécanisme que les alliages magnétostrictifs et requiert une microstructure spéciale [224]. Cette microstructure est obtenue par une transformation martensitique. Une transformation martensitique correspond à une transformation structurale libre caractérisée par une diffusion displacive d'une structure hautement symétrique (austénite) à une structure moins symétrique (martensite) pendant le refroidissement. Une méthode classique pour générer une telle microstructure est la formation de mâcles (Figure 5-5). La frontière des mâcles est généralement mobile ce qui est exploité dans les alliages à mémoire de forme réagissant à la température. En raison d'un mouvement facile des frontières des mâcles, l'échantillon peut être déformé facilement dans sa phase martensitique. Quand le matériau est chauffé jusqu'à sa phase austénitique, l'échantillon retrouve sa forme d'origine, c'est-à-dire qu'il se souvient de sa forme qu'il avait avant le refroidissement. L'inconvénient avec la température, et plus spécialement avec le refroidissement est que c'est un procédé lent.

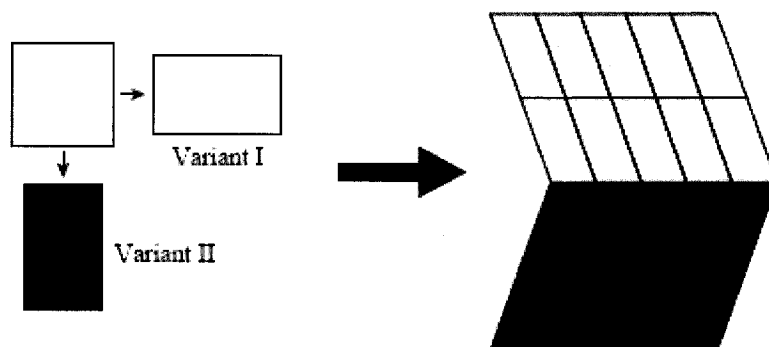


Figure 5-5 : Représentation schématique d'une transformation martensitique et du maillage dans les deux dimensions [224]

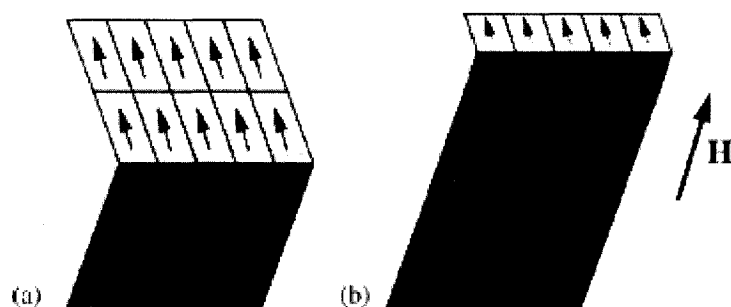


Figure 5-6 : (a) Moments magnétiques sans champ magnétique, (b) redistribution des variants dans un champ appliqué [224]

Le principe de l'effet-mémoire magnétique est analogue à celui de la température. Les matériaux magnétiques sont caractérisés par des moments magnétiques locaux. En l'absence de champ magnétique externe, la magnétisation montre une orientation préférentielle avec le respect du réseau cristallographique, appelée l'axe facile. Si l'axe facile est parallèle à la direction des mâcles, alors au niveau de la microstructure les réseaux des différentes mâcles sont différents et ainsi que la direction de magnétisation (Figure 5-6). Quand un champ magnétique externe est appliqué, les moments magnétiques tentent de s'aligner dans la direction du champ. Si l'énergie requise pour tourner la magnétisation dans la direction de l'axe facile, appelée l'énergie d'anisotropie magnétique (MAE), est supérieure à l'énergie nécessaire pour déplacer une mâcle, alors

il est énergétiquement plus intéressant de déplacer les frontières des macles à la place de faire tourner la magnétisation. La quantité de macles orientées dans la direction du champ va s'accroître. Ce phénomène entraîne des changements dans la forme du matériau (Figure 5-6). L'obtention de l'effet-mémoire de forme magnétique nécessite un matériau magnétique présentant une transformation martensitique, et l'énergie d'anisotropie magnétique supérieure à l'énergie nécessaire pour déplacer la frontière d'une macle. Grâce aux degrés de liberté magnétiques, il est possible d'obtenir une réponse plus rapide du matériau ce qui est un avantage majeur dans de nombreuses applications [224].

La microstructure est compliquée si l'alliage est polycristallin [173]. Dans ce cas, les changements de forme obtenus sont petits car les grains, orientés de façon aléatoire, résistent aux mouvements des frontières des macles et diminue la déformation totale. La déformation dépend du type de la structure martensitique [173].

5.2.3.2 Applications

Étant donné que l'effet à mémoire de forme magnétique a été découvert seulement en 1996, les applications commerciales du Ni-Mn-Ga sont restreintes. Les chercheurs pensent qu'il serait très intéressant dans un actionneur.

Pour les applications médicales, l'avantage de l'activation magnétique est que la réponse est plus rapide comparée aux alliages à mémoire de forme contrôlés par la température [211]. Les alliages à mémoire de forme, et plus particulièrement le nitinol, sont étudiés pour réaliser des dispositifs implantés permettant de libérer un agent thérapeutique de façon contrôlée [160]. L'avantage majeur des alliages magnétiques à mémoire de forme par rapport aux alliages thermiques à mémoire de forme [160] est qu'ils ne nécessitent pas une activation par la température ce qui est relativement difficile à générer à l'intérieur du corps ou sinon nécessite une isolation thermique, car la température d'activation est supérieure à 45°C dans certains cas. L'utilisation d'un alliage comme le Ni-Mn-Ga pourrait encore simplifier le design d'un tel dispositif.

5.2.3.3 Biocompatibilité

La biocompatibilité de cet alliage est très peu étudiée. Une première étude a cependant été menée au LIAB sur des alliages Ni-Mn-Ga polycristallins [122]. Cet alliage présente un très mauvais comportement en corrosion, car il est susceptible à la corrosion par piqûres. À la suite de cette étude il a donc été choisi d'évaluer la biocompatibilité des alliages Ni-Mn-Ga monocristallins. Ce paragraphe portera sur la toxicité des éléments du Ni-Mn-Ga. Le manganèse, sauf en cas d'une exposition extrême, n'a pas d'effet toxique. C'est un élément essentiel qui joue un rôle dans l'activation de nombreuses enzymes (ex : hydrolases, kinases, transférases, décarboxylases et la respiration mitochondriale) [211]. La toxicité du gallium n'est pas très connue. Il apparaît que l'injection sous-cutanée d'une relativement grande quantité de gallium et de ses nitrates serait bien tolérée par les lapins et les rats même si le gallium reste dans les tissus pendant une longue période [211].

Le nickel est un élément qui est fortement utilisé dans la réalisation d'appareillages orthodontiques [45]. Le nickel semble avoir des actions carcinogènes, mutagènes, cytotoxiques et allergiques sous différentes formes et composés [45]. Il entraîne en grande quantité des dommages à l'ADN des cellules [49] et même à des concentrations non toxiques induit des dommages à l'ADN [45]. Les ions nickel affectent la chimiotaxie (orientation des déplacements cellulaires selon les substances chimiques du milieu) des leucocytes, qui est guidée par un changement de la forme. Ces ions stimulent les neutrophiles à devenir asphériques et se déplacent plus lentement, et aussi ils inhibent l'activité contractile dépendante des ions calcium en dépolarisant la membrane cellulaire des neutrophiles. La présence de nickel augmente le risque de promouvoir une réaction dans les tissus mous [45]. Il a été montré que le nickel a une action carcinogène sous sa forme pure, mais aussi sous forme de composé (avec des formulations à base de chlorure et de sulfure). Le nickel, quand sa concentration est élevée, provoque la nécrose des cellules sanguines mononucléaires plutôt que l'apoptose [57]. Le nickel a certains effets analogues au cobalt (voir para graphe 5.1.2.3).

Malgré la toxicité de certains de ces éléments, la biocompatibilité dépend aussi de la structure du matériau et plus particulièrement de son aptitude à libérer des ions. Par exemple, des études montrent que dans les alliages intermétalliques comme le NiTi, le nickel n'est pas libre, car il est lié atomiquement au titane ce qui empêche sa dissolution.

5.3 Nanoparticules magnétiques candidates

5.3.1 Sélection des nanoparticules magnétiques

Les nanoparticules magnétiques peuvent être incorporées au MR-Sub et ensuite libérées à un endroit d'intérêt afin de réaliser une action thérapeutique ciblée comme la libération de médicaments, le repérage et la destruction de cellules dysfonctionnelles.

Les nanoparticules magnétiques pour des applications médicales font l'objet de nombreux travaux depuis presque 20 ans. Quatre types de nanoparticules magnétiques ont été comparés.

Tableau 5-6 : Nanoparticules magnétiques candidates selon les critères de sélection (+ : positif ; +/- : indécis, - : défavorable, ? : inconnu)

Critère	Pondération	Nanoparticules magnétiques candidates			
		Fe-Co	Fe recouvertes	Fe ₂ O ₃	Fe ₃ O ₄
Magnétisation à saturation	5	++++	+++	++	++
Biocompatibilité	4	?	+	++	++
Compatibilité avec l'IRM	4	?	++	++	+++
Fonctionnalisation	3	+	+	+	+++
Sterilisation	3	++	++	++	++
Disponibilité	3	+/-	+/-	++	++
Agrégation	2	+	+	+	+/-
Coût	2	+	+	++	++

Les nanoparticules Fe recouvertes dans le tableau ci-dessus sont des nanoparticules de fer recouvertes d'or par exemple. L'avantage de ces nanoparticules est que la magnétisation est élevée, car les nanoparticules ne sont pas oxydées.

La magnétisation à saturation est la plus élevée pour les nanoparticules de fer-cobalt, suivie par les nanoparticules de fer recouvertes et ensuite les nanoparticules Fe_2O_3 (appelé magnétite) et enfin les nanoparticules Fe_3O_4 (appelé maghémite). La magnétisation des nanoparticules dépend de leur synthèse et de leur cristallisation. La biocompatibilité des nanoparticules dépend de plusieurs paramètres qui seront présentés dans le paragraphe suivant. Il est difficile de comparer la biocompatibilité des nanoparticules. Cependant, des études montrent que les nanoparticules de Fe_2O_3 et Fe_3O_4 sont biocompatibles [13; 86; 170]. Les nanoparticules de fer recouvertes présentent une bonne biocompatibilité [220]. Malgré que peu d'informations soient disponibles sur la biocompatibilité des nanoparticules de fer-cobalt, de premiers résultats sont encourageants [93; 98]. Les nanoparticules de Fe_3O_4 [85; 86; 86; 161; 170] sont fortement étudiées comme agent de contraste pour les systèmes d'IRM aussi que les nanoparticules Fe_2O_3 [22; 201]. Les nanoparticules de fer recouvertes peuvent être aussi utilisés comme agent de contraste [13; 34]. Des travaux montrent la fonctionnalisation de nanoparticules Fe_3O_4 [89]. Il semble possible de fonctionnaliser diverses nanoparticules [77] comme celles de fer recouvertes [52]. L'agrégation des particules dépend de la présence de surfactant dans le fluide contenant les nanoparticules et des propriétés de surfaces [22; 104; 201]. Afin de minimiser l'agrégation, un recouvrement de surface des nanoparticules peut être fait. Les nanoparticules magnétiques peuvent être stérilisées par des filtres dont les trous ont un diamètre $\leq$ à 250 nm [90; 91]. Les nanoparticules Fe_2O_3 et Fe_3O_4 sont les plus étudiées et certaines sont disponibles commercialement. Dans de nombreux travaux, les nanoparticules sont synthétisées par les auteurs des articles. Le marché des nanoparticules est émergent.

D'après le tableau, étant donné que le contrôle magnétique est l'un des objectifs de ce projet, les nanoparticules de fer-cobalt sont les nanoparticules les plus attrayantes à étudier même si certaines de leurs propriétés ne sont pas connues. Le paragraphe suivant présente des résultats obtenus surtout avec des nanoparticules Fe_2O_3 et Fe_3O_4 .

5.3.2 *Caractéristiques des nanoparticules magnétiques*

Le diamètre des nanoparticules magnétiques varie de quelques nanomètres à une centaine de nanomètres. Les nanoparticules magnétiques sont en suspension dans une solution aqueuse. Il faut s'assurer que la suspension des nanoparticules soit stable, c'est-à-dire que les particules ne peuvent pas former un agrégat [17]. Il existe différentes méthodes pour synthétiser des nanoparticules magnétiques : microémulsion, la pyrolyse par laser, la synthèse sono chimique et la coprécipitation chimique [37; 81; 184]. La taille des nanoparticules peut être contrôlée par la cinétique de la réaction thermique et la concentration en sel de fer. Elles obéissent à la loi de Coulomb, c'est-à-dire qu'elles peuvent être manipulées avec un gradient d'un champ magnétique externe. La force de déplacement dépend du gradient magnétique appliqué, de la magnétisation et du volume des nanoparticules.

Un autre avantage de ces nanoparticules vient de leur dimension. La taille de ces nanoparticules est plus petite ou comparable à celles d'une cellule (10-100 μm), à un virus (20-450 nm), une protéine (5-50 nm) ou un gène (2 nm de larges et 10-100 nm de longs) [147]. Ceci illustre bien que ces particules peuvent être très proches d'une entité biologique choisie. Elles peuvent être recouvertes avec des molécules biologiques afin d'interagir ou de se lier avec une entité biologique précise. Grâce à leurs propriétés, les nanoparticules offrent un moyen contrôlé pour atteindre des cellules spécifiques ou des sites de l'organisme (Figure 5-7).

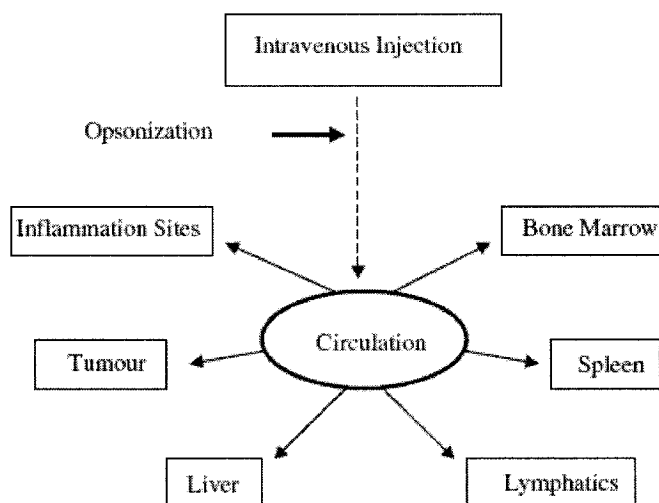


Figure 5-7 : Les sites potentiels d'action des nanoparticules après injection en intraveineuse [17]

5.3.3 Applications

Le déplacement et le contrôle de ces nanoparticules permettent de concevoir leur transport, leur immobilisation et le ciblage d'entités biologiques. Il est donc envisagé de les utiliser comme vecteurs thérapeutiques jusqu'à une région malade (Figure 5-7). Le fait que les nanoparticules peuvent répondre à une variation dans le temps du champ magnétique entraîne un transfert d'énergie qui génère de la chaleur. Les nanoparticules magnétiques peuvent être utilisées comme agent hyperthermique. Ce phénomène permettrait la destruction de cellules dysfonctionnelles [147]. Une autre application des nanoparticules magnétiques est comme agent de contraste pour un système d'IRM [86].

5.3.3.1 Libération ciblée de médicaments

L'inconvénient majeur de la chimiothérapie est qu'elle n'est pas spécifique. Les médicaments sont administrés en intraveineuse et ainsi distribués dans tout le corps provoquant des effets secondaires plus ou moins sérieux, car le médicament attaque les cellules saines. À partir des années 1970, l'utilisation d'un transporteur magnétique pour amener l'agent thérapeutique a été proposée. Depuis ces 15 dernières années, il y a eu un intérêt croissant dans le développement de système de transport de médicament

contrôlable suffisamment petit pour une administration intraveineuse et qui a la possibilité de passer les défenses immunitaires de l'organisme [59]. Les avantages sont doubles :

- circonscrire la distribution d'un agent thérapeutique et ainsi diminuer les effets secondaires;
- réduire la dose pour une efficacité équivalente [25].

Les nanoparticules magnétiques dans un fluide biocompatible, sont injectées dans le patient par l'intermédiaire du système sanguin. Quand les particules sont dans le flot sanguin, de hauts gradients de champ magnétique extérieur sont appliqués afin de guider et de concentrer le complexe thérapeutique à un endroit spécifique. L'efficacité de ce type de traitement dépend de plusieurs paramètres physiques (la force et le gradient du champ magnétique appliqué, les propriétés volumiques, de surface et magnétiques des particules), des paramètres hydrodynamiques (flot sanguin, la concentration du ferrofluide, trajet suivi), des paramètres physiologiques du patient (taille, poids, volume, surface), de la profondeur de l'intervention, la durée de l'intervention, le volume et le flot sanguin au niveau de la tumeur. Le ciblage est plus facile dans les zones où le flot sanguin est faible et proche de l'aimant.

Les études cliniques sur le ciblage magnétique chez l'humain sont rares. Une étude réalisée sur des patients humains menée par Lübke a montré que le ciblage est difficile au niveau des tissus profonds (profondeur supérieure à 2 cm) et une faible rétention des nanoparticules une fois que le champ extérieur est supprimé [16]. D'autres limitations de cette méthode sont : la possibilité d'une embolie des vaisseaux sanguins dans la région ciblée causée par une accumulation des particules magnétiques [151], la difficulté de passer du modèle animal à l'humain dûe aux plus grandes distances entre le site ciblé et l'aimant, et enfin les réponses toxiques sur les nanoparticules magnétiques. Il faut noter que l'embolisation peut être utilisée pour bloquer des vaisseaux sanguins qui alimentent des cellules cancéreuses, ce qui dans ce cas, peut être aussi un avantage.

5.3.3.2 Hyperthermie

La possibilité de traiter le cancer par hyperthermie induite artificiellement a conduit au développement de nombreux dispositifs conçus pour chauffer les cellules malignes tout en épargnant le tissu environnant [134]. Le concept réside en la dispersion de particules magnétiques sur tout le tissu ciblé, et après d'appliquer un champ magnétique alternatif approprié pour chauffer les particules. Si la température peut être maintenue au-dessus de 42°C pendant 30 min et plus, alors les cellules cancéreuses sont détruites. Contrairement aux autres dispositifs utilisant l'hyperthermie, les nanoparticules magnétiques assurent que seulement le tissu ciblé est chauffé [147]. L'un des paramètres les plus importants est la distribution de tailles [134]. Il faut noter que l'application de cette technique chez l'humain comporte des risques. Le défi de ce dispositif est de libérer la quantité adéquate de nanoparticules magnétiques pour générer assez de chaleur sur la cible en utilisant un champ magnétique à courant alternatif qui soit cliniquement acceptable. Les conditions expérimentales relatives à l'utilisation du champ magnétique sur des animaux ne sont pas acceptables pour un être humain. La réduction de la fréquence et de la force du champ conduit à une diminution de la chaleur générée, rendant ainsi cette technique inutile.

5.3.4 Biocompatibilité

Les nanoparticules magnétiques peuvent être physiologiquement bien tolérées. Par exemple, des nanoparticules de magnétite recouvertes de dextran ont un indice de toxicité bas [81]. Afin d'éviter le processus d'opsonisation, les nanoparticules requièrent une modification de leur surface pour améliorer leur biocompatibilité. Il est connu que les particules qui présentent une surface hydrophobe sont recouvertes efficacement par les composants du plasma et rapidement supprimés de la circulation sanguine. Cependant, des particules avec une surface plus hydrophile ont un recouvrement moins sévère et leur destruction est plus lente. Dans la littérature, les recouvrements les plus utilisés sont des dérivés du dextran : le polyéthylène glycol (PEG), l'oxyde de polyéthylène (PEO), les poloxamères, et les polyoxamines. Il est important de noter que

même avec ces recouvrements et en réduisant la taille des nanoparticules, il n'est pas possible d'éviter l'action du système réticulo-endothélial [16].

Les traitements de surface des particules jouent certes le rôle de protection contre le système immunitaire, mais ils peuvent être fonctionnalisés en attachant des groupes carboxyles, de la biotine (vitamine H), de l'avidine et d'autres molécules.

L'utilisation de nanoparticules magnétiques constituées d'oxyde de fer a l'avantage que le corps a la capacité de transformer l'excès de fer dans une certaine mesure [16]. Il est très important de noter que même si le fer joue un rôle dans les tissus vivants, il a plutôt une bio-viabilité limitée, et dans certaines situations il peut être toxique pour les cellules. Le fer peut entraîner de sérieuses maladies dans le cerveau (Alzheimer, Parkinson par exemple) [41]. Cette propriété a permis le développement de nanoparticules magnétiques biodégradables avec une faible quantité en fer [8].

La diffusion des particules dans le corps dépend de leur taille. Des particules plus larges que 100 nm ne se diffusent pas dans les espaces intracellulaires et tendent à rester dans la circulation ou à s'attacher aux parois du système vasculaire. Ceci a pour conséquence que des nanoparticules d'un diamètre entre 5-20 nm sont idéales pour la majorité des thérapies. Une perte de la stabilité de la solution magnétique, causée par une interaction avec la surface d'un solide macroscopique comme la paroi d'un vaisseau sanguin, va entraîner un dépôt de particules magnétiques sur sa surface et un début de coagulation [95].

Il faut noter que même si les nanoparticules magnétiques peuvent interagir avec des cellules ciblées, on ne connaît pas encore les risques encourus par l'humain lors de leur utilisation. Par exemple, il est bon d'évaluer le danger lié à la dégradation de la particule par le système immunitaire.

Ce paragraphe a présenté le choix des matériaux qui répondaient le mieux aux critères de fonctionnement pour la réalisation du microdispositif et nanodispositifs. La présentation des différents matériaux a montré que leur biocompatibilité n'est pas toujours évaluée. La suite du mémoire présente le matériel et les méthodes employés

afin d'évaluer la biocompatibilité et aussi l'adéquation de ces matériaux pour remplir leurs fonctions.

CHAPITRE VI : MATÉRIEL & MÉTHODES

Dans le cas d'un dispositif circulant dans les vaisseaux sanguins jusqu'à 24 heures, les points à évaluer sont les suivants: la cytotoxicité, la sensibilisation, l'irritation, la toxicité systémique et la toxicité chronique [88]. L'évaluation de la cytotoxicité *in vitro* a pour but de détecter le potentiel d'un dispositif ou d'un matériau à induire un effet létal sur les cellules. Ce test est le premier test dans l'évaluation de la biocompatibilité d'un matériau. Il constitue l'analyse préliminaire pour évaluer le potentiel d'un matériau à être utilisé dans un dispositif médical.

Le comportement en corrosion est un élément majeur sur la biocompatibilité des matériaux métalliques. Afin de caractériser ce comportement, des analyses de surfaces sont nécessaires. Si le comportement en corrosion d'un matériau n'est pas satisfaisant, un dépôt d'un biomatériau sur sa surface va fortement contribuer à améliorer ses propriétés.

Dans le cas de l'utilisation des nanoparticules magnétiques avec un système d'IRM, il est important de savoir si elles peuvent être localisées avec ce système. Un test d'imagerie permet d'y répondre.

6.1 Méthodes

6.1.1 Découpe des échantillons à l'EDM

L'EDM, Electrical Discharge Machining, est un procédé de découpe thermique qui permet de réaliser des pièces avec des tolérances de l'ordre de 10 μm sur des matériaux conducteurs durs [73]. La découpe par décharges électriques obtenues avec un fil conducteur (Figure 6-1), Wire Electrical Discharge Machining (WEDM), est basée sur le principe suivant : le matériau est érodé par une série d'arcs discrets ayant lieu entre la pièce à usiner et le fil séparé par un fluide diélectrique. L'énergie électrique génère un plasma entre la cathode et l'anode et se transforme en une énergie thermique

avec des températures de l'ordre de 8000 à 12000°C ce qui provoque une augmentation de la température et la fusion du matériau de chaque côté des pôles. Le fluide diélectrique permet de réduire la température dans la pièce et aussi de dégager les particules fondues de la pièce. L'avantage de cette technique est qu'il n'y a pas de contact direct entre le système de découpe et la pièce à usiner, ce qui réduit fortement les contraintes mécaniques.

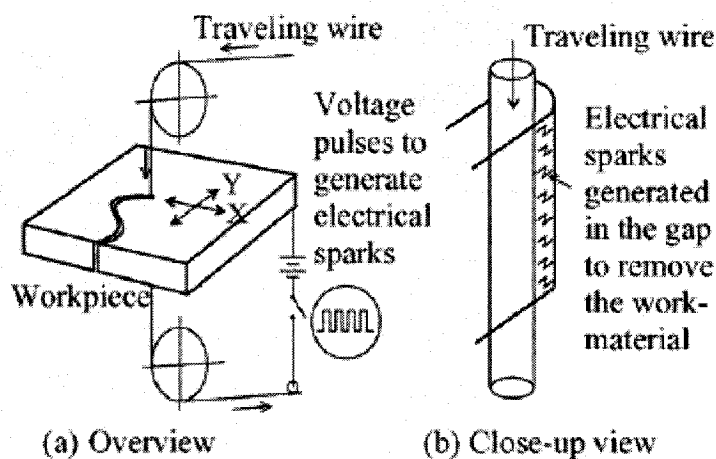


Figure 6-1 : Principe de découpe de l'EDM à fil [155]

Les échantillons ont été découpés avec un WEDM (Charmille, Robofil 2030) avec un fil abrasif d'un diamètre de 250 μm de composition Zn 35%, Cu 65%. Le liquide diélectrique est de l'eau déionisée. La vitesse de découpe était de 5 mm/min. Après chaque découpe, les échantillons ont été nettoyés à l'acétone puis au méthanol pour éliminer les résidus.

6.1.2 Caractérisation physicochimique

6.1.1.1 Angle de contact

La force de balance entre la tension de surface liquide – vapeur (γ_{LV}) d'une goutte d'un liquide et la tension interfaciale entre un solide et une goutte (γ_{SL}) est

qualifiée par l'angle de contact (θ) d'une goutte avec la surface (Figure 6-2) [78]

L'énergie de surface (γ_{SV}) est définie par la relation suivante:

$$\text{Équation 1 : } \gamma_{SV} = \gamma_{SL} + \gamma_{LV} \cos \theta$$

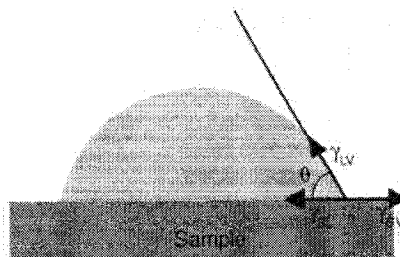


Figure 6-2 : Principe de la mesure de l'angle de contact en utilisant la technique de la goutte sessile [78]

L'énergie de surface, qui est directement liée à la mouillabilité, est un paramètre utile qui est souvent fortement corrélé avec les interactions biologiques. Dans nos expériences, nous avons déterminé la valeur de l'angle θ à l'aide d'une caméra et du logiciel VCA Optima (AST Products Inc). Le volume de la goutte d'eau déionisée était de 2 μ l et la photo était prise après 5 secondes après avoir déposé la goutte.

6.1.1.2 Microscope électronique à balayage (MEB)

Un mince faisceau d'électrons primaires balaie très rapidement la surface de l'échantillon. Préalablement, celle-ci a été métallisée. Frappée par les électrons primaires, elle émet à son tour des électrons secondaires auxquels on fait produire un effet photoélectrique, qui génère une image lumineuse sur écran ou sur plaque photographique. On atteint ainsi couramment des grossissements de 20000 à 30000. L'analyse avec le MEB permet d'observer l'évolution de l'état de la surface après un essai de corrosion. L'analyse EDS (energy dispersive spectrometer / spectromètre dispersif en énergie) permet de déterminer et de quantifier les éléments chimiques. Le MEB utilisé est un Hitachi S-3500N munie d'un analyseur chimique EDS Inca Energy OXFORD, réglé sur une tension d'accélération de 10 kV.

6.1.1.3 Microscopie à force atomique (AFM)

L'AFM, PicoSPM (Molecular Imaging), permet d'obtenir des informations sur la structure atomique et électronique à une échelle locale [193]. Cette microscopie permet de révéler la morphologie de la surface et le degré de rugosité de la surface avec une résolution à l'échelle atomique.

Une pointe très fine se déplace à la surface de l'échantillon et grâce à un dispositif d'asservissement, la force d'interaction de Van der Waals entre la pointe sondeuse et la surface de l'échantillon est enregistrée. Les déflexions de la pointe sont mesurées par un détecteur optique et enregistrées par un ordinateur. Les données peuvent être utilisées pour générer une image 2D ou 3D et mesurer la rugosité. L'analyse AFM est complémentaire à l'analyse MEB. Elle permet de quantifier la rugosité de la couche d'oxyde des échantillons après corrosion.

6.1.3 Essai de corrosion

Ce paragraphe commence par la préparation des échantillons puis présente le cycle de corrosion.

6.1.3.1 Préparation des échantillons

Les échantillons ont été polis mécaniquement avec des tapis aux grains suivant : 250 μm , 400 μm puis une finition a été faite avec de la poudre d'alumine de différents diamètres (5 μm , 1 μm et 0.05 μm). Ce polissage permet d'obtenir un fini miroir.

Les échantillons de Ni-Mn-Ga et de Fe-Co ne sont pas adaptés au porte-échantillon du montage de la corrosion. Pour remédier à ce problème, un fil de cuivre est collé avec un ruban adhésif cuivré sur les échantillons afin de faire passer le courant. Ce montage est ensuite enrobé dans la résine époxy. Après, la surface de l'échantillon est polie. Ce montage est ensuite connecté au porte-échantillon de la cellule de corrosion. Durant les différentes étapes, on vérifie toujours que le courant passe bien dans l'échantillon avec un voltmètre.

6.1.3.2 Cycle de corrosion

Le test de corrosion est un test de potentiodynamique qui consiste à faire varier de façon contrôlée le potentiel jusqu'à une valeur déterminée tout en regardant la réponse du courant dans le matériau.

Ce test, réalisé selon les normes ASTM (F-2129-01 et G5-94) [5], utilise une cellule de corrosion constituée de deux contre électrodes en graphite, d'une électrode de référence à calomel saturée, une électrode de travail (échantillon) et un système pour réaliser un balayage à l'azote (Figure 6-3). Les électrodes sont connectées à un potentiostat (modèle 273, EG & Princeton Applied Research) contrôlé par le logiciel CorrWare 2. Une solution de Hank's (Sigma) dont la composition est la suivante : NaCl: 8 g/l, KCl: 0.4 g/L, NaHCO_3 : 0.35 g/l, KH_2PO_4 : 0.006 g/l, Na_2HPO_4 : 0.0475 g/l, glucose: 1 g/l, HEPES: 3.75 g/l ; est maintenue à $37^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$.

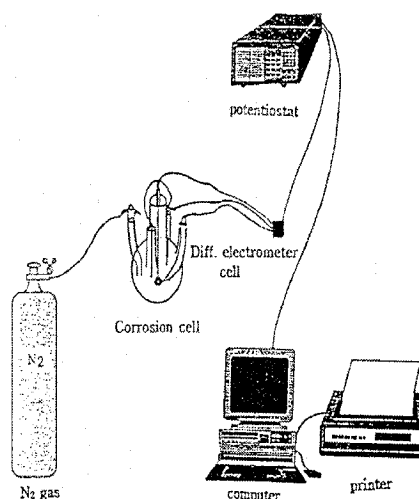


Figure 6-3 : Montage pour l'essai de corrosion [87]

Avant d'immerger l'électrode de travail, un balayage d'azote est réalisé pendant 1 heure. Ensuite, l'échantillon est mis dans la solution. Le potentiel en circuit ouvert est mesuré pendant 1 heure. Ceci permet de voir si le matériau forme une couche d'oxyde stable. Ensuite, la mesure de polarisation cyclique commence. Le potentiel est de -0.25 V par rapport à la valeur mesurée en circuit ouvert, puis le potentiel montre

progressivement (0.17 mV/s) jusqu'à 0.8 V par rapport à l'électrode de référence. Après le potentiel redescend jusqu'à la valeur de départ.

Les paramètres caractéristiques (E_{corr} , I_{corr} , Résistance à la corrosion (R_p), Vitesse de corrosion) de la courbe sont déterminés par l'extrapolation des droites de Tafel avec le logiciel CorrView 2.

6.1.4 Essai de biocompatibilité

La première évaluation de la biocompatibilité est un test de viabilité cellulaire. Ce test de viabilité comporte plusieurs étapes : la stérilisation et la préparation des échantillons, ensuite la culture des cellules, puis la quantification de la viabilité des cellules dans le temps. La préparation des nanoparticules fait l'objet d'un paragraphe entier.

6.1.4.1 Stérilisation

La méthode classique pour stériliser les métaux est l'oxyde d'éthylène. Étant donné que la susceptibilité à la corrosion des alliages étudiés n'est pas connue, il a été décidé de ne pas utiliser la stérilisation par l'autoclave pour éviter toute corrosion des métaux causée par la vapeur d'eau et la température. Les échantillons de Fe-Co, de Ni-Mn-Ga et de $\text{Tb}_{0.27}\text{Dy}_{0.73}\text{Fe}_{1.95}$ ont été stérilisés à l'oxyde d'éthylène. Les résidus d'éthylènes ont été éliminés par une aération de 5 jours. Des échantillons de Fe-Co ont été stérilisés aux ultraviolets (UV) pendant 24 heures [6]. Cette stérilisation est plus rapide que celle avec l'oxyde d'éthylène, car il n'y a pas la période d'aération de 5 jours pour enlever les résidus. Avant la stérilisation aux UV, les échantillons ont été nettoyés avec des solutions d'acétone puis d'isopropanol.

6.1.4.2 Préparation des extraits

Les échantillons, après avoir été stérilisés, ont été mis dans le média de culture des cellules Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) (Sigma Chemical Co.), puis placés dans l'incubateur (37°C, 95-5% O_2 - CO_2 atmosphère humidifiée)

pendant 5 jours. Pour l'extraction, 0.1 g/ml du média pour la poudre et 0.2 g/ml pour les autres échantillons ont été utilisés. Après l'extraction, le média est centrifugé (1200 rpm, à 4°C) pendant 5 min et 10 ml du média est prélevé. Pour le test avec la poudre de $Tb_{0.27}Dy_{0.73}Fe_{1.95}$, des extraits ont été aussi filtrés afin de déterminer l'effet de la centrifugation sur la viabilité cellulaire.

Pour le test sur les nanoparticules deux méthodes pour la préparation des échantillons ont été utilisées. Étant donné qu'il n'existe pas encore de standard pour les tests sur les nanoparticules, il a été décidé de faire des essais sur des concentrations moyennes (5×10^6 jusqu'à 1×10^{10} nanoparticules/ml).

- 1^{er} méthode : Dans du DMEM, une quantité de la solution de nanoparticules a été mis afin d'obtenir la concentration désirée. Cette méthode ne supprime pas l'hexane.
- 2^{ième} méthode : Après évaporation de l'hexane, le DMEM a été mis sur les nanoparticules.

Les tests ont eu lieu avec des contacts directs Les nanoparticules ont été stérilisés par une membrane filtrante de 0.25 μm [90; 91]

6.1.4.3 Culture cellulaire

Des cellules fibroblastiques de souris L-929 ont été utilisées. Pour le test sur les échantillons de Ni-Mn-Ga et $Tb_{0.27}Dy_{0.73}Fe_{1.95}$, des cellules datant de 2003 et 2004 ont été utilisées afin de vérifier que la toxicité provient bien des échantillons et pas de l'âge des cellules. Pour les autres tests, des cellules de 2004 ont été utilisées. Les cellules ont été cultivées à 37°C, sous une atmosphère humidifiée 95-5% O_2 - CO_2 dans du DMEM avec un ajout de 3.7 g/l de bicarbonate de sodium, 10% de sérum fœtal de bovin inactivé par la température (56°C pendant 30 min) (FBS, Gibco laboratories) et 1% de solution de pénicilline-streptomycine (Gibco laboratoire) [10].

6.1.4.4 Viabilité cellulaire

Le test MTT (3-(4,5-dimethylthiazote-2yl)-2,5-dophenyl tetrazodium bromide) est basé sur la capacité des fibroblastes vivantes à transformer le sel MTT en des cristaux de couleur formosan par l'activité des mitochondries [135]. Les cellules sont mises dans une plaque de 96 puits avec une densité de 5×10^4 cellules / 200 μ l de milieu de culture.

Une fois le temps d'incubation atteint (24, 48 ou 72 heures), le milieu des cellules est enlevé à la pipette pasteur et remplacé par un milieu frais contenant le sel MTT de couleur jaune. Après 4 heures, ce milieu est enlevé et de l'isopropanol acidifié permet de lyser les fibroblastes et donc de libérer les cristaux. Ensuite, la densité optique des cristaux est lue avec un lecteur de microplaques fonctionnant à 570 nm. Comme contrôle négatif, seulement les cellules avec le milieu sont utilisées. La viabilité cellulaire est calculée de la façon suivante :

moyenne de la densité optique de trois puits / moyenne de la densité optique des puits de contrôle.

La viabilité cellulaire est exprimée en pourcentage par rapport au contrôle. Les comparaisons entre les populations ont été faites selon un test statistique (test de student).

6.1.5 *Modification de surface*

Dans le cadre du projet MR-Sub, un recouvrement de la surface des matériaux candidats a été réalisé. Le titane, reconnu pour sa biocompatibilité et sa forte adhésion sur le substrat, a été sélectionné comme traitement de surface. Il est impératif que le recouvrement reste stable dans le corps, c'est-à-dire qu'il ne présente pas de fissures qui favoriseraient la décohésion de la couche protectrice et qui entraîneraient aussi un début de corrosion de l'alliage Fe-Co.

L'E-beam fonctionne selon le principe du dépôt physique en phase vapeur. L'évaporation est basée sur la sublimation d'un matériau chauffé sur un substrat sous vide [117]. L'échauffement du matériau à déposer est réalisé par un pistolet à faisceau

d'électrons à haute intensité (3 à 20 keV). Le faisceau d'électrons est dirigé magnétiquement sur la cible à évaporer (Figure 6-4).

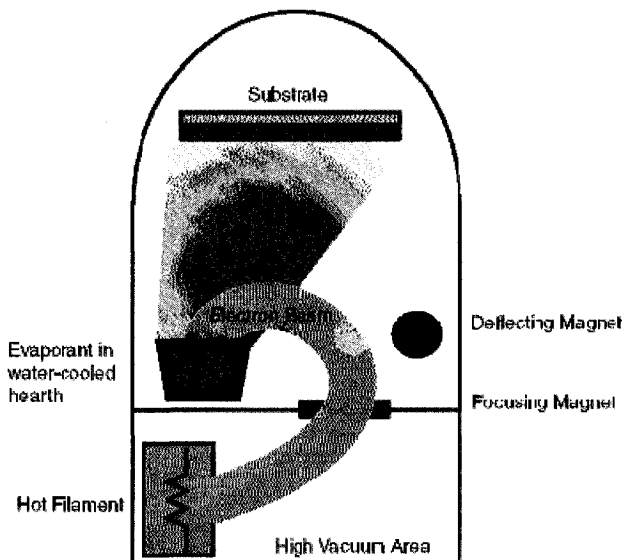


Figure 6-4 : Principe de fonctionnement de l'E-beam [130]

Avant le dépôt, afin de nettoyer efficacement la contamination due à la découpe de l'EDM, un décapage de la surface a été fait avec un mélange d'acide acétique (75%) et d'acide perchlorique (25%) pendant 10 min [190]. Ensuite, les échantillons sont nettoyés à l'acétone puis au méthanol. Avant de faire le dépôt, un plasma d'argon avec l'E-beam est effectué afin de bien nettoyer la surface et favoriser l'adhésion du titane. Une couche de 750 nm de titane a été déposée. L'épaisseur de la couche est contrôlée par le système.

6.1.6 Imagerie des nanoparticules avec un système d'IRM

Deux tubes EPPENDORF avec différentes concentrations (10^6 et 10^{10} nanoparticules/ml) ont été imagés avec un système Avento de SIEMENS. Les paramètres de la séquence d'imagerie étaient : nom de la séquence : Sag FL2D t2, épaisseur de la tranche = 2 mm, TE/TR = 16/526 ms, l'espacement entre les tranches = 2.04 mm, l'angle FLIP = 25, l'espacement des pixels = 0.1953 mm, le nombre de point = 512/512, FOV = 100/100 mm.

6.2 Matériaux

6.2.1 Alliages Fer-Cobalt

Deux alliages en fer-cobalt ont été testés : le Permendur avec une composition de 49%Fe, 49%Co et 2%V fournis par la compagnie Cartech (Royaume-Uni) et le Vacoflux 17 avec une composition de 81%Fe, 17%Co et 2%Cr développé par la compagnie Vacuumschmelze (Allemagne). La magnétisation du Permendur est de 2.4 T et celle du Vacoflux 17 est de 2.2 T (Figure 6-5). L'avantage du Vacoflux 17 par rapport au Permendur est qu'il peut être travaillé à froid ce qui est très intéressant pour la fabrication de billes. Le Permendur était sous la forme d'une barre d'un diamètre de 12 mm et d'une longueur de 300 mm. Deux barres de Vacoflux 17 d'un diamètre de 7 mm et d'une longueur de 250 mm ont été utilisées.

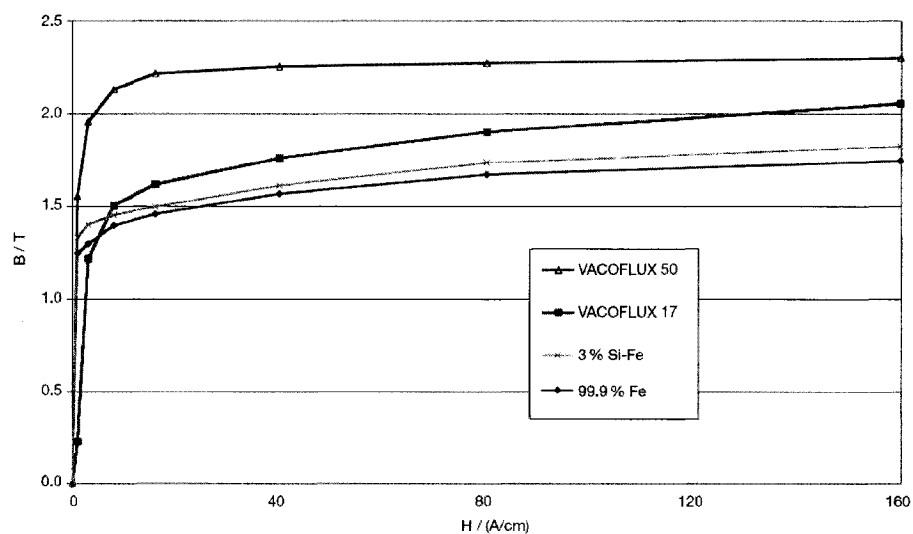


Figure 6-5 : Courbe de magnétisation du Vacoflux 17 (Vacoflux 50 = Permendur) [199]

6.2.2 Alliages Tb-Dy-Fe

La composition de l'alliage est la suivante : $\text{Tb}_{0.27}\text{Dy}_{0.73}\text{Fe}_{1.95}$ (Gansu Tianxing Rare Earth Functional Materials). La composition atomique est 9%Tb, 24%Dy et 67%Fe. Des échantillons de différentes formes ont été utilisés : des parallélépipèdes de taille différente et de la poudre pour les tests biologiques, et des cylindres d'un diamètre

de 5 mm et d'une hauteur de 5mm pour les tests de corrosion. Les échantillons sont des polycristaux.

6.2.3 Alliages Ni-Mn-Ga

Pour le test biologique de la poudre de Ni-MnGa monocristalline, fournie par Defence R&D Canada, avec la composition suivante 48.6at%Ni, 35%atMn, 19.9%atGa, a été utilisée. Pour le test de corrosion, deux échantillons monocristallins ont été utilisés (1^{er} échantillon : 8.13 x 7.46 x 4.46 mm (longueur x largeur x épaisseur), 2^{ème} échantillon : 8.13 x 7.89 x 5.48 mm).

6.2.4 Nanoparticules Fe-Co

Des nanoparticules de fer-cobalt avec un recouvrement de leur surface à l'acide oléique ont été envoyées par le laboratoire Inorganic Chemistry III, de l'université de Bielefeld (Allemagne) (Hütten, Sudfeld, Ennen, Reiss, Hachmann, Heinzmann et al. 2004). Le diamètre moyen des nanoparticules est de 2,3 nm. Les nanoparticules magnétiques sont dans une solution d'hexane pour maintenir leur stabilité. Pour ce travail, 1 ml de la solution avec une concentration de 10^{18} nanoparticules était disponible.

Le chapitre suivant présente les résultats et une discussion suit chaque résultat.

CHAPITRE VII : BIOCOMPATIBILITÉ DES ALLIAGES Fe-Co

Ce chapitre présente d'abord les résultats des essais de corrosion, puis ceux de la viabilité cellulaire et se termine par le recouvrement de surface des échantillons de fer-cobalt.

7.1 Corrosion

Cette partie s'organise de la façon suivante : courbes de polarisation, analyse de surface (MEB, AFM, angle de contact) et discussion des résultats.

7.1.1 Courbes de polarisation

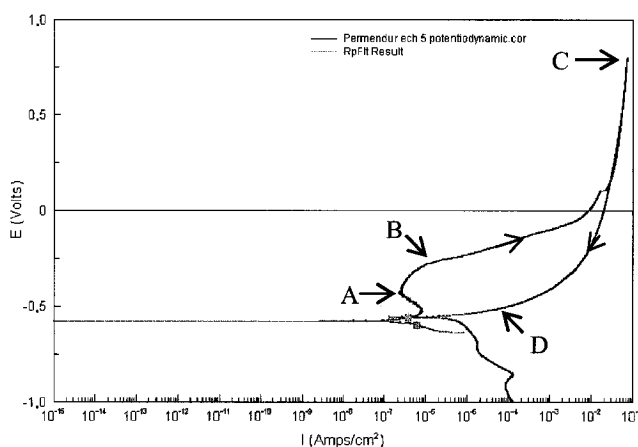


Figure 7-1 : Courbe de polarisation du Permendur

La courbe de polarisation indique que le Permendur tente de former une couche protectrice (point A) mais la zone de passivation est très courte (point A jusqu'au point B)(Figure 7-1). Ensuite le matériau est toujours dans un état actif c'est-à-dire qu'il est consommé (point B jusqu'au point C). Au niveau du point C, la courbe présente une très faible hystérésis ce qui indique que le Permendur n'est pas susceptible à la piqûration.

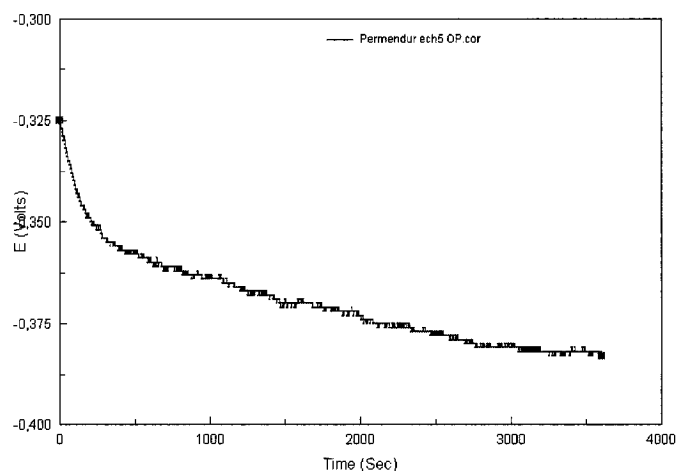


Figure 7-2 : Courbe de polarisation du Permendur en circuit ouvert

La courbe de polarisation en circuit ouvert (Figure 7-2) décroît. Ce comportement montre clairement que le Permendur ne peut pas former une couche de passivation stable [65]. Dans le cas d'un matériau qui se passive comme le titane, le potentiel augmente dans le temps (Figure 7-12).

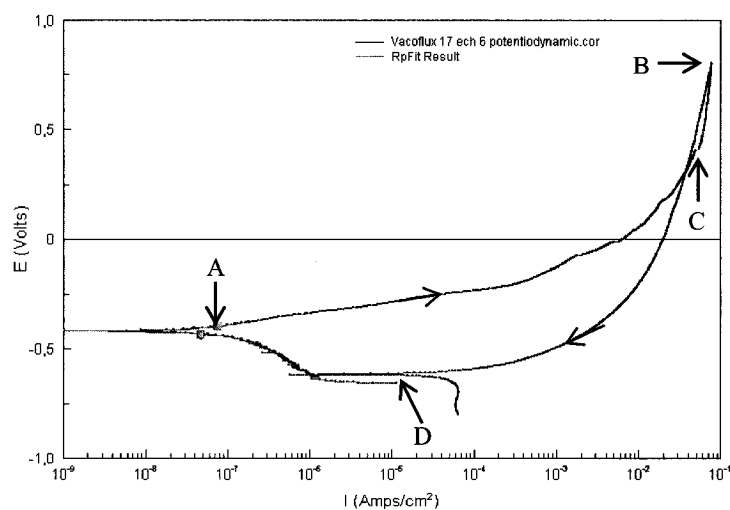


Figure 7-3 : Courbe de polarisation du Vacoflux 17

Le Vacoflux 17 ne forme pas de film de passivation stable et il est continuellement attaqué (point A jusqu'au point B) (Figure 7-3). De plus, sa courbe de polarisation

présente une hystérésis (point B jusqu'au point C) donc ce matériau est susceptible à la corrosion présentant des piqûres. Étant donné que la couche de passivation se rompt à 0.45 V (point C), les piqûres formées ne seront pas protégées ce qui est néfaste pour le matériau. Il faut aussi noter que le potentiel à la fin de l'expérience (point D) est en dessous du potentiel au début de l'expérience (point A). Ce comportement montre bien que la dégradation de la surface est importante.

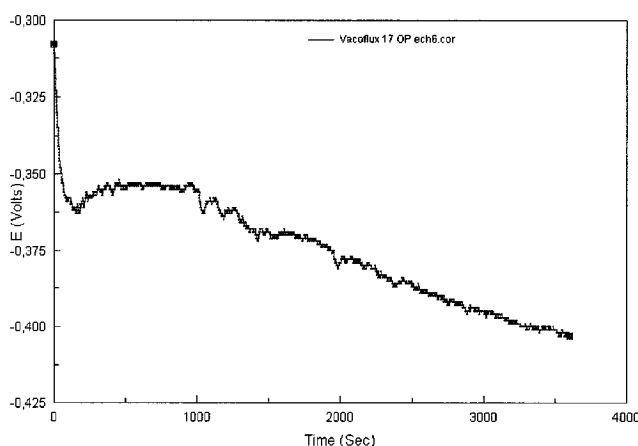


Figure 7-4 : Courbe de polarisation du Vacoflux 17 en circuit ouvert

Comme pour le Permendur, le potentiel en circuit ouvert diminue (Figure 7-4), ce qui indique que la surface ne forme pas une couche protectrice stable.

Tableau 7-1 : Paramètres caractéristiques des courbes de corrosion des alliages Fe-Co

	E_{corr}	I_{corr}	Vitesse de corrosion	Résistance à la corrosion
	<i>VISCE</i>	$\mu A/cm^2$	<i>mmPY</i>	$(Ohm/cm^2) \times 10^5$
Permendur	-0.57	0.52	0.0126	5.32
Vacoflux 17	-0.42	0.06	0.002	37.4

Le Vacoflux 17 a les meilleures valeurs (Tableau 7-1) en corrosion, mais son attitude à la formation de piqûres est néfaste.

7.1.2 Observations au MEB

Les observations suivantes présentent l'état de surface avant et après un essai de corrosion d'abord du Permendur puis du Vacoflux 17.

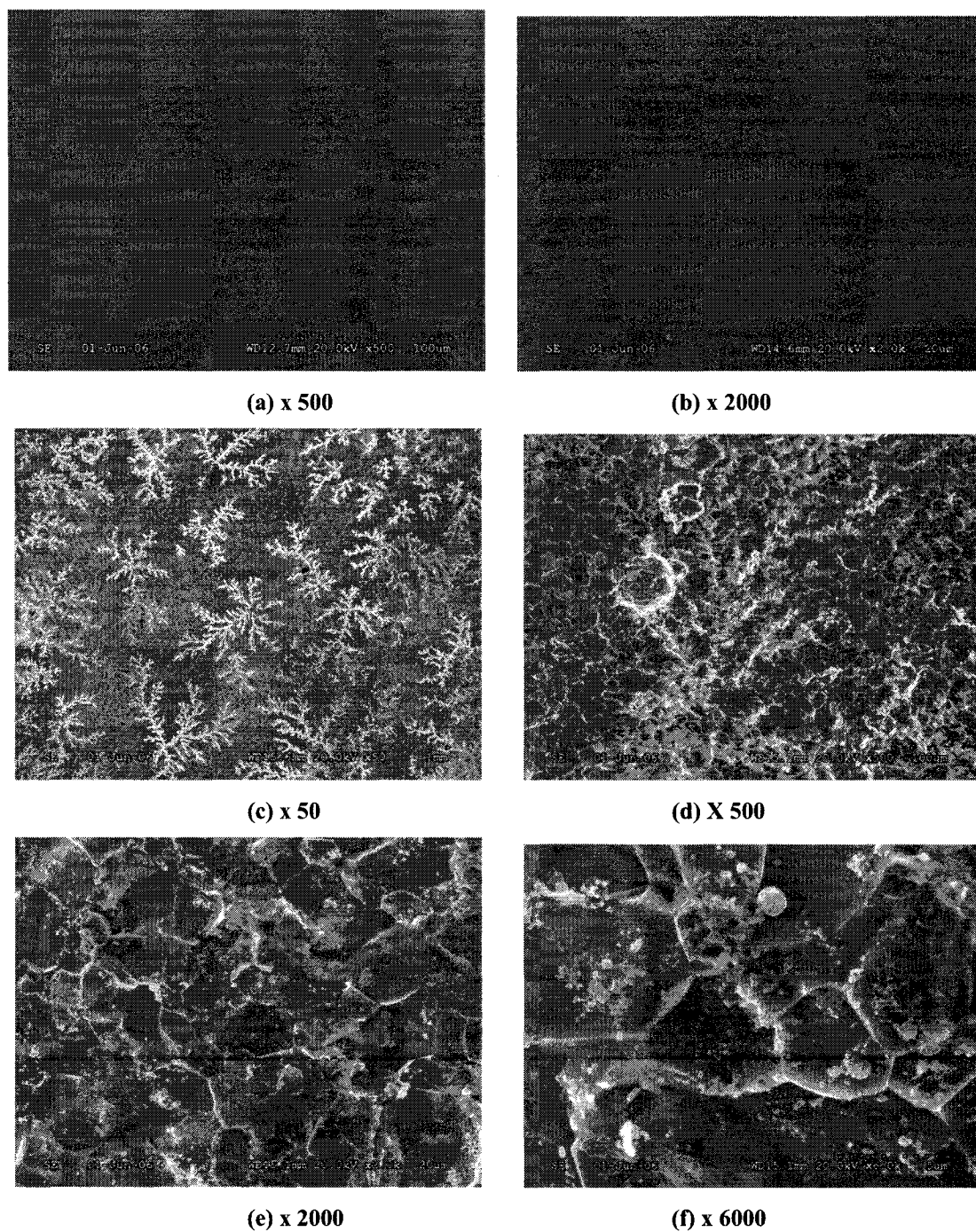
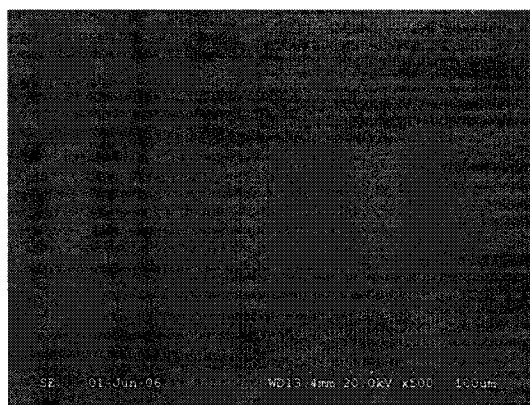
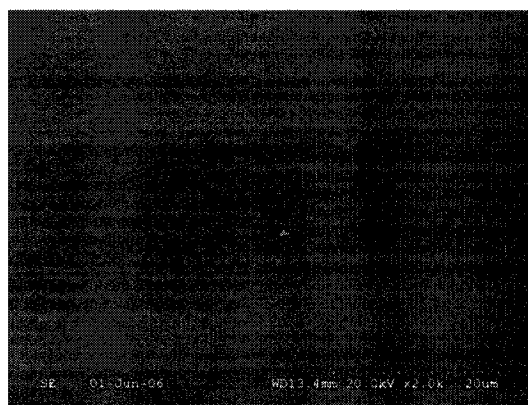


Figure 7-5 : Observations du Permendur avant (a et b) et après corrosion (c→f)

Les observations au MEB (Figure 7-5) montrent que le polissage est homogène (images a et b). Après l'essai de corrosion, on constate que la surface a subi des changements (images c à f) par rapport à avant le test (images a et b). Un dépôt blanc est présent sur la surface. Ce dépôt provient des éléments contenus dans la solution de Hank's comme les sels (paragraphe 6.1.3). La surface, après l'essai de corrosion, est homogène et la texture de la surface est cohésive. Cette structure aurait été obtenue par une gravure électrolytique aux joints de grains durant le test [9].



(a) x 500



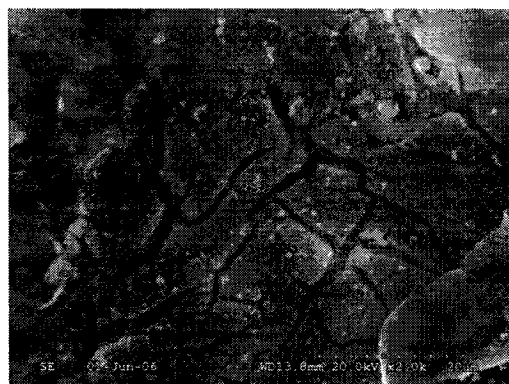
(b) x 2000



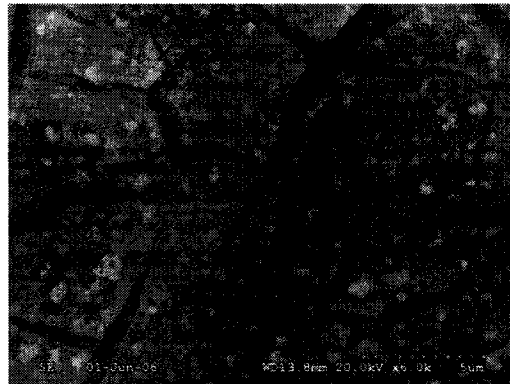
(c) x 50



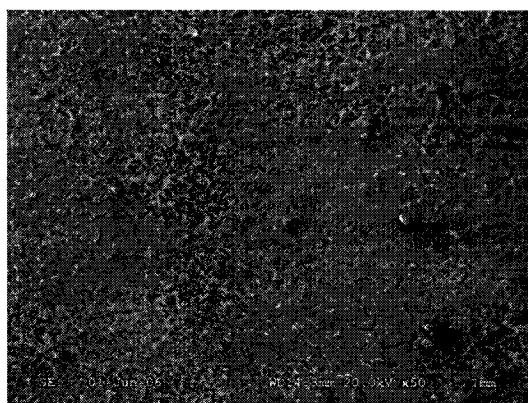
(d) x 200



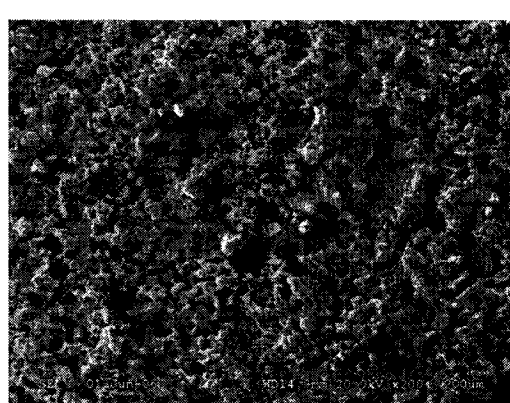
(e) x 2000



(f) x 6000



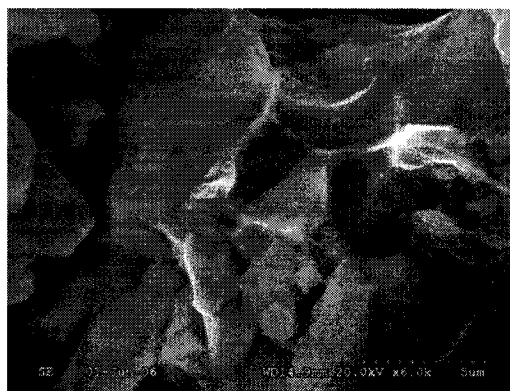
(g) x 50



(h) x 200



(i) x 2000



(j) x 6000

Figure 7-6 : Observations du Vacoflux 17 avant (a et b) et après corrosion (c→j)

Le polissage des échantillons de Vacoflux 17 est homogène (Figure 7-6, images a et b). Sur la surface des échantillons après corrosion, on distingue deux types de région : une zone avec des plaques (Figure 7-6, images d à f) et une zone granulaire (Figure 7-6,

images g à j) qui entraînent une surface avec une plus grande rugosité. Les fissures entre les plaques illustrent bien les résultats des courbes de polarisation, c'est-à-dire que le matériau est incapable de former une couche stable et qu'il est susceptible à la corrosion pendant tout l'essai et plus particulièrement la fin du test (point D). Le deuxième type de morphologie provient de la dégradation des plaques au cours de l'essai de corrosion.

7.1.3 Analyse EDS

Tableau 7-2 : Résultats de l'analyse EDS pour le Permendur

Traitement	Zone d'analyse	Fe	Co	V	O	Na	Cl
Avant corrosion	zone polie	48.5	49.5	2.0			
Après corrosion	zone grise	51.1	46.6	2.4			
	zone blanc-gris	48.8	48.4	2.8			
	zone blanche	33.5	28.1	2.3	5.8	22.8	7.5

L'analyse chimique confirme que les traces blanches sur le Permendur et le Vacoflux 17 proviennent vraisemblablement d'un dépôt d'éléments (Na, Cl, P) contenu dans la solution de Hank's (Tableau 7-2). Des observations MEB d'un échantillon de Permendur ayant eu un cycle de corrosion plus court montrent que le dépôt est moins important. Une analyse XPS permettrait de montrer la composition chimique des oxydes présents en surface, car l'analyse EDS est relativement profonde ($\geq 1 \mu\text{m}$).

7.1.4 Analyse AFM

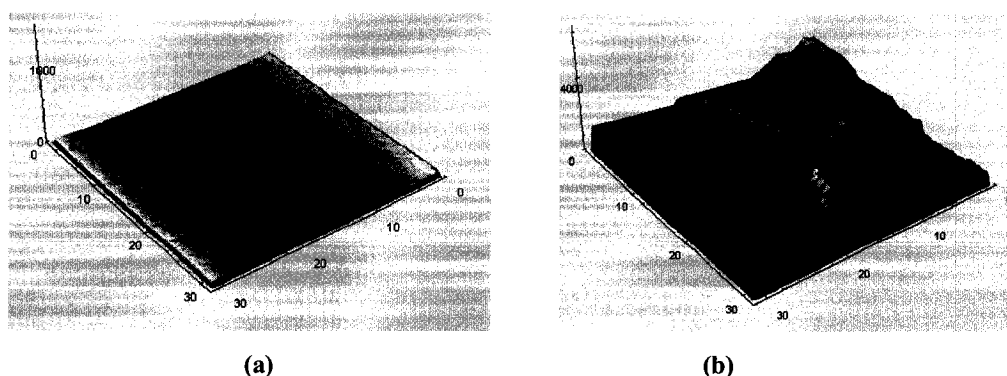


Figure 7-7 : Morphologies de la surface du Permendur avant (a) et après (b) corrosion (échelle en nm)

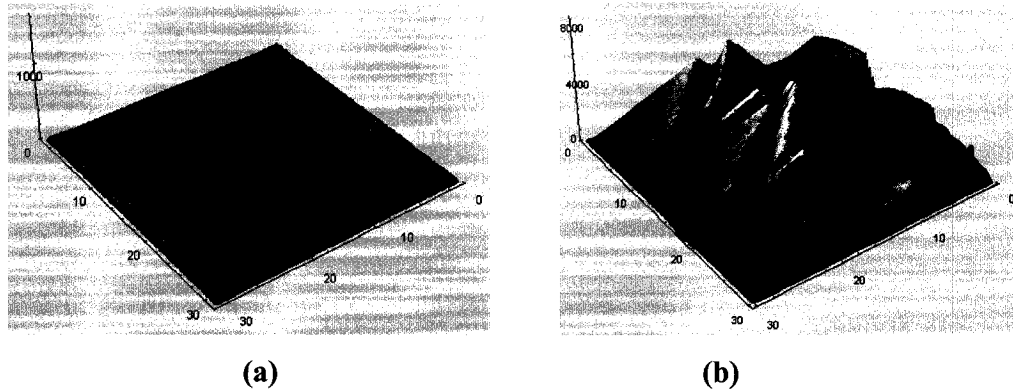


Figure 7-8 : Morphologies de la surface du Vacoflux 17 avant (a) et après (b) corrosion (échelle en nm)

Les images AFM (Figure 7-7 à Figure 7-8) complètent les précédents résultats de la corrosion. La topographie s'avère très importante pour le Vacoflux 17 et le Permendur en raison de la forte dégradation de sa surface. Les images AFM du Permendur confirment bien la présence d'une couche unifiée à la surface, mais présentant une forte rugosité (Tableau 7-3). La rugosité du Vacoflux 17 est moins importante que celle du Permendur, car la dégradation de sa surface est plus faible.

Tableau 7-3 : Rugosité des alliages Fe-Co après polissage et l'essai de corrosion

	Avant corrosion (nm)	Après corrosion (nm)
Permendur	261	1802
Vacoflux 17	311	781

Tableau 7-4 : Angle de contact des échantillons Fe-Co polis

Matériau	Angle gauche (°)	Écart-type (°)
Permendur	73.7	1.1
Vacoflux 17	84.9	1.4

L'angle de contact (Tableau 7-4) est moins important pour les échantillons en Permendur que pour les échantillons en Vacoflux 17. Les valeurs obtenues sont en accord avec les mesures de la rugosité avant l'essai de corrosion (Tableau 7-3) car la rugosité du Permendur avant le test est moindre que celle du Vacoflux 17. Dans notre étude il faut noter que les mesures d'angle de contact ont été réalisées juste avant les essais de corrosion. Des mesures après les essais de corrosion auraient données une information supplémentaire sur l'évolution de l'état de surface des échantillons. Dans notre étude, les mesures réalisées permettent de mettre en valeur la morphologie de la surface avant l'essai de corrosion. La morphologie de la surface joue un rôle sur les interactions de la surface avec un fluide qui ont un effet sur la corrosion des échantillons.

7.1.5 Discussion

Normalement, plus le courant de corrosion (I_{corr}) est élevé et ainsi que sa vitesse de corrosion, plus la dissolution du matériau par corrosion sera importante [35]. Les résultats obtenus avec le Permendur par rapport au Vacoflux 17 vont dans ce sens. Les alliages de Fe-Co se dégradent. La dégradation de la surface est conséquente. De plus, les images de la solution illustrent bien leur dégradation (Figure 7-9). Le dépôt au fond de la bouteille est plus important pour le Permendur que pour le Vacoflux 17. Une analyse des solutions de corrosion par l'ICP-MS, qui n'a pas pu se réaliser dans le cadre de ce travail, permettrait de déterminer les traces des éléments métalliques. Une analyse chimique complémentaire par XPS de la surface permettrait d'évaluer la composition de la couche d'oxyde, car l'analyse EDS ne permet pas de déterminer clairement la constitution de la couche d'oxyde.

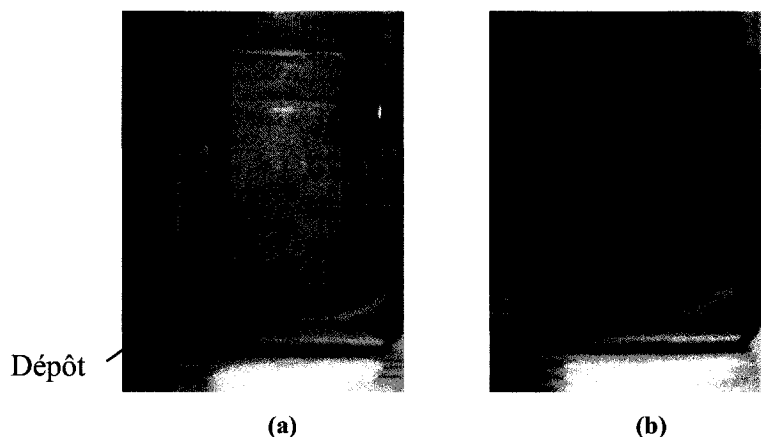


Figure 7-9 : Solution de Hank's après l'essai de corrosion (a : Permendur, b : Vacoflux 17)

Le cobalt en présence de chlorures forme des espèces solubles [153]. Le cobalt peut être considéré comme noble. Il est capable de se passiver dans de l'eau. Cependant, la présence d'oxydants le rend vulnérable. D'après les travaux de Pourbaix, la zone d'immunité à pH 7.5 dans de l'eau à 25°C se situe à un potentiel de $-0.5V$ (Figure 7-10).

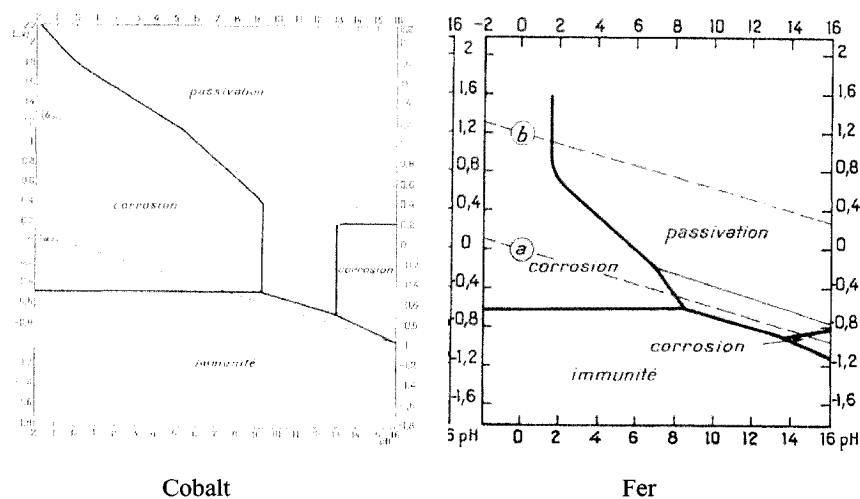


Figure 7-10 : Domaines théoriques de corrosion, d'immunité et de passivation du cobalt et du fer, à 25°C [153]

Il faut noter que les diagrammes de Pourbaix ont été obtenus dans de l'eau et que l'électrode de référence est celle à l'hydrogène, on peut dire que d'après le potentiel en circuit ouvert, le cobalt est dans sa zone de corrosion. Il faut aussi noter que lors de nos essais il y a une évolution du pH de la solution. Le diagramme de Pourbaix ne prend pas ce point en compte. Un élément peut être au départ de l'essai de corrosion dans un état passif, puis avec l'évolution du pH passer à un état actif. Une étude sur l'influence de l'addition du cobalt sur la corrosion de film en TbFeCo montre que le nombre de piqûres augmente et que le diamètre des piqûres diminue avec l'augmentation de la quantité de cobalt [4]. Cependant, l'augmentation de la quantité de cobalt augmente la génération de piqûres, mais diminue la croissance des piqûres. L'augmentation de la quantité de cobalt permet d'augmenter le courant de passivation. Ainsi, une grande quantité de cobalt augmente la capacité à la passivation de l'alliage et ainsi supprime la dissolution active. On peut supposer que dans le cas du Permendur la grande quantité de cobalt permet de supprimer la croissance des piqûres en raison de l'augmentation de la stabilité du film de passivation. Cette remarque est confirmée par rapport aux résultats obtenus avec le Vacoflux 17. Dans cet alliage, la quantité de cobalt est beaucoup plus faible que dans le Permendur. La courbe de polarisation ne montre clairement aucune passivation et indique une susceptibilité du matériau à former des piqûres. De plus, les observations au MEB montrent l'instabilité de la surface, ce qui confirme que le matériau ne se passive pas. Selon le diagramme théorique de Pourbaix, le fer sera corrodé lors de l'essai (Figure 7-10). Par contre, la vitesse de corrosion du Permendur est supérieure à celle du Vacoflux 17. Ce résultat provient de la présence de chrome dans le Vacoflux 17. Même si cette quantité est faible (2%), elle contribue à améliorer les propriétés en corrosion. Le chrome peut se passiver (Figure 7-11). Dans le cas des aciers inoxydables, il faut au moins une teneur de 10% en chrome afin de former un film d'oxyde de chrome protecteur [71]. Une étude sur les alliages Cr-Co-Mo a montré que l'espèce qui se dissolvait le plus dans la solution est le cobalt [74]. Ce résultat est dû au fait que le cobalt, dans sa forme pure, présente une dissolution active et qui l'empêche de se passiver. Dans le cas d'un alliage Cr-Co-Mo, pendant la formation du film de

passivation, le chrome oxydé forme majoritairement le film de passivation tandis que les espèces de cobalt se dissolvent. Le vanadium contenu dans le Permendur n'aide pas à améliorer les propriétés de corrosion de cet alliage. Cet élément se situe à la limite de la zone de corrosion et passivation lors de l'essai de corrosion (Figure 7-11).

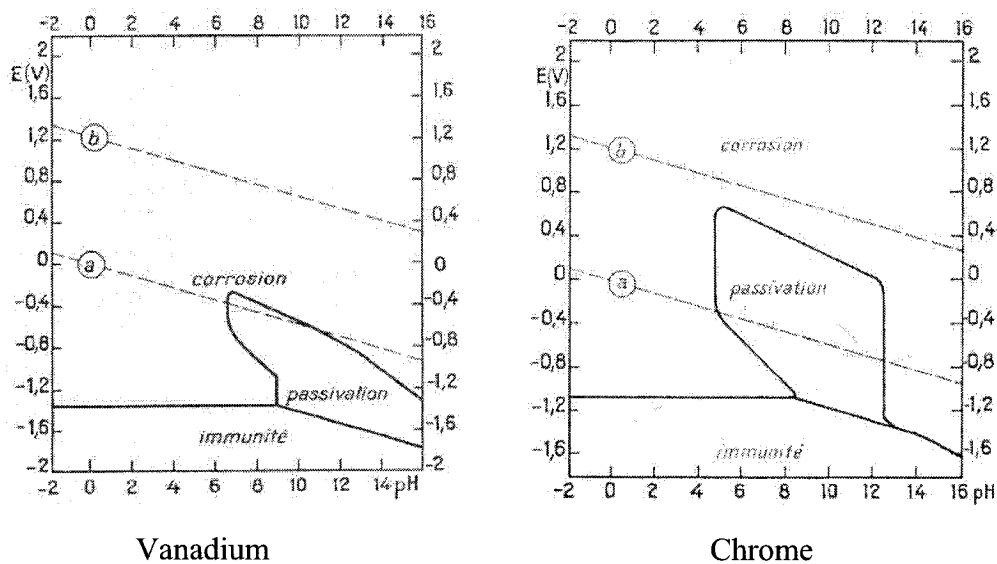
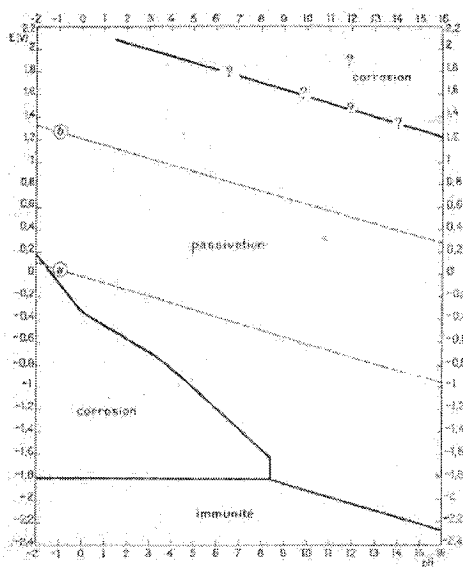
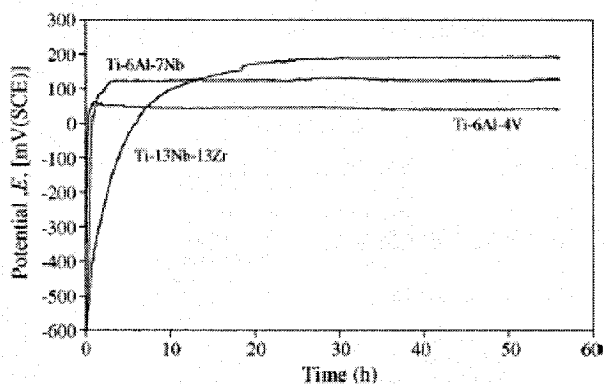


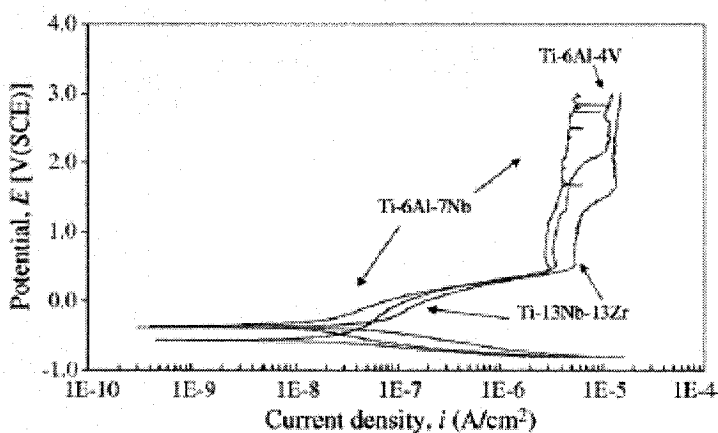
Figure 7-11 : Diagramme théorique de corrosion, d'immunité et de passivation du vanadium et du chrome, à 25°C [153]



(a) Titane



(b) Potentiel en circuit ouvert



(c) Courbe de polarisation

Figure 7-12 : Comportement du titane en corrosion : (a) Diagramme théorique de corrosion, d'immunité et de passivation [153]; (b) Potentiel en circuit ouvert du Ti-13Nb-13Zr, Ti-6Al-7Nb et Ti-6Al-4V dans une solution de Hank's à 37°C [40]; (c) Courbe de polarisation Ti-13Nb-13Zr, Ti-6Al-7Nb et Ti-6Al-4V dans une solution de Hank's après 72 heures d'immersion dans une solution de Hank's à 37°C [40]

Afin de se placer par rapport aux biomatériaux métalliques, il est intéressant de comparer le comportement des alliages de fer-cobalt par rapport au titane (Figure 7-12). Tout d'abord, d'après le diagramme de Pourbaix, le titane peut se passiver. Ensuite, la courbe en potentiel ouvert lors d'un essai de corrosion croît, ce qui indique la formation d'une couche protectrice. La courbe de polarisation présente une zone importante de passivation.

Le comportement des alliages de fer-cobalt n'est pas similaire à celui de titane. De plus, les valeurs de corrosion sont très éloignées de celle du titane (Tableau 4-2). Même si le Vacoflux 17 a des paramètres de corrosion meilleurs à ceux du Permendur, la dégradation de sa surface ne permet pas son utilisation directement dans le corps humain. Les résultats ici présentés montrent que l'utilisation de ce matériau dans les vaisseaux sanguins nécessite une protection de sa surface.

7.2 Viabilité cellulaire (Test MTT)

7.2.1. Résultat du test MTT

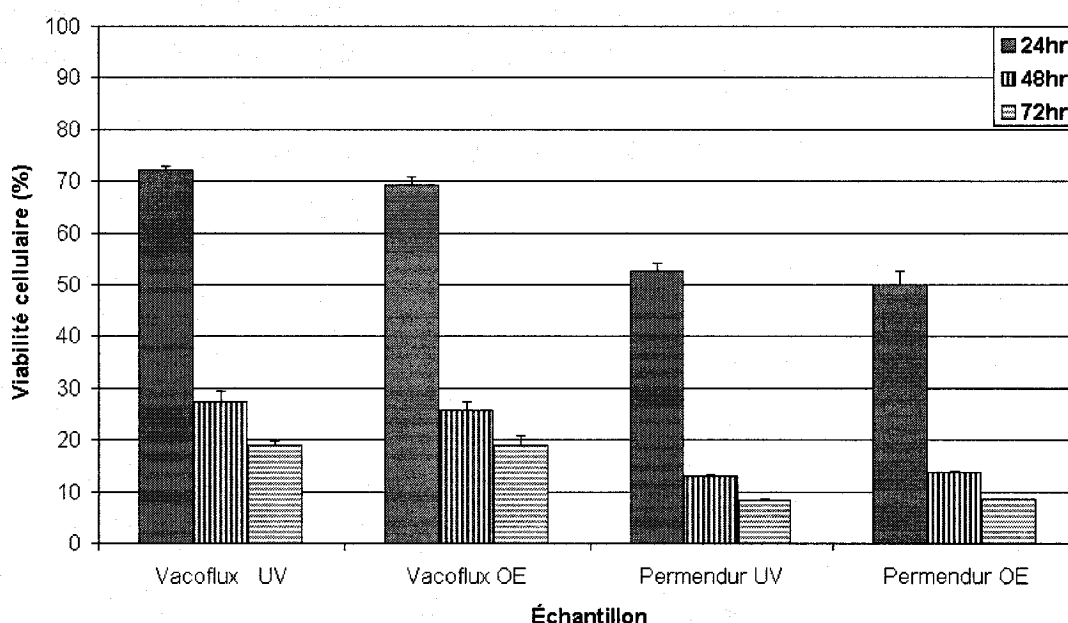
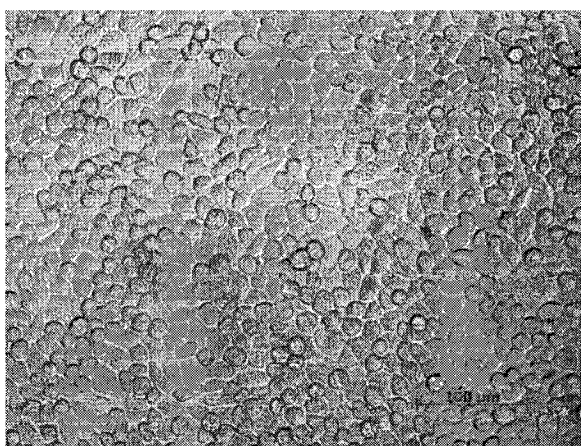


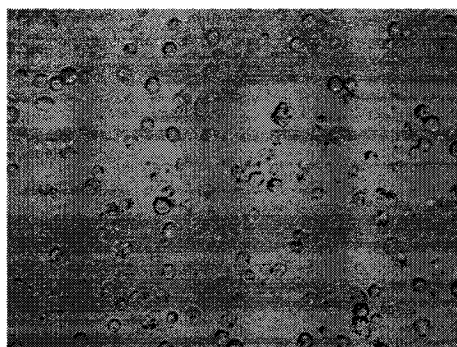
Figure 7-13 : Viabilité cellulaire après une exposition aux extraits Fe-Co. Vacoflux UV signifie les échantillons de Vacoflux 17 stérilisés par les ultraviolets et Vacoflux 17 OE est pour les échantillons stérilisés à l'oxyde d'éthylène

Les résultats de cet essai montrent qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux modes de stérilisation. La viabilité cellulaire obtenue avec le Vacoflux 17 est supérieure à celle obtenue avec le Permendur (Figure 7-13). Malgré cette différence, la viabilité ne dépasse pas 72% à 24 heures d'incubation. La viabilité diminue rapidement

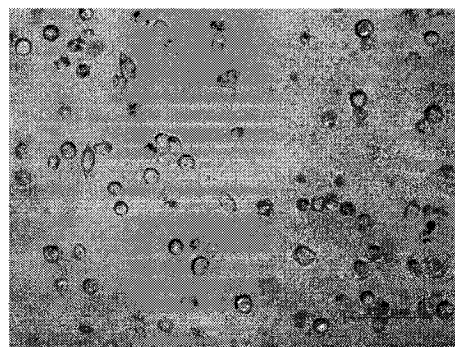
après 24 heures pour les deux alliages. Ce résultat est confirmé par la morphologie des fibroblastes à 48 heures (Figure 7-14). La morphologie des fibroblastes vivants est allongée (Figure 7-14, image a). Quand un fibroblaste est en train de mourir, il a une forme arrondie (Figure 7-14, images de b à e). L'observation des cellules en contact avec les extraits de Permendur montre clairement la faible viabilité cellulaire mesurée. Les cellules sont peu nombreuses et elles ont majoritairement une forme arrondie. Pour le Vacoflux 17, on constate plus de cellules et certains fibroblastes ont une forme allongée ce qui indique leur viabilité.



(a) Contrôle



(b) Permendur OE



(c) Permendur UV

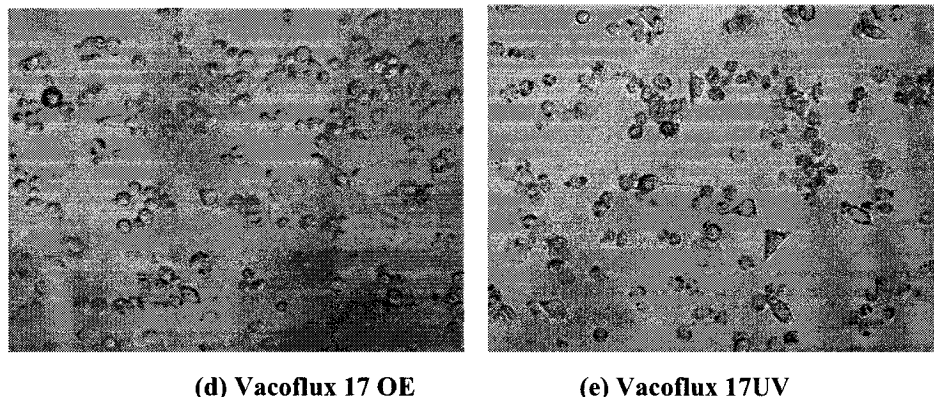


Figure 7-14 : Photos des fibroblastes L-929 dans un puit d'une plaque de 96 puits à 48 heures d'incubations en contact avec les extraits de Permendur et de Vacoflux 17

7.2.2. Discussion des résultats

Ce test a mis en évidence la cytotoxicité des alliages Fe-Co pour de longues périodes d'incubation avec les cellules. La différence de viabilité cellulaire constatée entre les deux matériaux peut être reliée à la libération d'éléments lors de l'extraction. L'essai de corrosion a mis en valeur la dissolution importante des échantillons de Permendur par rapport au Vacoflux 17. Étant donné que le cobalt est connu pour être toxique à partir d'une certaine dose et que la majeure différence entre les deux alliages est la quantité de cobalt, la différence de viabilité serait due à la plus grande quantité de cobalt libérée par le Permendur lors de l'extraction [54; 163]. Il faut noter que la viabilité cellulaire pour les deux alliages a le même comportement dans le temps, c'est-à-dire une baisse importante de la viabilité cellulaire à 48 heures. Ce résultat s'explique par le fait que l'internalisation du cobalt par les cellules est un processus long dans le temps.

7.3 Recouvrement de la de surface des échantillons de Vacoflux 17 par du titane

A la vue des résultats obtenus, l'utilisation de l'alliage fer-cobalt pour le système de propulsion du MR-Sub requiert un traitement de surface. Même si l'utilisation du MR-Sub dans le corps humain est de courte durée (inférieur à une heure) il faut que le dispositif présente un bon comportement en corrosion selon les normes. La modification

de surface a pour but d'empêcher la dégradation de la surface des alliages de fer-cobalt en la protégeant des contacts avec les fluides humains.

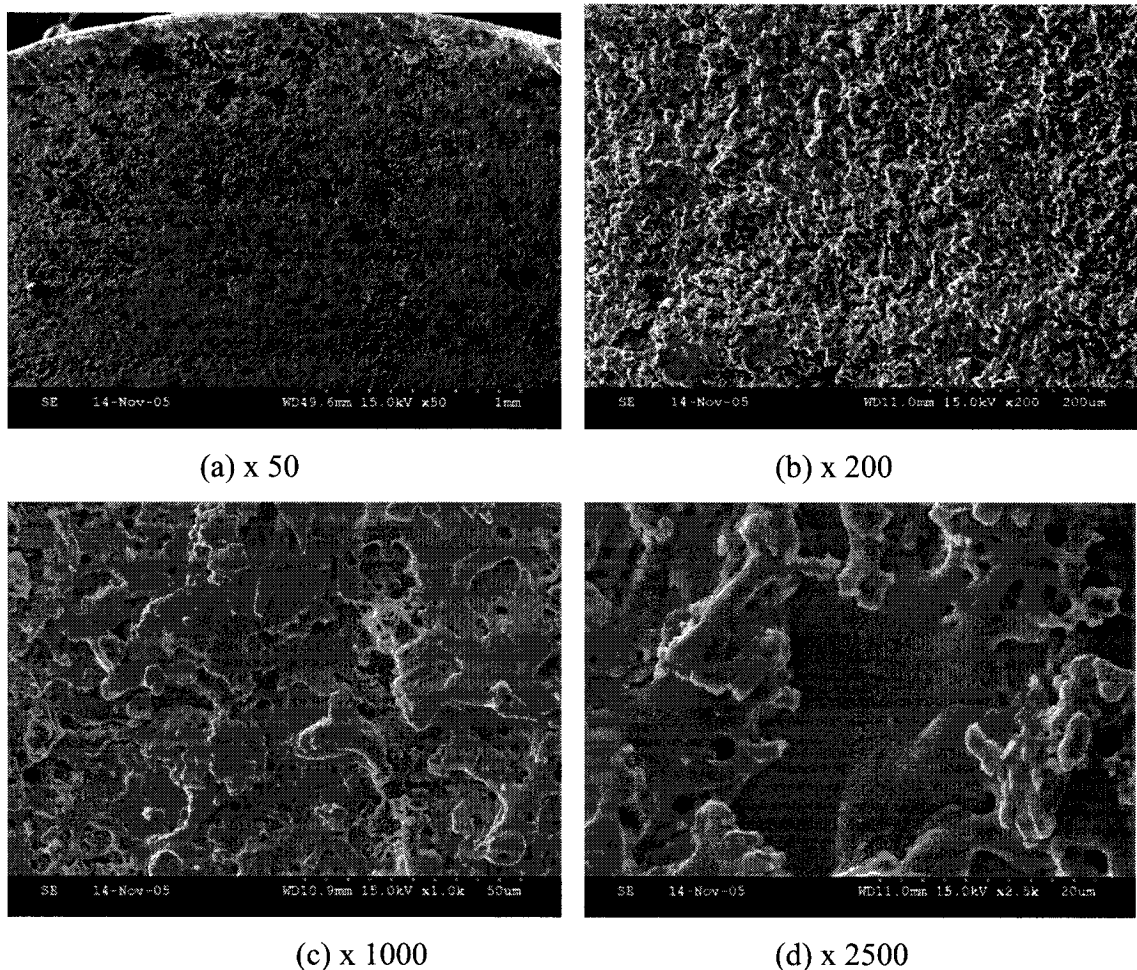


Figure 7-15 : Observations au MEB du recouvrement de titane sur un échantillon de Vacoflux 17

Le recouvrement de surface n'est pas parfaitement homogène sur toute la surface en raison probablement de la rugosité causée par la découpe à l'EDM (Figure 7-15, image a). Cependant, du titane a bien été déposé sur toute la surface (Tableau 7-5). Le dépôt est constitué de plusieurs couches de titane (Figure 7-15, image b et c).

Tableau 7-5 : Analyse EDS de la surface recouverte au titane (% at)

	Éléments				
	Fe	Co	Cr	Ti	O
Mesure 1	20,9	0,6	0,3	70,2	6,4
Mesure 2	15,8	2,9	0,0	31,0	50,1
Mesure 3	8,2	3,9	0,5	31,9	55,5
Mesure 4	30,6	3,4	0,0	54,8	11,1

L'analyse chimique relève bien la présence du titane en grande majorité (Tableau 7-5). Dans l'analyse, on retrouve la présence des éléments de base de l'alliage. Ceci vient du fait que l'EDS fait une analyse sur une épaisseur de 1 μm ce qui est supérieur à l'épaisseur du recouvrement (750 nm). L'analyse montre aussi que le titane serait sous sa forme d'oxyde TiO_2 à cause de la grande quantité d'oxygène ce qui est très bon pour la biocompatibilité. La composition chimique du recouvrement n'est pas parfaitement homogène, car normalement on devrait toujours retrouver la même structure. Cette variation est due à l'inhomogénéité du dépôt engendré par la qualité de la surface de l'échantillon.

L'efficacité de ce recouvrement n'a pas pu être évaluée en corrosion, car le montage de la cellule de corrosion nécessite l'enrobage de l'échantillon puis son polissage. L'étape de polissage aurait nuit gravement au dépôt de titane. De plus, un échantillon prêt pour un essai de corrosion ne pouvait pas être recouvert, car de l'échantillon dépasse le fil de connexion au montage de corrosion, donc il était impossible de mettre à plat l'échantillon dans l'E-beam et de réaliser un dépôt homogène sur toute la surface en raison de l'inclinaison de l'échantillon.

CHAPITRE VIII : BIOCOMPATIBILITÉ DE L'ALLIAGE Tb-Dy-Fe

Ce chapitre présente d'abord les résultats de l'essai de corrosion puis les résultats des essais de viabilité cellulaire.

8.1 Corrosion

8.1.1 Courbe de polarisation

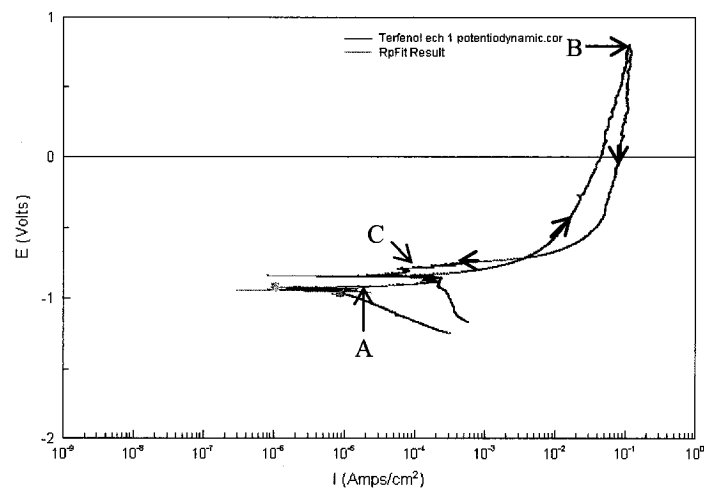


Figure 8-1 : Courbe de polarisation du Tb-Dy-Fe

La courbe de polarisation du Tb-Dy-Fe montre que le matériau n'est pas capable de former une couche de passivation stable (Figure 8-1 :, point A au point B). La dégradation importante de la surface est illustrée par la portion de la courbe B-C car elle ne montre aucune protection de la surface.

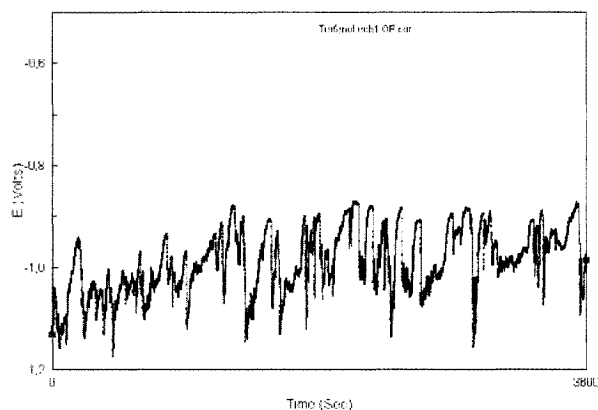


Figure 8-2 : Courbe de polarisation du Tb-Dy-Fe en circuit ouvert

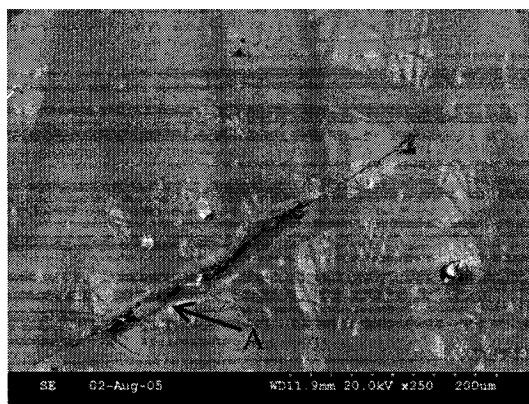
La courbe de polarisation en circuit ouvert montre clairement l'instabilité de sa surface par ses oscillations [159]. Ce matériau n'est pas capable de former une couche de protection.

Tableau 8-1 : Propriétés de corrosion de l'alliage Tb-Dy-Fe

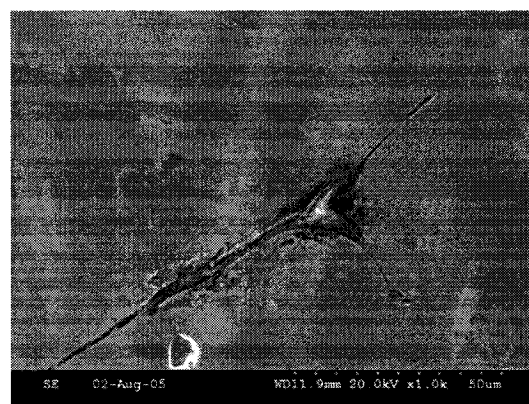
	Ecorr	Icorr	Vitesse de corrosion	Résistance à la corrosion
	<i>V/SCE</i>	$\mu A/cm^2$	<i>mmPY</i>	$(Ohm/cm^2) \times 10^5$
Tb-Dy-Fe	-0.94	31.4	1.4183	0.008

Les valeurs mesurées lors des essais de corrosion sont très élevées. Le potentiel de corrosion est très bas et la vitesse de corrosion est très grande. Le courant de corrosion est très élevé aussi ce qui indique que la dégradation de la surface sera importante.

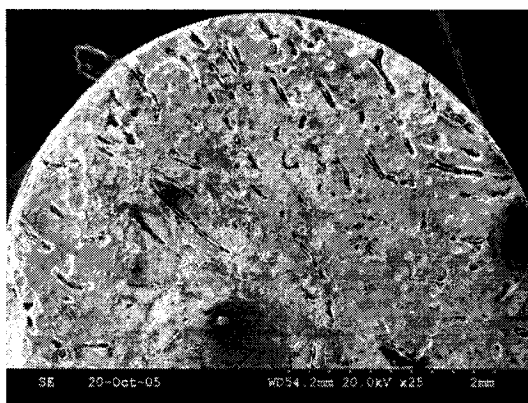
8.1.2 Observations au MEB



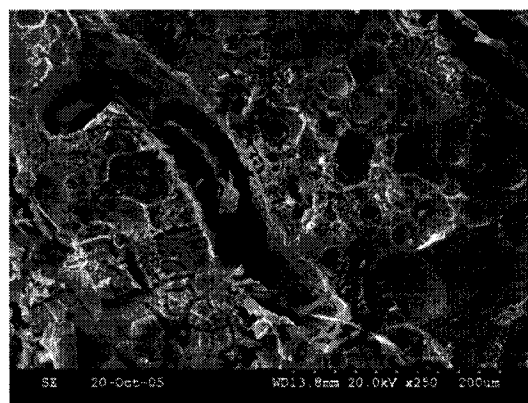
(a) x 250



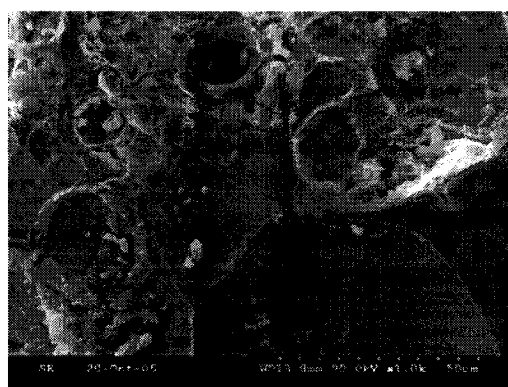
(b) x 1000



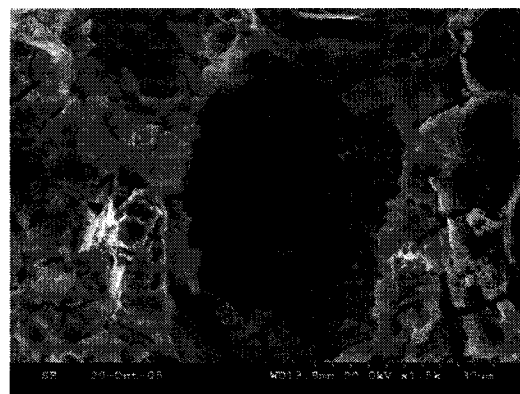
(c) x 25



(d) x 250



(e) x 1000



(f) x 1500

Figure 8-3 : Observations du Tb-Dy-Fe avant (images a et b) et après corrosion (images c à f)

La surface des échantillons polis présente des rayures (Figure 8-3, images a et b). Le Terfenol-D est difficile à polir en raison de ses faibles propriétés mécaniques. La

dureté des tapis de polissage est supérieure à celle du matériau ce qui explique la présence de rayures à la fin du polissage. La fragilité du matériau s'observe sur la surface qui présente déjà quelques fissures. Ces fissures sont des zones d'amorces préférentielles pour la dégradation de la surface lors de l'essai de corrosion.

Après la corrosion, la surface est très dégradée. La surface présente de nombreuses fissures (Figure 8-3, images c et d). Les images e et f (Figure 8-3) mettent en valeur l'instabilité de la surface, c'est-à-dire son aptitude à sa décohésion avec l'échantillon. À la fin des essais de corrosion, les échantillons devaient être manipulés avec la plus grande précaution afin de ne pas abîmer la surface très fragile. Les observations MEB sont bien en accord avec l'analyse des courbes de polarisation qui indiquent une instabilité et une forte dégradation de la surface.

8.1.3 Analyse AFM

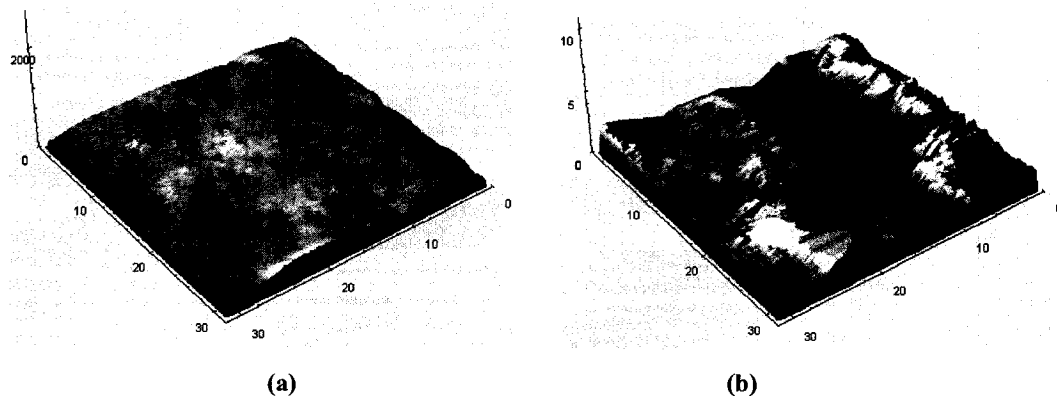


Figure 8-4 : Morphologie de la surface du Tb-Dy-Fe avant (a) et après corrosion (b) (échelle en nm)

L'image (a) (Figure 8-4) montre que le polissage des échantillons de Terfenol-D n'est pas parfait. La topographie de la surface après l'essai de corrosion est très importante et inhomogène. Ce résultat confirme les observations faites au MEB. L'augmentation de la rugosité du Tb-Dy-Fe après l'essai de corrosion est très importante (Tableau 7-3). Il faut noter qu'en raison de la topographie des échantillons l'analyse AFM fut difficile à réaliser sur les échantillons.

Tableau 8-2 : Rugosité du Tb-Dy-Fe avant et après l'essai de corrosion

	Avant corrosion	Après corrosion
	(nm)	(nm)
Tb_{0.27}Dy_{0.73}Fe_{1.95}	183	1593

Les mesures de l'angle de contact présentent un très grand écart-type. Les mesures ont été répétées de nombreuses fois et sur plusieurs échantillons. Ce résultat confirme la topographie importante des échantillons de Tb-Dy-Fe avant l'essai de corrosion et même malgré le polissage.

Tableau 8- 3 : Angle de contact sur les échantillons de Tb-Dy-Fe polis

Matériau	Angle gauche (°)	Écart-type (°)
Tb-Dy-Fe	64.6	7.1

8.1.4 Discussion

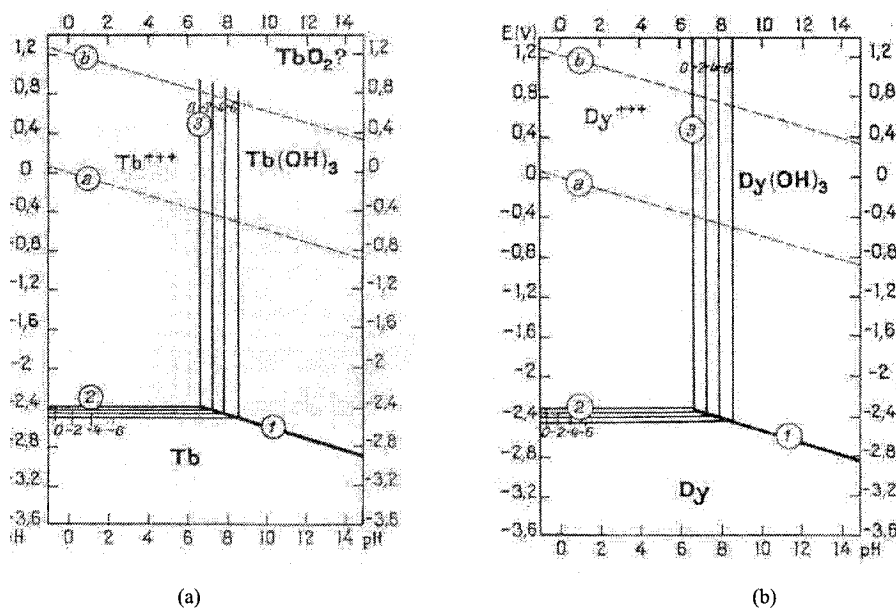


Figure 8-5 : Diagrammes d'équilibres tension-pH du terbium (a) et du dysprosium (b) – eau à 25°C

Les éléments lanthanides ont des tensions d'équilibres extrêmement négatives (Figure 8-5). Ces éléments sont instables dans les solutions aqueuses à tout pH. Ils sont donc très actifs électrochimiquement [11]. Une étude sur des alliages TbFe₂ montre que la quantité de terbium a un effet sur la densité de piqûres [4]. La présence de chlore nuit fortement à la stabilité du film de passivation et les ions Cl⁻ détruisent chimiquement le film et initient la formation de piqûres. Ainsi, il peut se produire une dissolution du matériau à partir des piqûres et aussi du film de passivation. Dans le cas où le ratio entre le site des piqûres est supérieur aux sites sans piqûres, la dissolution du terbium et du fer se fait selon le même ratio que le matériau de base. Ce phénomène peut expliquer les résultats obtenus : les observations au MEB montrent clairement que la dégradation de la surface n'est pas homogène ; il existe des zones plus attaquées ; la présence de deux mécanismes de dégradation de la surface peut être observée par les observations au MEB (piqûres + dégradation du film d'oxyde) et par la courbe de polarisation qui relève une instabilité importante de la surface. Le très faible potentiel de corrosion provient des éléments terre-rare (Figure 8-5). Même si le matériau testé est un polycristal, des tests effectués sur un échantillon monocristallin ne devraient pas présenter une amélioration considérable à cause de la grande réactivité des éléments terre-rare. Il faut noter en plus que l'obtention de monocristaux en Tb-Dy-Fe est très difficile.

8.2 Viabilité cellulaire (Test MTT)

8.2.1 Résultats du test MTT

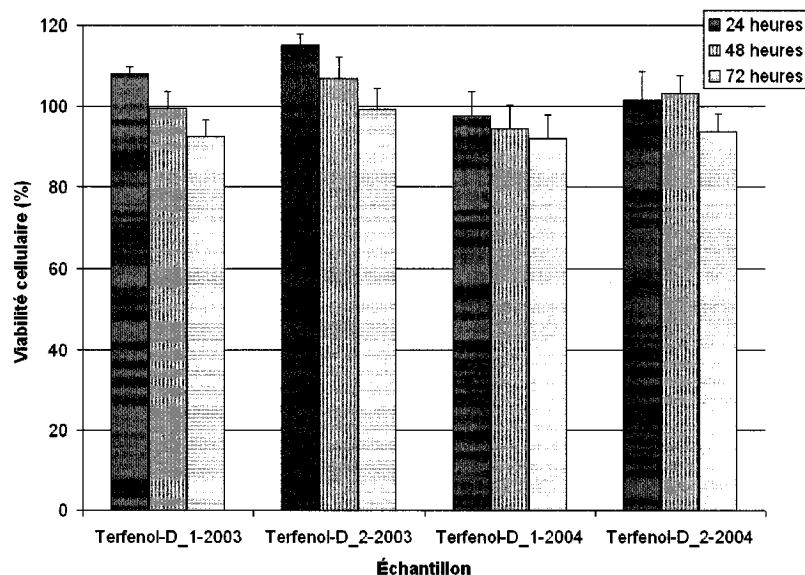
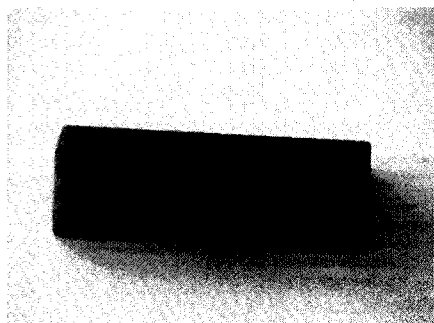
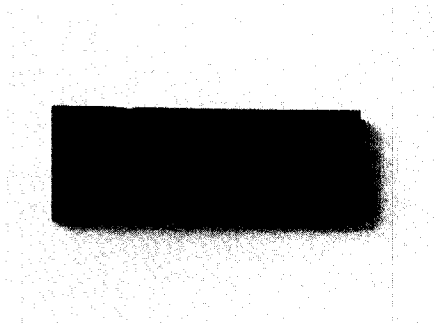


Figure 8-6 : Viabilité cellulaire après une exposition aux extraits de $Tb_{0.27}Dy_{0.73}Fe_{1.95}$ (Terfenol-D_1 = échantillon 1 & Terfenol-D_2 = échantillon 2)

Il n'y a pas de différence significative entre les résultats obtenus avec les fibroblastes L-929 de 2003 et de 2004 (Figure 8-6). La viabilité pour le $Tb_{0.27}Dy_{0.73}Fe_{1.95}$ est très élevée. Elle diminue légèrement avec le temps, mais elle reste élevée. Malgré la légère dégradation des échantillons lors de l'extraction (Figure 8-7, image c et d), il apparaît que ce matériau n'est pas toxique.



(a)



(b)

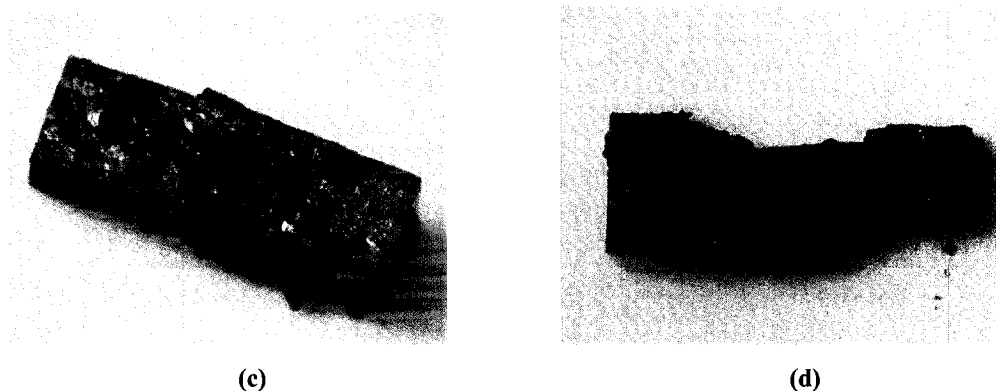


Figure 8-7 : Échantillons de $Tb_{0.27}Dy_{0.73}Fe_{1.95}$ avant (a et b) et après extraction pendant 120 heures (c et d) (a : longueur = 10mm, b : longueur = 23mm)

Afin de compléter ces résultats, un test MTT a été effectué sur de la poudre de Tb-Dy-Fe ayant la même composition que les échantillons testés (Figure 8-8). La viabilité cellulaire est toujours élevée après 72 heures d'incubation. Dans le cadre de ce test, la préparation des extraits a été faite soit par centrifugation ou par filtration. Il n'y a pas de différence significative entre les deux types de préparation.

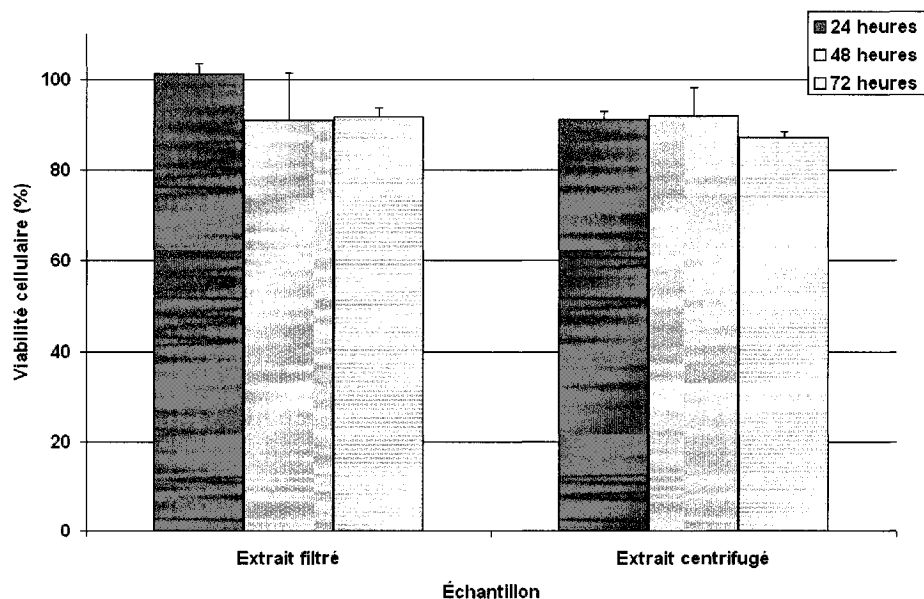


Figure 8-8 : Viabilité cellulaire après une exposition aux extraits de $Tb_{0.27}Dy_{0.73}Fe_{1.95}$ sous forme de poudre

La vitalité des fibroblastes est confirmée par leur morphologie. Les fibroblastes ont une forme allongée ce qui est caractéristique des fibroblastes vivants (Figure 8-9). Le contrôle est le même que celui de la figure 7-14.

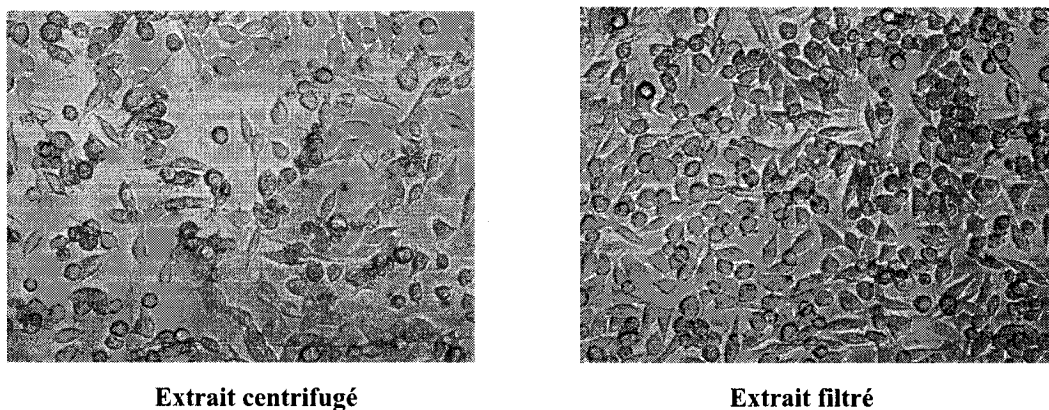


Figure 8-9 : Photos des fibroblastes L-929 dans un puit d'une plaque de 96 puits à 48heures d'incubations après 48 heures d'incubation avec les extraits de la poudre $Tb_{0.27}Dy_{0.73}Fe_{1.95}$

8.2.2 Discussion des résultats

Les résultats de cytotoxicité avec le $Tb_{0.27}Dy_{0.73}Fe_{1.95}$ sont très prometteurs, malgré l'état des échantillons à la fin de l'extraction (Figure 8-7). Les produits de dégradation de ce matériau ne semblent pas être toxiques. Le test effectué sur de la poudre, qui pourtant offre une plus grande surface spécifique et peut donc entraîner une plus grande cytotoxicité, montre une très bonne viabilité cellulaire. Ceci confirme donc la non cytotoxicité de cet alliage. La dégradation de ce matériau a été montrée avec les essais de corrosion.

CHAPITRE IX : BIOCOMPATIBILITÉ

DES ALLIAGES Ni-Mn-Ga

Ce chapitre présente d'abord les résultats de l'essai de corrosion puis les résultats des essais de viabilité cellulaire.

9.1 Corrosion

9.1.1 Courbes de polarisation

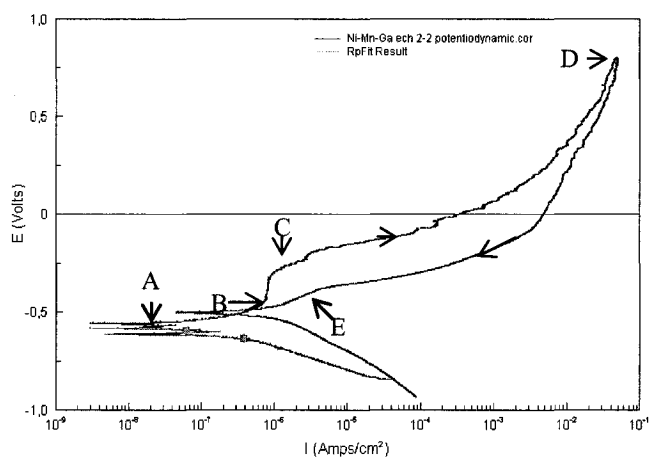


Figure 9-1 : Courbe de polarisation du Ni-Mn-Ga

L'alliage Ni-Mn-Ga arrive à former une couche de protection après avoir atteint son potentiel de corrosion (Figure 9-1, du point A au point B). La zone de passivation est relativement réduite (Figure 9-1, point B au point C). Cependant, le matériau ne forme pas un film de passivation stable qui le protège de la piquuration (Figure 9-1, point D au point E). À un potentiel supérieur à E_b (potentiel de rupture du film de passivation), le courant anodique croît, ce qui se traduit par la nucléation et la formation de piqûres stables [177].

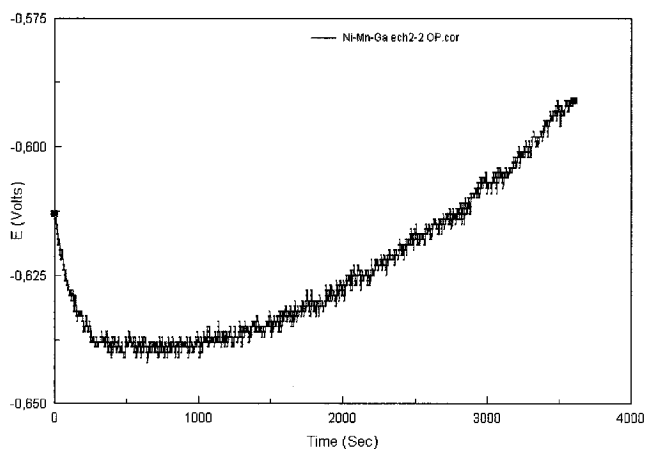


Figure 9-2 : Courbe de polarisation du Ni-Mn-Ga en circuit ouvert

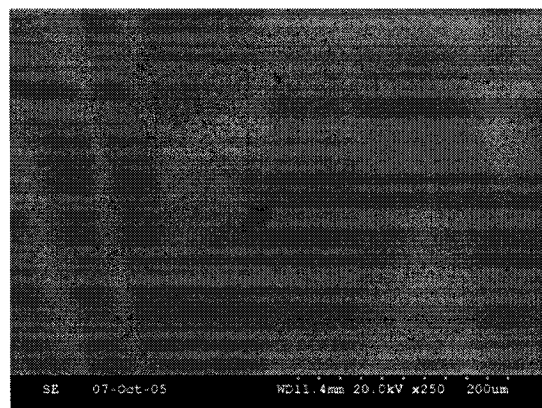
La formation du film de passivation est confirmée par l'augmentation du potentiel en circuit ouvert (Figure 9-2).

Tableau 9-1 : Propriétés de corrosion du Ni-Mn-Ga

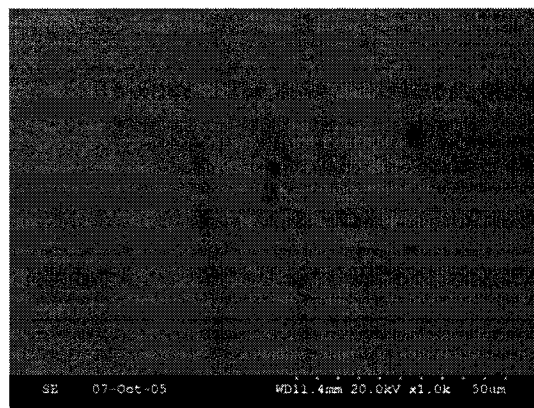
	E_{corr}	I_{corr}	Vitesse de corrosion	Résistance à la corrosion
	V/SCE	$\mu A/cm^2$	mmPY	$(Ohm/cm^2) \times 10^5$
Ni-Mn-Ga	-0.61	0.34	0.0112	0.76

Les valeurs obtenues avec la courbe de polarisation sont faibles. Malgré sa passivation, ce matériau est actif.

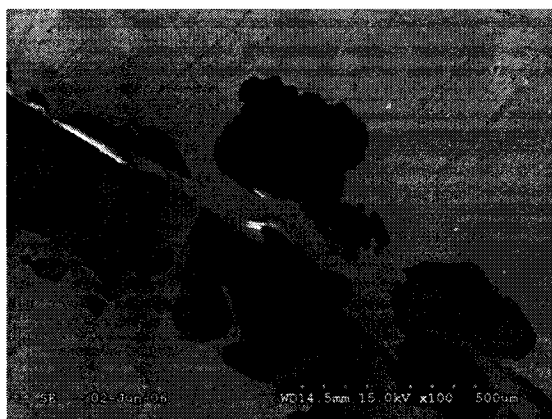
9.1.2 Observations au MEB



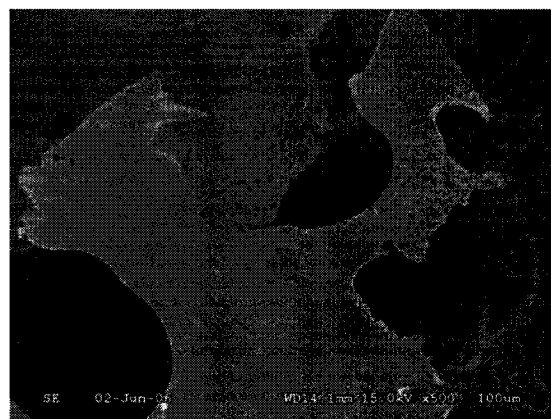
(a) x 250



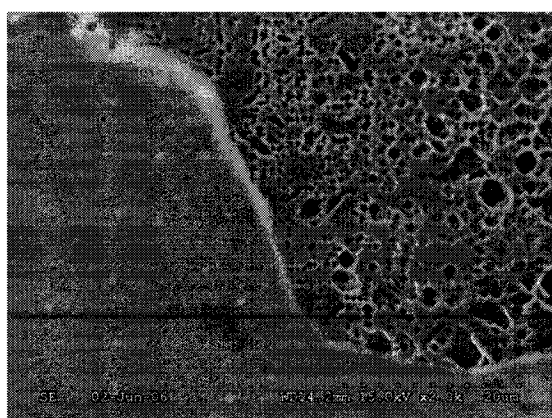
(b) x 1000



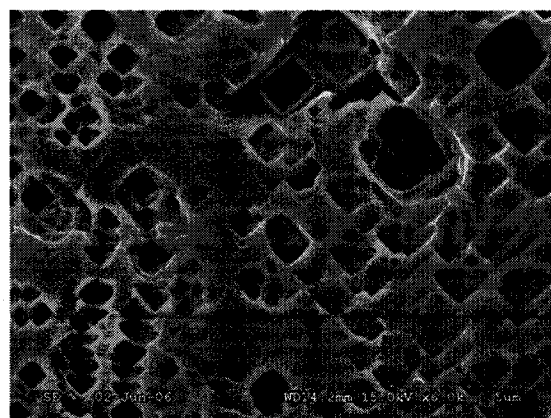
(c) x 100



(d) x 500



(e) x 2000



(f) x 6000

Figure 9-3 : Observations du Ni-Mn-Ga avant (a et b) et après corrosion (c→f)

Le polissage du Ni-Mn-Ga est presque parfait (images a et b). Après les essais de corrosion, la surface des échantillons n'est pas attaquée de façon homogène (Figure 9-3, image c à f). La surface présente des zones où la piqûration est intense (Figure 9-3, image e). La piqûration localisée est profonde (Figure 9-3, images c et d). Des piqûres sont concentrées autour d'une fissure. Ce phénomène met en évidence que la structure du matériau ne semble pas homogène. Ce défaut de la structure est typique des alliages Ni-Mn-Ga monocristallins.

9.1.3 Analyse AFM

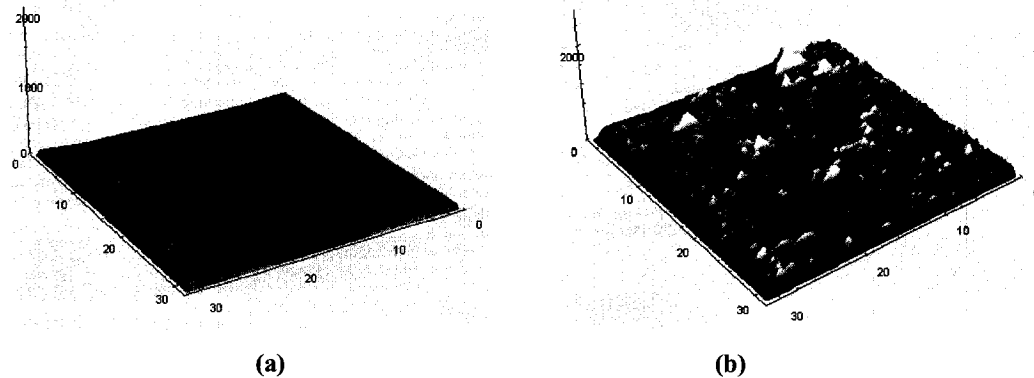


Figure 9-4 : Morphologies de la surface du Ni-Mn-Ga avant (a) et après corrosion (b) (échelle en nm)

La topographie de l'échantillon n'a pas subi de changements majeurs avant et après l'essai de corrosion. Ceci provient de la protection de la surface par la formation du film de passivation lors de l'essai de corrosion. La différence de rugosité avant et après le test de corrosion est faible (Tableau 9-2).

Tableau 9-2 : Rugosité du Ni-Mn-Ga avant et après l'essai de corrosion

	Avant corrosion	Après corrosion
	(nm)	(nm)
Ni-Mn-Ga	678	844

Tableau 9- 3 : Angle de contact pour les échantillons de Ni-Mn-Ga

Matériau	Angle gauche (°)	Écart-type (°)
Ni-Mn-Ga	81.4	0.4

L'écart-type de l'angle de contact confirme la morphologie obtenue avec l'analyse AFM.

9.1.4 Discussion

Les valeurs obtenues lors de l'essai de corrosion du Ni-Mn-Ga polycristallin étaient les suivantes :

Tableau 9-4 : Comparaison des valeurs de corrosions entre un Ni-Mn-Ga monocristallin et polycristallin (Ep = potentiel de passivation, Eb = potentiel de rupture) [122]

	Ecorr V/SCE	Icorr $\mu\text{A}/\text{cm}^2$	Vitesse de corrosion $\mu\text{m}/\text{py}$	Ep V/SCE	Eb V/SCE
Ni-Mn-Ga polycristallin	-0,76	4	115	-0,7	-0,35
Ni-Mn-Ga monocristallin	-0,61	3,4	112	-0,5	-0,3

Les valeurs de corrosion sont légèrement meilleures pour un alliage monocristallin que pour l'alliage polycristallin (Tableau 9-4) [122]. Cependant, ces valeurs sont loin des valeurs des matériaux métalliques biocompatibles (Tableau 4-2). La comparaison de ces résultats met bien en évidence l'hypothèse avancée dans un article [114] selon laquelle le comportement en corrosion dépend de la cristallographie de l'alliage. La présence d'une seule structure confère au matériau une meilleure résistance à la corrosion car dans le cas d'une structure ayant de multiples textures il se forme des cellules locales de corrosion augmentant ainsi la susceptibilité du matériau à sa dégradation. Les travaux présentés dans ce mémoire confirment bien que le mécanisme préférentiel de corrosion de ce matériau est la piqûration. La courbe de polarisation du Ni-Mn-Ga ne présente pas une zone où les piqûres nouvellement formées se passivent ce

qui signifie que les piqûres croient et favorisent la dégradation du matériau. Ce résultat est clairement mis en valeur par les observations au MEB.

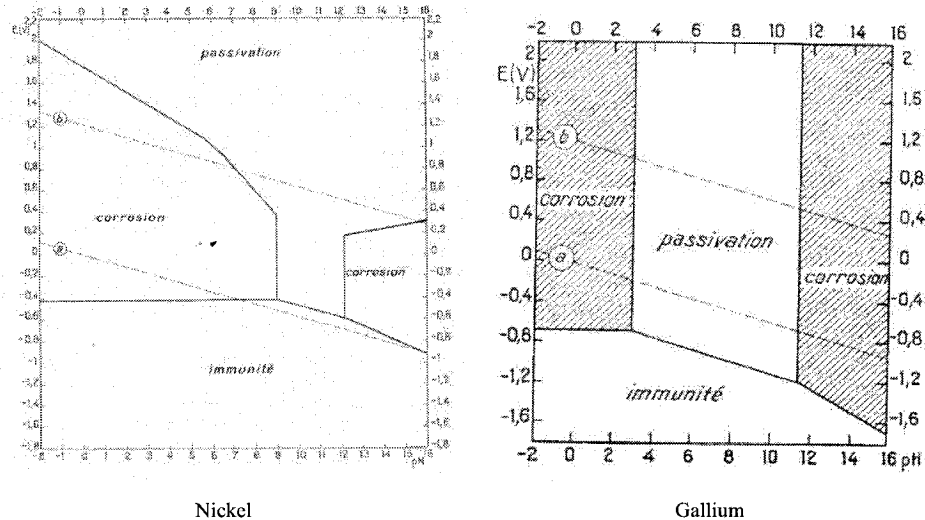


Figure 9-5 : Domaines théoriques de corrosion, d'immunité et de passivation du nickel (a) et du gallium (b) à 25°C [153]

Les diagrammes de Pourbaix du gallium et du nickel (Figure 9-5) montrent que ces éléments peuvent être stables lors d'un essai de corrosion. Cette remarque explique ainsi pourquoi l'alliage Ni-Mn-Ga peut se passiver.

Les échantillons de Ni-Mn-Ga présentaient quelques défauts de surface ce qui est caractéristique de la difficulté d'obtenir des alliages monocristallins purs et homogènes [211]. Ces défauts favorisent la corrosion localisée.

9.2 Viabilité cellulaire (Test MTT)

9.2.1 Résultats du test MTT

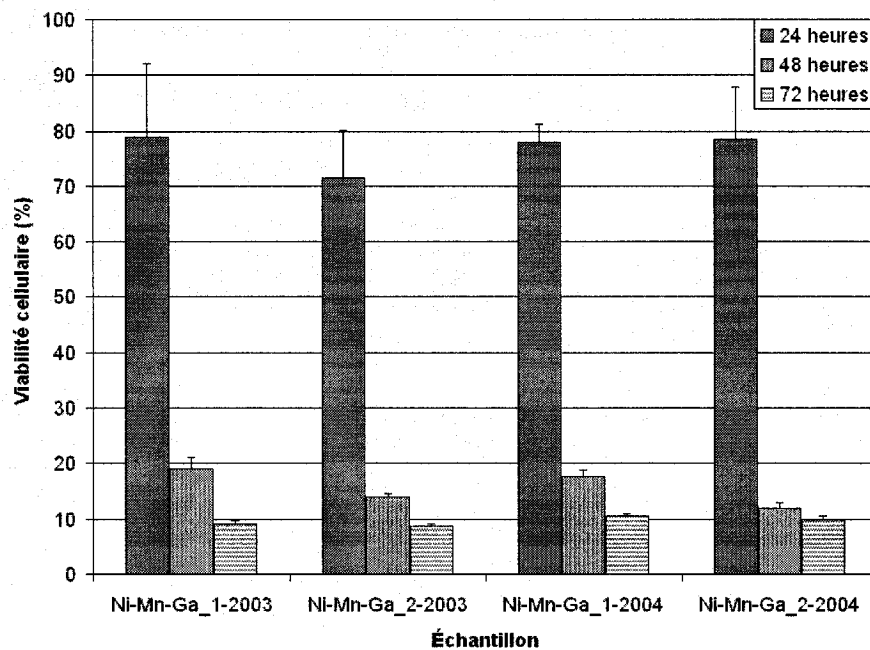


Figure 9-6 : Viabilité cellulaire des échantillons de Ni-Mn-Ga

La viabilité de 80% à 24 heures pour le Ni-Mn-Ga est acceptable. Après ce temps, la viabilité diminue rapidement. Il n'y a pas de différence des résultats entre les échantillons et avec les cellules datant de 2003 et 2004.

9.2.2 Discussion des résultats

Ce résultat montre que le Ni-Mn-Ga est cytotoxique pour une application de longue période dans le corps humain. Il apparaît clairement que le Ni-Mn-Ga ne peut pas être utilisé pour des applications supérieures à 24 heures dans le corps humain. La corrosion de ce matériau entraîne la formation de piqûres qui permettent la libération d'ions. Les cellules ont besoin d'un certain temps pour internaliser les ions de nickel. Ce phénomène explique la chute importante de la viabilité à 48 heures.

CHAPITRE X : BIOCOMPATIBILITÉ DES NANOPARTICULES Fe-Co

Ce chapitre présente d'abord les résultats du test de viabilité cellulaire puis l'imagerie des nanoparticules avec un système d'IRM.

10.1 Viabilité cellulaire

10.1.1 Résultats des tests MTT

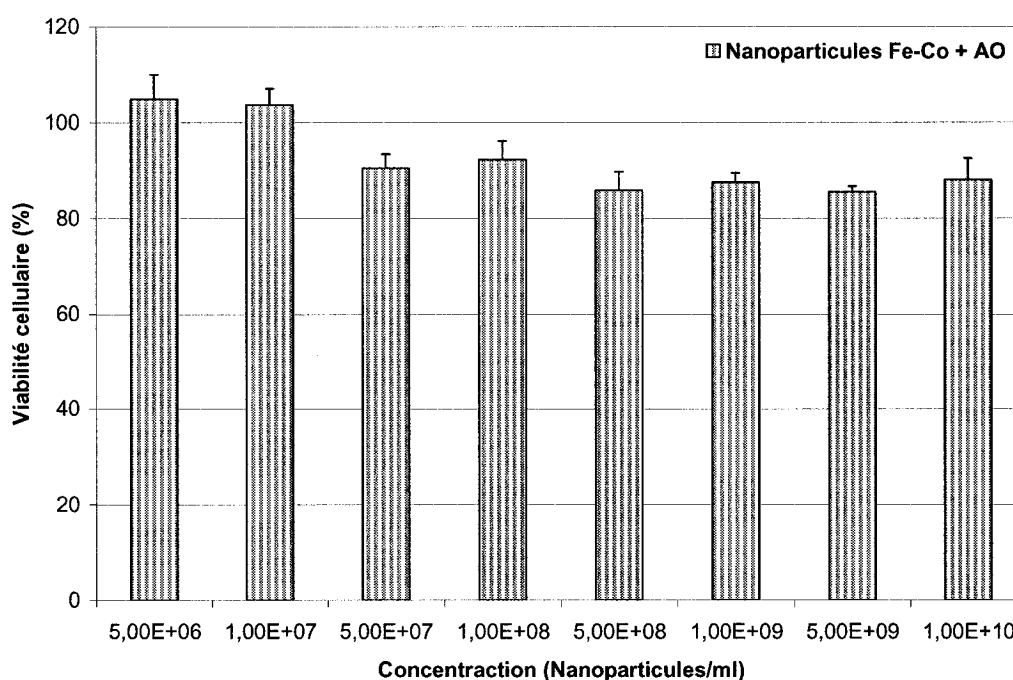


Figure 10-1 : Viabilité cellulaire après exposition aux nanoparticules Fe-Co préparées selon la première méthode pendant 24 heures d'incubation

La première méthode consiste à mettre directement les nanoparticules de fer-cobalt recouvertes d'acide oléique contenues dans une solution d'hexane dans les puits avec les

fibroblastes et le milieu complet. La viabilité est très élevée et elle décroît légèrement avec l'augmentation de la concentration (Figure 10-1).

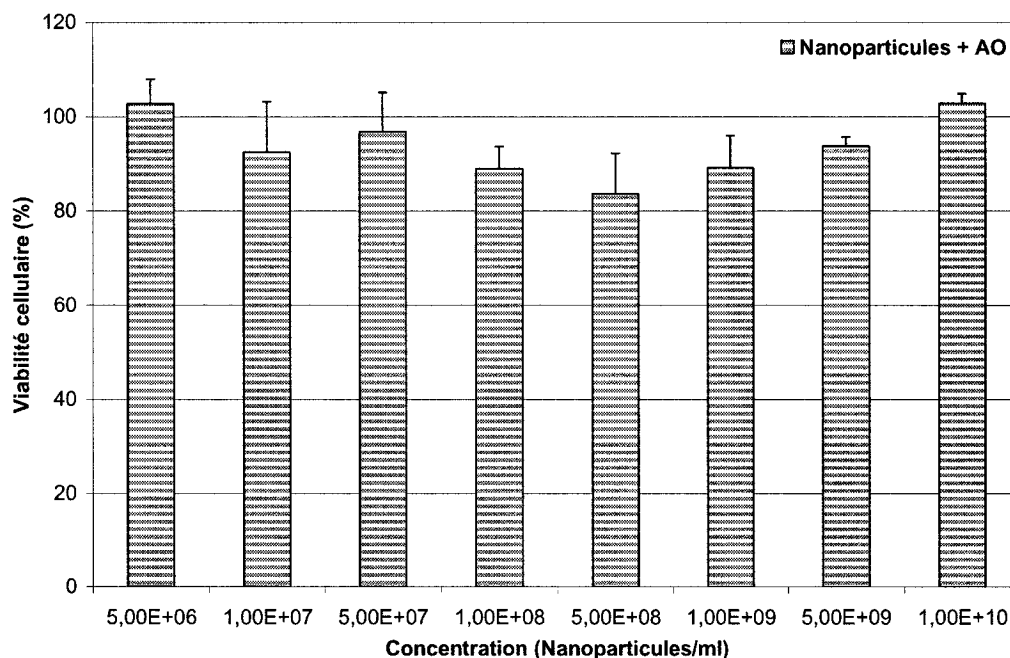


Figure 10-2 : Viabilité cellulaire après exposition aux nanoparticules Fe-Co préparées selon la deuxième méthode pendant 24 heures d'incubation

La deuxième méthode consiste à mettre les nanoparticules Fe-Co dans un tube Eppendorf et à évaporer l'hexane. Ensuite, le milieu est remis sur les nanoparticules. La viabilité cellulaire est très élevée (Figure 10-2). Avec cette méthode, l'effet de la concentration des nanoparticules sur la viabilité cellulaire n'est pas aussi marqué qu'avec la première méthode.

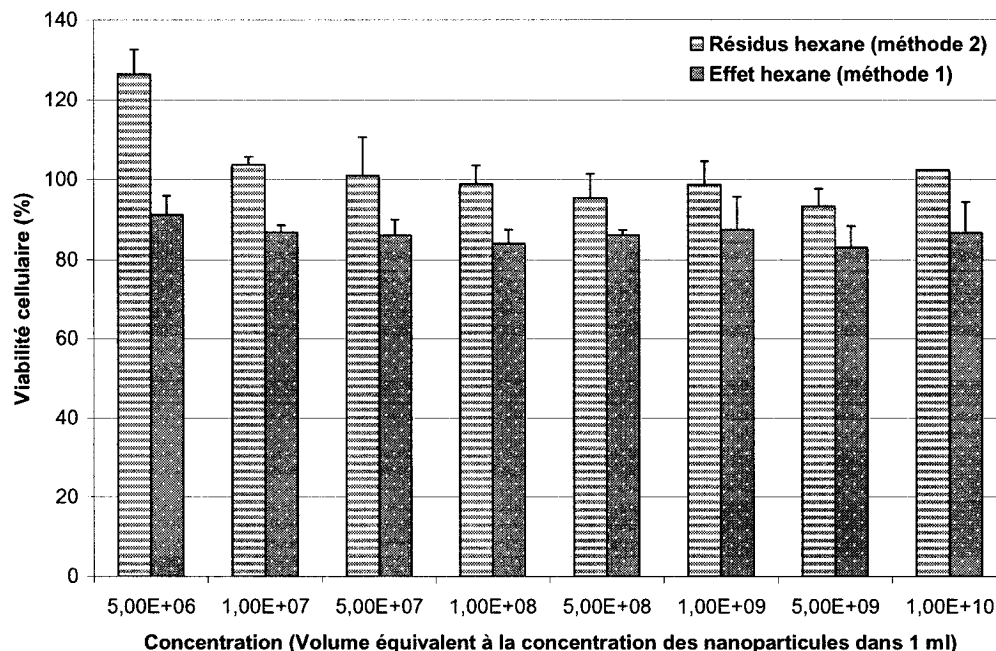


Figure 10-3 : Viabilité cellulaire affectée par l'hexane selon les deux méthodes de préparation des échantillons

La figure ci-dessus (Figure 10-3) montre l'effet de l'hexane sur la viabilité cellulaire dans le cas des deux méthodes. Dans le cas de la première méthode, l'hexane a un effet sur la viabilité mais, cependant il n'a pas d'effet selon la concentration. Avec la deuxième méthode, l'hexane n'a pas d'effet sur la viabilité cellulaire. Ce résultat est normal vu que l'hexane est complètement évaporé lors de la préparation des échantillons. Les résidus d'hexane dans les tubes Eppendorf sont en très faible quantité.

10.1.2 Discussion des résultats

Ces premiers tests MTT montrent que les nanoparticules de fer-cobalt ne sont pas cytotoxiques. Selon la méthode de préparation de l'essai, l'effet de la concentration en nanoparticules sur la viabilité cellulaire est plus ou moins faible. Une limitation du test MTT est que l'on ne connaît pas comment les nanoparticules interagissent avec la cellule. Il est possible que le temps d'incubation de ces essais n'était pas assez long pour constater des effets cytotoxiques provenant des

nanoparticules. Étant donné le faible volume de nanoparticules disponible pour ce test, il n'a pas été possible de faire d'autres essais avec des temps d'incubations plus longs.

Les auteurs [218] ont étudié l'influence de la taille et du recouvrement de surface avec de l'acide oléique sur les résultats d'un test MTT effectué sur des nanoparticules de nickel-ferrite. Comme dans nos travaux, la concentration en nanoparticules n'a aucune influence significative sur la viabilité cellulaire. Le temps d'incubation est supérieur à celui de notre étude (40 heures). Un point intéressant est l'effet de la structure du recouvrement de surface sur la viabilité. Il semblerait que plusieurs couches d'acide oléique confèrent une meilleure biocompatibilité qu'une simple couche superficielle. Le recouvrement à l'acide oléique joue un rôle sur les résultats obtenus. Il a été montré que la tension de surface a une influence sur les interactions avec les cellules. L'interaction avec une cellule dépend du groupe fonctionnel que présente le recouvrement de surface. L'acide oléique peut s'arranger sous forme de micelles selon sa concentration dans une solution, on parle alors de la concentration micellaire critique (CMC). La viabilité cellulaire est affectée près de la CMC. La structure de l'acide oléique (monomère ou micelle) a différentes interactions avec les espèces biologiques [137]. Un autre point intéressant est que la viabilité cellulaire est affectée par la haute concentration en nanoparticules de magnétite [70]. Ceci indique qu'il faudrait refaire des tests avec de fortes concentrations de nanoparticules Fe-Co.

Dans l'article [203] un point important est mentionné pour les tests biologiques : le choix des cellules. Il est indiqué que les cellules en contact avec le sang ont la possibilité de phagocytose comme les granulocytes ce qui signifie qu'elles peuvent tolérer une plus haute quantité de nanoparticules que les fibroblastes. L'utilisation de cellules HL60 donne des résultats qui semblent être similaires aux résultats obtenus avec des granulocytes humains.

Le recouvrement a une influence sur les propriétés magnétiques [203]. Pour le développement de nanoparticules biomédicales, il doit être discuté du choix entre les propriétés magnétiques, la biocompatibilité et les paramètres liés à leur application.

Une étude montre que des nanoparticules magnétiques recouvertes de pullulan (un polysaccharide non-ionique) ont une faible cytotoxicité car les interactions avec les cellules et les protéines sont limitées par le caractère hydrophile du recouvrement [63]. Étant donné que les résultats du test MTT sont promoteurs, il est donc pertinent d'envisager une étude sur l'internalisation de ces nanoparticules.

10.2 Imagerie par Résonance Magnétique des nanoparticules Fe-Co

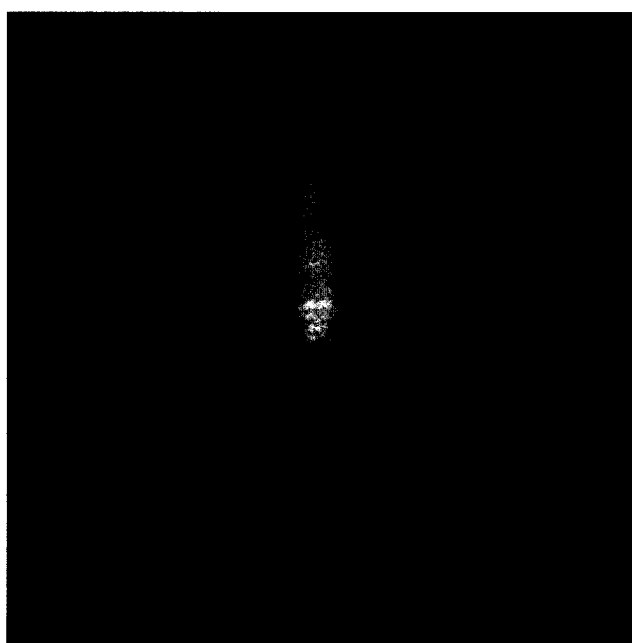


Figure 10-4 : Imagerie par Résonance Magnétique des nanoparticules magnétiques Fe-Co dans une solution d'hexane. Tube du haut : concentration = 10^{10} nanoparticules/ml, tube du bas : concentration = 10^6 nanoparticules/ml

On constate clairement un effet de la concentration sur l'imagerie du tube (Figure 10-4). Il semblerait que les nanoparticules Fe-Co peuvent être utilisées comme agent de contraste pour l'imagerie par résonance magnétique.

Concernant ce résultat, les performances des nanoparticules comme agent de contraste dépendent de leur taille, leur magnétisation, leur agrégation et leur concentration [162]. Il apparaît que les oxydes de fer comme agent de contraste sont plus

efficaces que les agents basés sur le gadolinium en raison de leur très haute relaxation [34]. Cette sensibilité élevée provient du moment magnétique effectif. Selon [34], les oxydes de fer ont une haute capacité à atteindre les temps de relaxation T_2 et T_2^* , ce qui résulte dans une réduction de signal sur les temps pondérés T_2 et T_2^* . Comme agent de contraste, les matériaux superparamagnétiques peuvent être plus intéressants que les ferromagnétiques en raison de leur plus grand effet de relaxation [34]. Dans la référence [162], l'agglomération des nanoparticules a une influence sur les propriétés de relaxation. Si les nanoparticules Fe-Co doivent être utilisées comme agent de contraste, il faudra étudier ce point. Des nanoparticules avec un temps de circulation prolongé peuvent être très intéressantes pour l'imagerie du système vasculaire, des ganglions, l'imagerie ciblée et l'imagerie des récepteurs cellulaires [64]. Une application peut être aussi l'imagerie des amas sanguins [133]. Pour utiliser les nanoparticules Fe-Co comme agent de contraste il faut déterminer les paramètres de relaxation r_1 et r_2 dans l'eau et dans le sang [170] avec un système IRM.

CHAPITRE XI : DISCUSSION GÉNÉRALE

Le premier objectif de ce mémoire était d'établir le cahier des charges et les conditions de fonctionnement d'un microdispositif propulsé dans les vaisseaux sanguins par des gradients magnétiques générés par un système d'IRM. Le but de cet objectif était de déterminer des critères permettant de sélectionner des matériaux pour réaliser différents composants de ce microdispositif. Cette première étape est originale par rapport aux développements actuels des microdispositifs se déplaçant dans le corps humain pour des applications médicales. Une revue de littérature des microdispositifs ayant pour objectif de se déplacer dans le corps humain actuellement développés a montré que la biocompatibilité de ces dispositifs, et ainsi que la biocompatibilité des matériaux utilisés n'étaient pas la priorité des équipes de recherches qui se concentrent plus sur le développement des concepts de fonctionnement de leurs dispositifs. Le cahier des charges et les conditions de fonctionnement ont permis de dresser 3 tableaux classant les propriétés-clés par pondération selon l'application visée. Le premier tableau porte sur la propulsion magnétique du microdispositif (projet MR-Sub), un autre sur l'activation magnétique de composants fonctionnels (pinces, système de libération de médicament) et le dernier sur des nanoparticules magnétiques thérapeutiques. Les nanoparticules magnétiques peuvent être utilisées comme vecteur thérapeutique, comme agent de contraste ou comme éléments pour faire de l'hyperthermie. La revue de littérature a permis d'expliquer l'importance de la corrosion pour les biomatériaux ainsi que les notions de base en hémocompatibilité ce qui a permis de sélectionner les essais à réaliser pour une première évaluation de la biocompatibilité des matériaux candidats.

La propulsion du MR-Sub requiert un matériau avec la magnétisation à saturation la plus haute possible. Les matériaux ayant la plus haute magnétisation sont des ferromagnétiques. Les matériaux candidats retenus sont : les alliages fer-cobalt, les alliages Nd-Fe-B, les alliages fer-nickel et l'acier AISI 304L. Après avoir comparé

comment chaque matériau répondait aux critères de sélection, il est apparu que l'alliage de fer-cobalt était le meilleur candidat en raison de son excellente magnétisation à saturation. Il faut noter que la biocompatibilité pour cet alliage n'est pas étudiée et que son application dans le domaine médical est tout à fait nouvelle et originale. L'alliage AISI 304L présentait le meilleur comportement en corrosion, mais sa magnétisation limitait la propulsion du MR-Sub. Les deux autres matériaux présentés un comportement en corrosion médiocre et plus particulièrement l'alliage Nd-Fe-B. Si le comportement en corrosion de l'alliage retenu n'est pas suffisant, il a été envisagé de faire une modification de surface.

Afin de réaliser des composants fonctionnels activés magnétiquement, il a été décidé d'étudier des matériaux capables de se déformer dans des champs magnétiques. Quatre matériaux candidats ont été confrontés aux critères de sélection. Deux matériaux magnétiques à mémoire de forme, l'alliage Ni-Mn-Ga et l'alliage Fe-Pd, un alliage à magnétostriction géante à température ambiante composé de terbium, de dysprosium et de fer et connu sous le nom de Terfenol-D, et un ferrogel. Ces matériaux sont récents. La comparaison des matériaux candidats montre que chaque matériau a des points forts pour différents critères. L'alliage le moins intéressant pour notre étude est l'alliage Fe-Pd. Étant donné que les ferrogels ne sont pas disponibles commercialement et qu'aucune collaboration n'a pu être mise en place afin d'obtenir des ferrogels dans le cadre de ce projet, les matériaux étudiés sur ce projet sont les alliages Ni-Mn-Ga monocristallins et le Terfenol-D. Pour l'alliage Ni-Mn-Ga, il a été décidé de concentrer les études sur des alliages ayant une structure monocristalline ce qui devrait améliorer le comportement en corrosion de ce matériau par rapport au Ni-Mn-Ga polycristallin. Le Terfenol-D, malgré une déformation moindre est un candidat tout à fait intéressant en raison ses bonnes propriétés en tant qu'activateur.

Les nanoparticules magnétiques font l'objet de nombreux travaux actuellement pour des applications médicales. Cependant, l'application visée est différente, car elles

seront transportées par le MR-Sub jusqu'à un point, puis libérées et contrôlées avec le système d'IRM afin de réaliser une action thérapeutique dans des vaisseaux sanguins ayant un diamètre très petit comme les capillaires. Les nanoparticules candidates sont des nanoparticules de fer-cobalt, des nanoparticules de fer recouvertes, des nanoparticules Fe_2O_3 et des nanoparticules de Fe_3O_4 . La grande différence entre ces nanoparticules est leur magnétisation à saturation. Comme pour la propulsion du MR-Sub la magnétisation à saturation fut le critère qui permit de retenir les nanoparticules Fe-Co. Ces nanoparticules sont nouvelles dans le domaine biomédical et donc leur biocompatibilité n'est pas encore étudiée. Malgré de nombreuses études sur la biocompatibilité des nanoparticules magnétiques les mécanismes de toxicité ne sont pas encore clairement mis au point.

Ce projet de mémoire porte sur l'évaluation de la biocompatibilité des matériaux candidats devant être utilisés pour les différents composants. Étant donné que les matériaux testés ne sont pas courants dans le domaine biomédical et que peu d'information existe sur leur biocompatibilité, il a été décidé de faire la première évaluation de la biocompatibilité par des essais de corrosion pour les matériaux métalliques et par un test de cytotoxicité, le test de viabilité cellulaire appelé MTT, sur tous les matériaux. La corrosion des matériaux métalliques provoque de nombreuses complications pour la santé du patient et touche l'intégrité du dispositif. Étant donné que l'application *in vivo* du MR-Sub est imminente, il a été envisagé de réaliser un premier essai de traitement de surface par évaporation de titane sur les alliages de fer-cobalt. Concernant les nanoparticules magnétiques, il n'existe pas actuellement de standards pour évaluer leur biocompatibilité. Le test MTT a été fait avec des concentrations moyennes pendant 24 heures et avec deux méthodes pour préparer les échantillons. Afin de voir l'adéquation des nanoparticules avec le système d'IRM, un test d'imagerie a été effectué avec l'IRM.

L'obtention des matériaux a été permise par des discussions avec de nombreux industriels. Deux alliages de fer-cobalt ont été étudiés : le Permendur et le Vacoflux 17. L'intérêt du Vacoflux 17 par rapport au Permendur est qu'il a une meilleure ductilité ce qui facilite sa mise en forme à froid. Cependant il a une magnétisation à saturation moindre, mais qui reste largement supérieure à celle des autres matériaux candidats évalués précédemment. L'alliage de Ni-Mn-Ga a été obtenu à partir d'une collaboration avec le centre Defence R&D Canada. Ce matériau est très récent et il est difficile à produire sous forme de monocristaux. L'alliage de Tb-Dy-Fe a été acheté auprès d'une compagnie chinoise. Les nanoparticules de fer-cobalt recouvertes d'acide oléique contenues dans une solution d'hexane ont été fournies par un laboratoire allemand afin d'évaluer le potentiel thérapeutique de ces nanoparticules et de mettre en place une future collaboration. Les diverses provenances des matériaux étudiés dans ce projet illustrent bien leur nouveauté et aussi le fait que leur utilisation pour le domaine médical est tout à fait nouveau et original.

Pour les alliages de fer-cobalt (Permendur et Vacoflux 17) les tests de corrosion et de viabilité cellulaire effectués ont démontré que Le Vacoflux 17 semble le meilleur choix pour réaliser le MR-Sub. Ce matériau présente un comportement meilleur en corrosion. Ceci est probablement lié à la présence de chrome dont la quantité reste cependant insuffisante pour que le matériau puisse se protéger en formant une couche d'oxyde stable [71]. La viabilité cellulaire obtenue avec le Vacoflux 17 est supérieure de 25% à celle du Permendur à 24 heures. Cette différence est vraisemblablement due à sa teneur moyenne en cobalt, inférieure à celle du Permendur [54; 163]. Sans avoir été quantifié, le dépôt obtenu à la fin du test de corrosion dans la solution a montré que ce matériau se dégradait beaucoup moins que le Permendur. À la vue de ces résultats et étant donné que la magnétisation à saturation des 2 matériaux était assez proches (2.4 T pour le Permendur et 2.2 T pour le Vacoflux17) le Vacoflux semble être le meilleur candidat pour réaliser le MR-Sub. Toutefois, il est clair que pour les deux matériaux un traitement de surface est nécessaire pour améliorer la biocompatibilité. A la suite de ces

résultats, un traitement de surface au titane, connu pour sa grande biocompatibilité [194; 214], a été réalisé sur des échantillons de Vacoflux 17. L'utilisation du titane comme recouvrement de surface pour des applications biomédicales est courante et reconnue pour son efficacité. Il est possible d'utiliser d'autres matériaux ayant une bonne biocompatibilité comme le tantale [107; 118]. Le recouvrement de la surface par du titane a été sélectionné en raison de son excellente adhésion sur la surface et de la disponibilité de cette technique. Le but de ce premier recouvrement était de voir si le dépôt serait réalisable pour la suite du projet. Le recouvrement de la surface a été réussi. Cependant, son efficacité du point de vue de la biocompatibilité n'a pas pu être vérifiée dans le cadre de ce travail. Dans le chapitre suivant, un plan d'expérience pour évaluer la biocompatibilité, et plus particulièrement l'hémocompatibilité du MR-Sub recouvert de titane est proposé.

Pour réaliser les composants du microdispositif pouvant être activés par un champ magnétique, la biocompatibilité de deux matériaux magnétiques intelligents a été évaluée. Les résultats ont montré que : l'alliage Tb-Dy-Fe, ayant la plus grande magnétostriction à température ambiante, présente une excellente viabilité cellulaire même après 72 heures. Les premiers tests ont été réalisés avec des morceaux de Terfenol-D. Un second test sur de la poudre, qui pourtant présente une plus grande surface de contact, a montré que la viabilité restait toujours très élevée pour toutes les périodes d'incubation. Il faut noter que dans ce test, l'essai de la centrifugation sur la préparation des extraits a été testé. Il n'y a pas de différence significative entre les résultats obtenus par centrifugation et agitation. Ceci confirme que la préparation des extraits est bonne et que la méthodologie employée est correcte. La limitation sur l'emploi de cet alliage réside dans sa faible résistance en corrosion et essentiellement sa dégradation dans une solution. La faible résistance en corrosion vient des éléments terre-rare qui composent le Terfenol-D. Ces éléments ont de très faibles potentiels de corrosion ce qui les rendent très susceptibles à la corrosion dans un milieu aqueux [11]. Pourtant, ses produits de dégradation ne sont pas cytotoxiques. Par conséquent, cet

alliage reste un candidat valable et pourrait être envisagé pour former des composites biocompatibles. Dans le chapitre suivant, des travaux réalisés sur le Terfenol-D sous forme de composite seront présentés. Ils mettent en valeur l'amélioration des propriétés et ainsi les idées pour développer des composants fonctionnels basés sur des composites biocompatibles en Terfenol-D

Quant à l'alliage Ni-Mn-Ga monocristallin, les résultats obtenus montrent une cytotoxicité importante après 48 heures. Les observations effectuées au MEB après les tests de corrosion ainsi que les courbes de corrosion obtenues montrent la présence d'un nombre important de piqûres. Ce matériau est capable de former une couche de protection, mais lors de la formation des piqûres, il n'est pas capable de les protéger ce qui entraîne la libération d'éléments toxiques. Il faut aussi noter que les alliages Ni-Mn-Ga monocristallins sont fragiles et que l'obtention d'une structure monocristalline homogène est difficile [211]. Ceci explique pourquoi il y a des zones préférentielles pour la nucléation des piqûres. Malgré une structure monocristalline, il apparaît que cet alliage a toujours un comportement en corrosion limitant largement son application médicale [114]. Il apparaît donc que l'utilisation de ce matériau nécessitera un traitement de surface par exemple un recouvrement de sa surface avec un matériau biocompatible ou bien comme pour l'alliage Tb-Dy-Fe, il pourrait être utilisé dans un composite. Le recouvrement de surface de ce matériau nécessitera une étude approfondie, car il faudra que le recouvrement suive la déformation magnétique ce qui est un défi technique.

Les nanoparticules de fer-cobalt ont été étudiées comme éléments pouvant être incorporé au MR-Sub afin de réaliser une action thérapeutique dans des vaisseaux sanguins très petits et difficiles d'accès tels que les capillaires. Dans un premier temps, des tests de viabilité cellulaire ont été effectués sur des nanoparticules recouvertes d'acide oléique préparées selon deux méthodes. La cytotoxicité de ces nanoparticules est très minime et aucun effet significatif de la concentration sur la viabilité cellulaire. L'acide oléique contribue à la biocompatibilité de ces nanoparticules. L'effet de la

concentration est délicat à voir. L'utilisation de deux méthodes pour préparer les échantillons avait pour but d'assurer la présence des nanoparticules avec les cellules. Cependant, le test MTT ne permet pas de connaître les interactions entre les nanoparticules et les cellules. Ce résultat, très encourageant, devra être complété par une série de tests complémentaires qui sont présentés dans la partie perspective. Il faut aussi rappeler que les travaux sur la biocompatibilité des nanoparticules sont apparus il y a seulement quelques années. L'objectif de ce travail était d'évaluer le potentiel de ces nanoparticules par rapport à l'application du MR-Sub. La quantité de nanoparticules obtenues gratuitement pour ce projet n'a permis de réaliser qu'un seul test MTT. Pour les applications médicales, il faudra changer la solution contenant les nanoparticules magnétiques. L'hexane est très volatil ce qui limite les manipulations de ces nanoparticules.

Un essai d'imagerie avec le système d'IRM a mis en évidence qu'il était possible de détecter ces nanoparticules au-delà de certaines concentrations (10^{10} nanoparticules/ml). La séquence utilisée est une séquence classique d'imagerie. Ce résultat est très intéressant, car il démontre qu'il serait possible de cibler les plus petits vaisseaux du système cardiovasculaire. Une première application de ces nanoparticules pourrait être l'imagerie d'une zone malade afin de faire un diagnostic. Les excellentes propriétés magnétiques de ces nanoparticules ouvrent la voie pour leur guidage et l'hyperthermie aussi. L'utilisation de ces nanoparticules permettrait de réaliser des applications plus profondes dans le corps, ce qui permettrait de faire avancer largement les recherches sur les nanoparticules qui sont généralement limitées au traitement sous-cutané. Il faut prendre en compte que ce résultat est qualitatif. Il faudra ensuite quantifier les propriétés de ces nanoparticules en imagerie. Ces analyses sont présentées dans le chapitre 13.

Les travaux réalisés ont démontré que la réalisation d'un microdispositif thérapeutique contrôlé magnétiquement dans les vaisseaux sanguins nécessite l'utilisation de nouveaux matériaux. La biocompatibilité de ces matériaux est limitée et

il faut donc effectuer des travaux supplémentaires sur ces matériaux afin de permettre leur utilisation dans le corps humain. Dans ce travail des résultats prometteurs ont été obtenus. Il faut les compléter par d'autres analyses. Des indications de travail sont présentées dans le chapitre suivant pour poursuivre les travaux présentés dans ce mémoire. Avec l'avancement de ces futurs travaux, l'application médicale du MR-Sub sera proche.

CHAPITRE XII : CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La réalisation d'un microdispositif propulsé et contrôlé dans les vaisseaux sanguins par des gradients magnétiques générés par un système d'IRM constitue un défi technologique majeur. La sélection des matériaux ainsi que leur biocompatibilité sont des éléments importants pour le succès de l'application du dispositif. Il a été montré que sa réalisation nécessitait l'emploi de nouveaux matériaux peu, voire jamais, employés dans le domaine médical. La sélection des matériaux pour les différents composants du microdispositif a été faite par la pondération de critères de sélection obtenus à partir du cahier des charges et des conditions de fonctionnement du microdispositif.

L'alliage fer-cobalt est le meilleur alliage pour réaliser le système de propulsion en raison de ses excellentes propriétés magnétiques. À la vue de la première évaluation de sa biocompatibilité, l'utilisation de ce matériau nécessite un traitement de surface au titane afin de diminuer sa cytotoxicité et d'améliorer son comportement en corrosion. La suite de cette étude consiste à évaluer la biocompatibilité des alliages Fe-Co recouverts de titane. Il faudra tout d'abord réaliser un test de viabilité cellulaire comme le test MTT. Ensuite, il faut réaliser des tests d'hémocompatibilité : l'adhésion plaquettaire, l'hémolyse (destruction des globules rouges) et l'activation des leucocytes.

L'activation de matériaux par des champs magnétiques présente un grand intérêt pour réaliser les composants du microdispositif. Dans ce cadre, la biocompatibilité de l'alliage Tb-Dy-Fe à magnétostriction géante et l'alliage monocristallin Ni-Mn-Ga à mémoire de forme magnétique a été étudiée. L'alliage Tb-Dy-Fe présente une excellente viabilité cellulaire, mais une dégradation importante dans une solution physiologique. Son comportement en corrosion est médiocre et est caractérisé par une grande dégradation de sa surface. Une excellente solution à ce problème serait le développement de composites magnétostrictifs biocompatibles. Un matériau composite

est constitué d'une matrice et d'un renfort. Le renfort confère en grande partie ses propriétés au matériau et la matrice permet de lier les renforts. Afin d'améliorer certaines propriétés pour son utilisation, de nombreuses recherches portent sur le développement de composites avec du Tb-Dy-Fe [128]. L'un des désavantages du Terfenol-D en tant qu'activateur est sa limitation en fréquence à quelques dizaines de kilos hertz. À des fréquences supérieures, il y a des pertes de courant induit, ce qui chauffe le matériau et diminue la pénétration du champ magnétique limitant ainsi son application [97; 182]. Les propriétés du composite dépendent de la fraction en RFe_2 avec $R =$ un élément terre rare. Une étude montre que lorsque la fraction volumique en RFe_2 augmente, la déformation magnétostrictive du composite augmente de façon plus importante que dans des alliages de Terfenol-D à croissance contrôlée. Un composite avec une fraction volumique en RFe_2 de 0.88 permet d'obtenir la plus haute magnétostriction. L'avantage du composite par rapport au matériau avec une croissance cristalline contrôlée est qu'il supprime la phase eutectique qui inhibe les grandes rotations de magnétisation nécessaires pour les déformations magnétostrictives géantes. La phase eutectique, qui est non magnétique, est donc remplacée par de la résine époxy [97]. En raison de leurs meilleures propriétés par rapport au Terfenol-D de base, les composites sont utilisés pour développer des systèmes offrant l'effet magnétoélectrique, c'est-à-dire la conversion entre des signaux de champs électriques et magnétiques. En combinant un composite présentant une structure à deux phases avec d'un côté la propriété magnétostrictive et d'un autre côté la propriété piézoélectrique, on peut obtenir de meilleurs effets magnétoélastiques [26; 165; 206]. Dans cet article [206] un composite Terfenol-D/epoxy est couplé avec un piézoélectrique PZT/epoxy. Ce type de matériau peut être très intéressant pour réaliser des transducteurs. Lors de la réalisation d'un composite, il faudra faire attention à la synthèse de la poudre. Une étude montre que le concassage mécanique du $Tb_{0.3}Dy_{0.7}Fe_{1.97}$ sous différents broyages produit des résultats très différents [183]. Avec un broyage mouillé, on obtient un nanocomposite de $(Dy, Tb)_2O_3-Fe$ en raison de la décomposition du $Tb_{0.3}Dy_{0.7}Fe_{1.97}$ et la formation d'oxydes de terre rare. Avec le broyage sec, on obtient des nanoparticules de

$Tb_{0.3}Dy_{0.7}Fe_{1.97}$. La résine époxy est très utilisée pour le développement de composites [62; 97; 164; 206]. Un avantage aussi des composites est qu'il permet de faire des formes complexes difficiles à obtenir avec le matériau de base [164].

L'alliage Ni-Mn-Ga, quant à lui présente une viabilité cellulaire basse ainsi qu'une disposition à la corrosion par piqûres ce qui rend possible une éventuelle libération d'éléments toxiques. Son utilisation nécessitera donc un traitement de surface ou alors son développement sous forme de composites. Les composites en Ni-Mn-Ga ne sont pas encore très présents dans la littérature. Un premier type de composite est constitué de couches de film très minces de Ni-Mn-Ga obtenues par pulvérisation [186]. Les composites Ni-Mn-Ga peuvent permettre aussi d'améliorer l'emploi de ce matériau dans les dispositifs où l'activation cyclique est nécessaire [55]. En effet, sans une contrainte externe, les échantillons de Ni-Mn-Ga ne récupèrent qu'une déformation minimale après avoir supprimé le champ magnétique appliqué. Ainsi, dans le cadre de l'utilisation de ce matériau, il faut incorporer un mécanisme de chargement mécanique pour obtenir les propriétés optimums de cet alliage en service. Le mécanisme de précontrainte peut être réalisé par la matrice polymérique du composite.

L'activation des matériaux magnétiques intelligents avec un système d'IRM doit être évaluée. Il faudra prendre en compte l'épaisseur des tissus. Il a été démontré, comme par exemple avec les nanoparticules magnétiques [115], que le contrôle magnétique était très difficile dans les tissus profonds. De plus, l'être humain supporte un champ magnétique d'une intensité limitée [169]. Il faudra que l'activation soit réalisable dans ce domaine de sécurité pour le patient.

Des nanoparticules magnétiques Fe-Co recouvertes d'acide oléique présentent un excellent potentiel pour la fonctionnalisation du MR-Sub afin de réaliser une action thérapeutique dans des petits vaisseaux sanguins. La viabilité cellulaire de ces nanoparticules est très élevée à 24 heures à des concentrations moyennes. De plus en

fonction de leur concentration, ces nanoparticules sont détectables avec un système d'IRM.

À la vue des résultats obtenus et des travaux trouvés dans la littérature, il est tout à fait pertinent de proposer un protocole qui permettrait d'obtenir des conclusions complémentaires sur la biocompatibilité des nanoparticules magnétiques fer-cobalt. Tout d'abord, il faut caractériser ces nanoparticules. Les propriétés magnétiques doivent être déterminées à 37°C avec un magnétomètre à échantillon vibrant (VSM) [161]. L'épaisseur du recouvrement peut être obtenue en soustrayant le diamètre mesuré avec un Microscope Électronique à Transmission (MET) (D_{MET}) au diamètre hydrodynamique (D_{PCS}) mesuré par la spectroscopie de corrélation de photon (PCS) [13].

Ensuite, il faut étudier les réactions entre les cellules et les nanoparticules. Avec un MET, il est possible de trouver les nanoparticules à l'intérieur des cellules et ainsi obtenir des informations sur leurs interactions [89]. Pour la capture intracellulaire des nanoparticules, la concentration intracellulaire en fer peut être déterminée par spectroscopie de résonance avec plasma induit [89]. Un essai d'adhésion cellulaire permet d'évaluer si la fonction d'adhésion des cellules est modifiée par la présence des nanoparticules. Ce résultat peut servir à corréliser ceux obtenus avec le test MTT [63]. L'évaluation des effets de l'internalisation cellulaire des nanoparticules sur l'organisation du cytosquelette peut être réalisée par coloration des composants du cytosquelette comme la F-actine avec de la rhodamine-phalloïdine et la β -tubuline avec de l'anti-tubuline [63]. Les dommages causés à la membrane peuvent être étudiés en mesurant la libération d'enzyme cytosolique lactate déshydrogénase (LDH) [53]. La mort cellulaire (apoptose ou nécrose) peut être étudiée avec le Staturosporine, un inducteur sélectif de l'apoptose (comme contrôle positif) en comparant ses effets sur la morphologie du noyau et la libération de LDH. Un essai histochimique permet d'indiquer la présence des nanoparticules dans le cytoplasme de la cellule. La coloration au bleu de Prusse est utilisée pour indiquer la présence de fer. Après le traitement, les cellules sont analysées au microscope optique [32].

Les réactions entre le sang et les nanoparticules peuvent être étudiées par un essai *in vitro* d'hémolyse. Différentes concentrations des nanoparticules sont ajoutées aux érythrocytes et ensuite incubées. La libération d'hémoglobine est déterminée après centrifugation par l'analyse photométrique du surnageant à 540 nm [170].

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] ABBOTT BALL. Ball Bearing Production.
<http://www.abbottball.com/about/production.asp> (Page consultée le 20 February 2005)
- [2] ABREU, C.M., CRISTOBAL, M.J., LOSADA, R., NOVOA, X.R., PENA, G., PEREZ, M.C. 2006. "Effect of surface preparation on the evolution of the passive films formed on AISI 304L". *Surface and Interface Analysis*. 38:4. 259-262.
- [3] AHMAD, Z., UL HAQ, A., HUSAIN, S.W., ALI, A., ABBAS, T. 2003. "Influence of Ti content on magnetic and microstructural properties of Fe-28Cr-15Co-3.5Mo permanent magnets". *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 257:2-3. 397-402.
- [4] AKAO, N., SUGIMOTO, K. 1992. "Corrosion mechanism of sputter-deposited TbFe thin films in aqueous environment". *Journal of the Electrochemical Society*. 139:6 . 1560-1565.
- [5] AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS 2000. *Annual Book of ASTM standard*. Philadelphia (USA) :
- [6] ANDERSON, B.C., BLOOM, P.D., SHEARES, V.V., MALLAPRAGADA, S.K., BAIKERIKAR, K.G. 2002. "Al-Cu-Fe quasicrystal/ultra-high molecular weight polyethylene composites as biomaterials for acetabular cup prosthetics". *Biomaterials*. 23:8. 1761-1768.
- [7] ANTLOGA, K., MESZAROS, J., MALCHESKY, P.S., MCDONNELL, G.E. 2000. "Prion disease and medical devices". *ASAIO J*. 46:6. S69-72.
- [8] ASMATULU, R., ZALICH, M.A., CLAUS, R.O., RIFFLE, J.S. 2004. "Synthesis, characterization and targeting of biodegradable magnetic nanocomposite particles by external magnetic fields". *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*.
- [9] ASSIS, S.L., ROGERO, S.O., ANTUNES, R.A., PADILHA, A.F., COSTA, I. 2005. "A comparative study of the in vitro corrosion behavior and cytotoxicity of a superferritic stainless steel, a Ti-13Nb-13Zr alloy, and an austenitic stainless steel in Hank's solution". *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*. 73:1. 109-116.

- [10] Association for the Advancement of Medical Instrumentation. 1993.
Organisation internationale de normalisation. vii, 6 p. p. ANSI/AAMI/ISO 10993-5:1993.
- [11] BALA, H., SZYMURA, S., PAWLOWSKA, G., RABINOVICH, Yu.M. 1993.
"Effect of impurities on the corrosion behaviour of neodymium". *Journal of Applied Electrochemistry*. 23:10. 1017-1024.
- [12] BARBOSA, M.A. 1991. "Corrosion mechanisms of metallic biomaterials".
Biomaterials degradation - Fundamental Aspects and Related Clinical Phenomena. Sous la direction de M.A. BARBOSA. Amsterdam (Holland) : European materials Research Society.
- [13] BAUTISTA, M.C., BOMATI-MIGUEL, O., ZHAO, X., MORALES, M.P.,
GONZALEZ-CARRENO, T., PEREZ DE ALEJO, R. et al. 2004.
"Comparative study of ferrofluids based on dextran-coated iron oxide and metal nanoparticles for contrast agents in magnetic resonance imaging".
Selected Papers from TNT2003, Trends in Nanotechnology International Conference: Nanotechnology. 15:4. 154-159.
- [14] BEHKAM, B., SITTI, M. 2006. "Design methodology for biomimetic propulsion of miniature swimming robots". *Journal of Dynamic Systems, Measurement and Control, Transactions of the ASME*. 128:1. 36-43.
- [15] BERNARD, C., KANG, H., SINGH, S.K., WEN, J.T. 1999. "Robotic system for collaborative control in minimally invasive surgery". *Industrial Robot*. 26:6. 476-484.
- [16] BERRY, C.C. 2005. "Possible exploitation of magnetic nanoparticle-cell interaction for biomedical applications". *Journal of Materials Chemistry*. 15 : 543-547.
- [17] BERRY, C.C., CURTIS ADAM S G .2003. "Functionalisation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine". *Journal of Physics D: Applied Physics*. 36 : R198-R206.
- [18] BETTERIDGE W. 1982. *Cobalt and its alloys*. England : ELLIS HORWOOD LIMITED.
- [19] BI, Y.J., ABELL, J.S. 1997. "Microstructural characterisation of terfenol-D crystals prepared by the Czochralski technique". *Journal of Crystal Growth*. 172:3-4. 440-449.

- [20] BIGGS, T., CORTIE, M.B., WITCOMB, M.J., CORNISH, L.A. 2003. "Platinum Alloys for Shape Memory Applications". *Platinum Metals Review*. 47:4. 142-156.
- [21] BLACK, J. 1999. *Biological performance of materials : fundamentals of biocompatibility*. New York : M. Dekker.
- [22] BOMATI-MIGUEL, O., MORALES, M.P., TARTAJ, P., RUIZ-CABELLO, J., BONVILLE, P., SANTOS, M. et al. 2005. "Fe-based nanoparticulate metallic alloys as contrast agents for magnetic resonance imaging ". *Biomaterials*. 26:28. 5695-5703.
- [23] BOTTRILL, M., KWOK, L., LONG, N.J. 2006. "Lanthanides in magnetic resonance imaging". *Chem Soc Rev*. 35:6. 557-71.
- [24] BRAIC, M., BALACEANU, M., BRAIC, V., VLADESCU, A., PAVELESCU, G., ALBULESCU, M. 2005. "Synthesis and characterization of TiN, TiAlN and TiN/TiAlN biocompatible coatings". *Surface and Coatings Technology*. 200:1-4 SPEC ISS. 1014-1017.
- [25] BRIGGER, I., DUBERNET, C., COUVREUR, P. 2002. "Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis". *Advanced Drug Delivery Reviews*. 54 : 631-651.
- [26] CAI, N., ZHAI, J., LIU, L., LIN, Y., NAN, C.-W. 2003. "The magnetoelectric properties of lead zirconate titanate/terfenol-D/PVDF laminate composites". *Advanced Electronic-ceramic Materials. Proceedings of the 8th IUMRS-ICEM 2002, Jun 10-14 2002*. Xi'an, China : Elsevier Ltd. 99, P. 211-213.
- [27] CARO, D., FERRERA, R. 2003. *le corps humain*. Vaulx en velin (France) : Editions Alpha-Pict.
- [28] CENK CAVUSOGLU, M., WILLIAMS, W., TENDICK, F., SHANKAR SASTRY, S. 2003. "Robotics for telesurgery: second generation Berkeley/UCSF laparoscopic telesurgical workstation and looking towards the future applications". *Industrial Robot*. 30:1 . 22-9.
- [29] CHANU, A., MARTEL, S., BEAUDOIN, G. 2005. "Real-time Magnetic Resonance Gradient-based Propulsion of a Wireless Microdevice Using Pre-Acquired Roadmap and Dedicated Software Architecture". IEEE.
- [30] CHANU, A., TAMAZ, S., MARTEL, S. 2006. "Software architecture and sequence design for dedicated real-time endovascular ferromagnetic device navigation and control using MRI". *27th conference of IEEE-EMBS*. IEEE.

- [31] CHEN, J., YANG, L., LIU, Y., DING, G., PEI, Y., LI, J. et al. 2005. "Preparation and characterization of magnetic targeted drug controlled-release hydrogel microspheres". *Macromolecular Symposia*. 225:71-80.
- [32] CHENG, F.-Y., SU, C.-H., YANG, Y.-S., YEH, C.-S., TSAI, C.-Y., WU, C.-L. et al. 2005. "Characterization of aqueous dispersions of Fe₃O₄ nanoparticles and their biomedical applications". *Biomaterials*. 26:7. 729-738.
- [33] CHENG, Y., ZHENG, Y.F. 2006. "The corrosion behavior and hemocompatibility of TiNi alloys coated with DLC by plasma based ion implantation". *Surface and Coatings Technology*. 200:14-15. 4543-4548.
- [34] CHO, S.-J., JARRETT, B.R., LOUIE, A.Y., KAUZLARICH, S.M. 2006. "Gold-coated iron nanoparticles: A novel magnetic resonance agent for T₁ and T₂ weighted imaging". *Nanotechnology*. 17:3. 640-644.
- [35] CISSE, O., SAVADOGO, O., WU, M., YAHIA, L.'H. 2002. "Effect of surface treatment of NiTi alloy on its corrosion behavior in Hanks' solution". *Journal of Biomedical Materials Research*. 61:3. 339-345.
- [36] CLERC, C.O., JEDWAB, M.R., MAYER, D.W., THOMPSON, P.J., STINSON, J.S. 1997. "Assessment of wrought ASTM F1058 cobalt alloy properties for permanent surgical implants". *Journal of Biomedical Materials Research*. 38:3. 229-234.
- [37] COLVIN, V.L. 2003. "The potential environmental impact of engineered nanomaterials". *NATURE BIOTECHNOLOGY*. 21 : 10. 1166-1170.
- [38] COUTU, L., CHAPUT, L., WAECKERLE, T. 2000. "50.50 FeNi permalloy with Ti and Cr additions for improved hardness and corrosion resistance". *14th International Symposium on Soft Magnetic Materials (SMM14), Sep 8-Sep 10 1999: Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 215:237-239.
- [39] DARIO, P., CARROZZA, M.C., BENVENUTO, A., MENCIASSI, A. 2000. "Micro-systems in biomedical applications". *J. Micromech. Microeng.* 10 : 235-244.
- [40] DE ASSIS, S.L., WOLYNEC, S., COSTA, I. 2006. "Corrosion characterization of titanium alloys by electrochemical techniques". *Electrochemical Impedance Spectroscopy Selection of Papers from the 6th International Symposium (EIS 2004), May 16-21 2004*. Elsevier Ltd, Oxford, OX5 1GB, United Kingdom. 51, P. 1815-1819.
- [41] DOBSON, J. 2001. "Nanoscale biogenic iron oxides and neurodegenerative disease". *Federation of European Biochemical Societies*. 496 : 1-5.

- [42] DU TRÉMOLET DE LACHEISSERIE, É. 2000. *Magnétisme, I - Fondements*. Les Ulis (France) : EDP Sciences. 496 p.
- [43] DU TRÉMOLET DE LACHEISSERIE, É. 2000. *Magnétisme, II - Matériaux et applications*. Les Ulis (France) : EDP Sciences.
- [44] EDD, J., PAYEN, S., RUBINSKY, B., STOLLER, M.L., SITTI, M. 2003. "Biomimetic Propulsion for a Swimming Surgical Micro-Robot". 2003 *IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems*, Oct 27-31 2003. Las Vegas, NV, United States : Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc. 3, P. 2583-2588.
- [45] ELIADES, T., ATHANASIOU, A.E. 2002. "In vivo aging of orthodontic alloys: implications for corrosion potential, nickel release, and biocompatibility". *Angle Orthod.* 72:3. 222-37.
- [46] ENVIRONMENTAL HEALTH DIRECTORATE HEALTH PROTECTION BRANCH 1987. *Safety Code 26. Guidelines on Exposure to Electromagnetic Fields from Magnetic Resonance Clinical Systems*. Canada : Minister of National Health and Welfare. 20 p. p.
- [47] ERIKSSON, C. , LAUSMAA, J., NYGREN, H. 2001. "Interactions between human whole blood and modified TiO₂-surfaces: Influence of surface topography and oxide thickness on leukocyte adhesion and activation". *Biomaterials*. 22:14. 1987-1996.
- [48] ERIKSSON, H., SALWEN, A. 1977. "50 PERMALLOY ALLOYED WITH Cr FOR INCREASED CORROSION RESISTANCE.". *INTERMAG (Int Magn) Conf, Jun 6-9 1977: IEEE Transactions on Magnetism*. MAG-13:5. 1451-1453.
- [49] FACCIONI, F., FRANCESCHETTI, P., CERPELLONI, M., FRACASSO, M.E. 2003. "In vivo study on metal release from fixed orthodontic appliances and DNA damage in oral mucosa cells". *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 124:6. 687-93; discussion 693-4.
- [50] FARRELL, S.P., DUNLAP, R.A., CHENG, L.M., HAM-SU, R., GHARGHOURI, M.A., HYATT, C.V. 2004. "Magnetic properties of single crystals of Ni-Mn-Ga magnetic shape memory alloys". *Smart Structures and Materials 2004 - Active Materials: Behaviour and Mechanics*, Mar 15-18 2004. San Diego, CA, United States : International Society for Optical Engineering, Bellingham, WA 98227-0010, United States. 5387, P. 186-197.

- [51] FELFOUL, O., MARTEL, S., BEAUDOIN, G., MATHIEU, J.-B. 2004. "Micro-device's susceptibility difference based MRI positioning system, a preliminary investigation". *Conference Proceedings - 26th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC 2004, Sep 1-5 2004*. San Francisco, CA, United States : Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc., Piscataway, NJ 08855-1331, United States. 26 II, P. 1140-1143.
- [52] FERNANDEZ-PACHECO, R., ARRUEBO, M., MARQUINA, C., IBARRA, R., ARBIOL, J., SANTAMARIA, J. 2006. "Highly magnetic silica-coated iron nanoparticles prepared by the arc-discharge method". *Nanotechnology*. 17:5. 1188-1192.
- [53] FISCHER, D., LI, Y., AHLEMEYER, B., KRIEGLSTEIN, J., KISSEL, T. 2003. "In vitro cytotoxicity testing of polycations: Influence of polymer structure on cell viability and hemolysis". *Biomaterials*. 24:7. 1121-1131.
- [54] FLEURY, C., PETIT, A., MWALE, F., ANTONIOU, J., ZUKOR, D.J., TABRIZIAN, M. et al. 2006. "Effect of cobalt and chromium ions on human MG-63 osteoblasts in vitro: morphology, cytotoxicity, and oxidative stress". *Biomaterials*. 27:18. 3351-60.
- [55] GANS, E., CARMAN, G.P. 2006. "Cyclic actuation of Ni-Mn-Ga composites". *Journal of Applied Physics*. 99:8. 084905.
- [56] GHAYE, B., DONDELINGER, R.F. 2001. "Imaging guided thoracic interventions". *Eur Respir J*. 17:3. 507-28.
- [57] GRANCHI, D., CENNI, E., CIAPETTI, G., SAVARINO, L., STEA, S., GAMBERINI, S. et al. 1998. "Cell death induced by metal ions: necrosis or apoptosis?". *J Mater Sci Mater Med*. 9:1. 31-7.
- [58] GREENOUGH, R.D., SCHULZE, M.P., POLLARD, D. 1997. "Non-destructive testing of Terfenol-D". *Journal of Alloys and Compounds*. 258:1-2. 118-122.
- [59] GREF RUXANDRA 2003. "Surface-Engineered Nanoparticles as Drug Carriers". *Synthesis, functionalization and surface treatment of nanoparticles* . Sous la direction de M.-I. BARATON American Scientific Publishers. P. 233-255.

- [60] GROUDEVA-ZOTOVA, S., KARL, H., SAVAN, A., FEYDT, J., WEHNER, B., WALTHER, T. et al. 2006. "Structural and magnetic characteristics of FeCo thin films modified by combinatorial ion implantation". *EMRS 2005 Symposium E Synthesis, Characterization and Applications of Mesoscale Thin Layers*. Elsevier, Amsterdam, 1000 AE, Netherlands. 495, P. 169-174.
- [61] GUO, S., FUKUDA, T., ASAKA, K. 2003. "A new type of fish-like underwater microrobot". *IEEE/ASME Transactions on Mechatronics*. 8:1. 136-141.
- [62] GUO, Z.J., BUSBRIDGE, S.C., ZHANG, Z.D., WANG, B.W., PIERCY, A.R. 2002. "Dynamic magnetic and magnetoelastic properties of epoxy-TbFe₂ composites". *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 239:1-3. 554-556.
- [63] GUPTA, A.K., GUPTA, M. 2005. "Cytotoxicity suppression and cellular uptake enhancement of surface modified magnetic nanoparticles". *Biomaterials*. 26:13. 1565-1573.
- [64] GUPTA, A.K., WELLS, S. 2004. "Surface-Modified Superparamagnetic Nanoparticles for Drug Delivery: Preparation, Characterization, and Cytotoxicity Studies". *IEEE Transactions on Nanobioscience*. 3:1. 66-73.
- [65] GURRAPP, I. 2002. "Corrosion studies related to suitability of permanent magnets for biomedical applications". *Materials Characterization*. 48:1. 63-70.
- [66] HAIDOPOULOS, M., TURGEON, S., SARRA-BOURNET, C., LAROCHE, G., MANTOVANI, D. 2006. "Development of an optimized electrochemical process for subsequent coating of 316 stainless steel for stent applications". *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 17:7. 647-657.
- [67] HALLAB, N.J., URBAN, R.M., JACOBS, J.J. 2004. "Corrosion and Biocompatibility of Orthopedic Implants". *Biomaterials in Orthopedics*. Sous la direction de M.J. YASZEMSKI, D.J. TRANTOLO, K.-U. LEWANDROWSKI, V. HASIRCI, D.E. ALTOBELLI, WISE DONALD L. New York : Marcel Dekker, Inc. P. 63-92.
- [68] HARTWIG, A. 1995. "Current aspects in metal genotoxicity". *Biometals*. 8:1. 3-11.
- [69] HIGUCHI, A., HIROSAWA, S. 1989. "Sintered Nd-Fe-B permanent magnets". *International Magnetism Conference 1989, Mar 28-31 1989: IEEE Transactions on Magnetism*. 25:5. 3555-3560.

- [70] HILGER, I., FRUHAUF, S., LINSS, W., HIERGEIST, R., ANDRA, W., HERGT, R. et al. 2003. "Cytotoxicity of selected magnetic fluids on human adenocarcinoma cells". *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 261:1-2. 7-12.
- [71] HILL, D. 1998. *Design engineering of biomaterials for medical devices*. England : John Wiley & Sons Ltd.
- [72] HIRSHFELD, J.W. Jr, WILENSKY, R.L. 2004. "Drug-eluting stents are here--now what? Implications for clinical practice and health care costs". *Cleve Clin J Med*. 71:10. 825-8.
- [73] HO, K.H., NEWMAN, S.T., RAHIMIFARD, S., ALLEN, R.D. 2004. "State of the art in wire electrical discharge machining (WEDM)". *International Journal of Machine Tools and Manufacture*. 44:12-13. 1247-1259.
- [74] HODGSON, A.W.E., KURZ, S., VIRTANEN, S., FERVEL, V., OLSSON, C.-O.A., MISCHLER, S. 2004. "Passive and transpassive behaviour of CoCrMo in simulated biological solutions". *Electrochimica Acta*. 49:13. 2167-2178.
- [75] INOUE, S., INOUE, K., KOTERAZAWA, K., MIZUUCHI, K. 2003. "Shape memory behavior of Fe-Pd alloy thin films prepared by dc magnetron sputtering". *Materials Science and Engineering A*. 339:1-2. 29-34.
- [76] ISHIYAMA, K., SENDOH, M., YAMAZAKI, A., ARAI, K.I. 2001. "Swimming micro-machine driven by magnetic torque". *Sensors and Actuators, A: Physical*. 91:1-2. 141-144.
- [77] ITO, A., SHINKAI, M., HONDA, H., KOBAYASHI, T. 2005. "Medical application of functionalized magnetic nanoparticles". *Journal of Bioscience and Bioengineering*. 100:1. 1-11.
- [78] IWASAKI, Y., NAKABAYASHI, N. 2005. "Interaction between biomaterials and cell tissues ". *Surfaces and interfaces for biomaterials*. Sous la direction de P. VADGAMA. Cambridge (England) : Woodhead Publishing Limited. P. 389-413.
- [79] JENNER, A.G., HAYES, J.P., STONE, L.A., SNELLING, H.V., GREENOUGH, R.D. 1999. "Pulsed laser deposition - An alternative route to the growth of magnetic thin films". *Applied Surface Science*. 138:1-4. 408-412.

- [80] JI, C., LI, J., MA, W., ZHOU, Y. 2002. "Preparation of Terfenol-D with precise [Left Angle Bracket] 110 [Right Angle Bracket] orientation and observation of the oriented growth crystal morphology". *Journal of Alloys and Compounds* . 333:1-2. 291-295.
- [81] JIANG, W., YANG, H.C., YANG, S.Y., HORNG, H.E., HUNG, J.C., CHEN, Y.C. et al. 2004. "Preparation and properties of superparamagnetic nanoparticles with narrow size distribution and biocompatible". *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 283 : 210-214.
- [82] JILES, D. 1990. *magnetism and magnetic materials*. Chapman and Hall.
- [83] KAGAN, V.E., TYURINA, Y.Y., TYURIN, V.A., KONDURU, N.V., POTAPOVICH, A.I., OSIPOV, A.N. et al. 2006. "Direct and indirect effects of single walled carbon nanotubes on RAW 264.7 macrophages: role of iron". *Toxicol Lett*. 165:1. 88-100.
- [84] KARIMI, M.V., SINHA, S.K., KOTHARI, D.C., KHANNA, A.K., TYAGI, A.K. 2002 . "Effect of ion implantation on corrosion resistance and high temperature oxidation resistance of Ti deposited 316 stainless steel". *Surface and Coatings Technology*. 158-159:609-614.
- [85] KIM, D.K., ZHANG, Y., KEHR, J., KLASON, T., BJELKE, B., MUHAMMED, M. 2001. "Characterization and MRI study of surfactant-coated superparamagnetic nanoparticles administered into the rat brain". *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 225:1-2. 256-261.
- [86] KIM, D.K., MIKHAYLOVA, M., WANG, F.H., KEHR, J., BJELKE, B., ZHANG, Y. et al. 2003. "Starch-Coated Superparamagnetic Nanoparticles as MR Contrast Agents". *Chemistry of Materials*. 15:23. 4343-4351.
- [87] KIM, T.I., HAN, J.H., LEE, I.S., LEE, K.H., SHIN, M.C., CHOI, B.B. 1997 . "New titanium alloys for biomaterials: a study of mechanical and corrosion properties and cytotoxicity". *Biomed Mater Eng*. 7:4. 253-63.
- [88] KING, P.H., FRIES, R.C. 2003. *Design of biomedical devices and systems*. New York : Marcel Dekker, Inc.
- [89] KOHLER, N., SUN, C., WANG, J., ZHANG, M. 2005. "Methotrexate-modified superparamagnetic nanoparticles and their intracellular uptake into human cancer cells". *Langmuir*. 21:19. 8858-8864.

- [90] KONAN, Y.N., CERNY, R., FAVET, J., BERTON, M., GURNY, R., ALLEMANN, E. 2003. "Preparation and characterization of sterile sub-200 nm meso-tetra(4-hydroxylphenyl)porphyrin-loaded nanoparticles for photodynamic therapy". *Eur J Pharm Biopharm.* 55:1. 115-24.
- [91] KONAN, Y.N., GURNY, R., ALLEMANN, E. 2002. "Preparation and characterization of sterile and freeze-dried sub-200 nm nanoparticles". *Int J Pharm.* 233:1-2. 239-52.
- [92] KUBOTA, T., OKAZAKI, T., FURUYA, Y., WATANABE, T. 2002. "Large magnetostriction in rapid-solidified ferromagnetic shape memory Fe-Pd alloy". *Journal of Magnetism and Magnetic Materials.* 239:1-3. 551-553.
- [93] KUCKELHAUS, S., REIS, S.C., CARNEIRO, M.F., TEDESCO, A.C., OLIVEIRA, D.M., LIMA, E.C.D. et al. 2004. "In vivo investigation of cobalt ferrite-based magnetic fluid and magnetoliposomes using morphological tests". *Journal of Magnetism and Magnetic Materials.* 272-276:III. 2402-2403.
- [94] KUMAR, B.R., SINGH, R., MAHATO, B., DE, P.K., BANDYOPADHYAY, N.R., BHATTACHARYA, D.K. 2005. "Effect of texture on corrosion behavior of AISI 304L stainless steel". *Materials Characterization.* 54:2. 141-147.
- [95] KUZNETSOV, O.A., A. BRUSENTOV, N., KUZNETSOV, A.A., YURCHENKO, N.Y., OSIPOV, N.E., BAYBURTSKIY, F.S. 1999. "Correlation of the coagulation rates and toxicity of biocompatible ferromagnetic microparticles". *Journal of Magnetism and Magnetic Materials.* 194:1-3. 83-89.
- [96] KWON, A.R., HANNEMANN, U., NEU, V., FAHLER, S., SCHULTZ, L. 2005. "Microstructure and magnetic properties of highly textured Nd-Fe-B films grown on Ta (1 0 0)". *Proceedings of the Joint European Magnetic Symposia - JEMS' 04: Journal of Magnetism and Magnetic Materials.* 290-291 PART 2:1247-1250.
- [97] KWON, O.Y., KIM, H.Y., CHA, S.I., HONG, S.H. 2005. "Magnetostriction and magnetomechanical coupling of grain-aligned Tb_{0.33}Dy_{0.67}Fe_y/epoxy-filled composites". *Journal of Applied Physics.* 97:11. 113905.
- [98] LACAVA, Z.G.M., AZEVEDO, R.B., LACAVA, L.M., MARTINS, E.V., GARCIA, V.A.P., REBULA, C.A. et al. 1999. "Toxic effects of ionic magnetic fluids in mice". *Journal of Magnetism and Magnetic Materials: Proceedings of 1998 2nd International Conference on Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers, May 28-May 30 1998.* 194:1-3. 90-95.

- [99] LAHANN, J., KLEE, D., THELEN, H., BIENERT, H., VORWERK, D., HOECKER, H. 1999. "Improvement of haemocompatibility of metallic stents by polymer coating". *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 10:7. 443-448.
- [100] LAMOUREUX, J.J. 1980. *Précis de corrosion*. Montreal : ABBDL.
- [101] LANDOLT, D. 1993. *Corrosion et chimie de surfaces des métaux*. Lausanne (Suisse) : Presses polytechniques et universitaires romandes.
- [102] LAO, L.L., RAMANUJAN, R.V. 2004. "Magnetic and hydrogel composite materials for hyperthermia applications". *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 15:10. 1061-1064.
- [103] LEE, J.-S., CHA, B.-H., KANG, Y.-S. 2005. "Processing of net-shaped nanocrystalline Fe-Ni material". *Advanced Engineering Materials*. 7:6. 467-473.
- [104] LEE, S.-Y., HARRIS, M.T. 2006. "Surface modification of magnetic nanoparticles capped by oleic acids: Characterization and colloidal stability in polar solvents". *Journal of Colloid and Interface Science*. 293:2. 401-408.
- [105] LEE, W.Y., SCHERER, G., ELDRIDGE, J.M., LEE, M.H., GEISS, R.H. 1979. "Oxidation and Corrosion Studies of $\text{Fe}_{1-x}\text{Pd}_x$ Films". *Journal of the Electrochemical Society*. 126:4. 547-555.
- [106] LEITAO, E., SILVA, R.A., BARBOSA, M.A. 1997. "Electrochemical and surface modifications of N^+ -ion-implanted 316L stainless steel". *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 8:6. 365-368.
- [107] LENG, Y.X., CHEN, J.Y., YANG, P., SUN, H., WANG, J., HUANG, N. 2006. "The biocompatibility of the tantalum and tantalum oxide films synthesized by pulse metal vacuum arc source deposition". *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*. 242:1-2. 30-32.
- [108] LEONARD, J.P., GUNNLAUGSSON, T. 2005. "Luminescent Eu(III) and Tb(III) complexes: developing lanthanide luminescent-based devices". *J Fluoresc*. 15:4. 585-95.
- [109] LEROUGE, S., WERTHEIMER, M.R., YAHIA, L. 2001. "Plasma sterilization: A review of parameters, mechanisms, and limitations". *Plasmas and Polymers*. 6:3. 175-188.

- [110] LI, H.F., RAMANUJAN, R.V. 2004. "Mechanical alloying of FeCo nanocrystalline magnetic powders". *Nanostructured Magnetic Materials: Recent Progress in Magnetic Nanostructures: Journal of Electronic Materials*. 33:11. 1289-1297.
- [111] LIANG, Y., SUTOU, Y., WADA, T., LEE, C.-C., TAYA, M., MORI, T. 2003. "Magnetic field-induced reversible actuation using ferromagnetic shape memory alloys". *Scripta Materialia*. 48:10. 1415-1419.
- [112] LIKHACHEV, A.A., SOZINOV, A., ULLAKKO, K. 2004. "Different modeling concepts of magnetic shape memory and their comparison with some experimental results obtained in Ni-Mn-Ga". *Materials Science and Engineering A*. 378:1-2 SPEC ISS. 513-518.
- [113] LIU, T.-Y., HU, S.-H., LIU, T.-Y., LIU, D.-M., CHEN, S.-Y. 2006. "Magnetic-sensitive behavior of intelligent ferrogels for controlled release of drug". *Langmuir*. 22:14. 5974-5978.
- [114] LIU, X.W., SODERBERG, O., GE, Y., LANSKA, N., ULLAKKO, K., LINDROOS, V.K. 2003. "On the corrosion of non-stoichiometric martensitic Ni-Mn-Ga alloys". *International Conference on Martensitic Transformations, Jun 10-14 2002*. Espoo, Finland : EDP Sciences. 112 II, P. 935-938.
- [115] LÜBBE, A.S., BERGEMANN, C., BROCK, J., MCCLURE, d.G. 1999. "Physiological aspects in magnetic drug-targeting". *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 194 : 149-155.
- [116] M. O. SCHURR 2000. "Robotics and telemanipulation technologies for endoscopic surgery. A review of the ARTEMIS project.". 14:4. 375-381.
- [117] MADOU, M. 1997. *Fundamentals of microfabrication*. United States of America : CRC Press.
- [118] MAENG, S., AXE, L., TYSON, T.A., COTE, P. 2006. "Corrosion behaviour of electrodeposited and sputtered Cr coatings and sputtered Ta coatings with α ; and β ; phases". *Surface and Coatings Technology*. 200:20-21. 5767-5777.
- [119] MAJOR, R.V. , ORROCK, C.M. 1987. "High saturation ternary cobalt-iron based alloys". *EMMA '87, Eur Magn Mater Appl Conf, Sep 14-16 1987: IEEE Transactions on Magnetics*. 24:2. 1856-1858.

- [120] MARTEL, S., MATHIEU, J.-B., FELFOUL, O., MACICIOR, H., BEAUDOIN, G., SOULEZ, G. et al. 2004. "Adapting MRI systems to propel and guide microdevices in the human blood circulatory system". *Conference Proceedings - 26th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC 2004, Sep 1-5 2004*. San Francisco, CA, United States : Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc., Piscataway, NJ 08855-1331, United States. 26 II, P. 1044-1047.
- [121] MARTEL, S., MATHIEU, J.B., YAHIA, L.H., BEAUDOIN, G., SOULEZ, G. 2003. *Method and system for propelling and controlling displacement of a microrobot in a blood vessel*. 10/417,475.
- [122] MARTIN E., EPURE L., MANCEUR A., SAVADOGO O., YAHIA L'H"Biocompatibility study of Ni₂-MN-GA magnetic shape memory alloy for biomedical application". *7th Cansmart Workshop: Smart materials and structures*.
- [123] MATHIEU, J.B. 2004. *Méthode de propulsion d'un corps ferromagnétique à l'aide d'un système d'imagerie par résonance magnétique*. 153 p. maîtrise, École Polytechnique de Montréal.
- [124] MATHIEU, J.-B., MARTEL, S., YAHIA, L., SOULEZ, G., BEAUDOIN, G. 2003. "MRI Systems as a Mean of Propulsion for a Microdevice in Blood Vessels". *A New Beginning for Human Health: Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Sep 17-21 2003*. Cancun, Mexico : Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc. 4, P. 3419-3422.
- [125] MATHIEU, J.-B., MARTEL, S., YAHIA, L., SOULEZ, G., BEAUDOIN, G. 2003. "Preliminary Studies for Using Magnetic Resonance Imaging Systems as a Mean of Propulsion for Microrobots in Blood Vessels and Evaluation of Ferromagnetic Artefacts". *CCECE 2003 Canadian Conference on Electrical and Computer Engineering: Toward a Caring and Humane Technology, May 4-7 2003*. Montreal, Canada : Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc. 2, P. 835-838.
- [126] MATHIEU, J.-B., MARTEL, S., YAHIA, L., SOULEZ, G., BEAUDOIN, G. 2005. "Preliminary investigation of the feasibility of magnetic propulsion for future microdevices in blood vessels". *Bio-Medical Materials and Engineering*. 15:5. 367-374.

- [127] MCDEVITT, M.R., SGOUROS, G., FINN, R.D., HUMM, J.L., JURCIC, J.G., LARSON, S.M. et al. 1998. "Radioimmunotherapy with alpha-emitting nuclides". *Eur J Nucl Med.* 25:9. 1341-51.
- [128] MCKNIGHT, G.P. 2002. *[112] Oriented Terfenol-D Composites*. 294 p. Doctor of Philosophy, University of California.
- [129] METAL INJECT. Process.
<http://www.metalinject.com/pages/process/process.htm> (Page consultée le 10 November 2005)
- [130] MIDWEST TUNGSTEN SERVICE. How does Electron Beam Evaporation work? In <http://www.tungsten.com/ebevap.html>. [En ligne]. (Page consultée le 05 July 2006)
- [131] MINAGAWA, H., KAMADA, K., NAGAI, H., NAKATA, Y., OKUTANI, T. 2002. "Synthesis of $Tb_{0.3}Dy_{0.7}Fe_{1.9}$ magnetostrictive alloy by unidirectional solidification in magnetic field and microgravity". *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 248:2. 230-235.
- [132] MITSUMATA, T., IKEDA, K., GONG, J.P., OSADA, Y., SZABO, D., ZRINYI, M. 1999. "Magnetism and compressive modulus of magnetic fluid containing gels". *Journal of Applied Physics*. 85:12. 8451-8455.
- [133] MOGHIMI, S.M., HUNTER, A.C., MURRAY, J.C. 2001. "Long-circulating and target-specific nanoparticles: theory to practice". *Pharmacol Rev.* 53:2. 283-318.
- [134] MORNET, S., VASSEUR, S., GRASSET, F., DUGUET, É. 2004. "Magnetic nanoparticle design for medical diagnosis and therapy". *Journal of Materials Chemistry*. 14 : 2161-2175.
- [135] MOSMANN, T. 1983. "Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays". *J Immunol Methods*. 65:1-2. 55-63.
- [136] MOUSTAFA, S.F., DAOUSH, W.M. 2007. "Synthesis of nano-sized Fe-Ni powder by chemical process for magnetic applications". *Journal of Materials Processing Technology*. 181:1-3 SPEC ISS. 59-63.

- [137] MURAKAMI, K., CHAN, S.Y., ROUTTENBERG, A. 1986. "Protein kinase C activation by cis-fatty acid in the absence of Ca^{2+} and phospholipids". *J Biol Chem.* 261:33. 15424-9.
- [138] MURATA, H., CHANG, B.-J., PRUCKER, O., DAHM, M., RUHE, J. 2004. "Polymeric coatings for biomedical devices". *BIOSURF V: Functional Polymeric Surfaces in Biotechnology, Sep 25-26 2003*. Zurich, Switzerland : Elsevier, Amsterdam, 1000 AE, Netherlands. 570, P. 111-118.
- [139] MYUNG, N.V., SUMODJO, P.T.A., PARK, D.-Y., YOO, B.-Y. 2003. "Development of electroplated magnetic materials for MEMS". *Journal of Magnetism and Magnetic Materials.* 265:2. 189-198.
- [140] NAGLE, P.C., SMITH, A.W. 2004. "Review of recent US cost estimates of revascularization". *Am J Manag Care.* 10:11 Suppl. S370-6.
- [141] NOAR, J.H., EVANS, R.D. 1999. "Rare earth magnets in orthodontics: an overview". *Br J Orthod.* 26:1. 29-37.
- [142] NOAR, J.H., EVANS, R.D., WILSON, D., COSTELLO, J., IOANNOU, E., AYENI, A. et al. 2003. "An in vitro study into the corrosion of intra-oral magnets in the presence of dental amalgam". *Eur J Orthod.* 25:6. 615-9.
- [143] NOAR, J.H., WAHAB, A., EVANS, R.D., WOJCIK, A.G. 1999. "The durability of parylene coatings on neodymium-iron-boron magnets". *Eur J Orthod.* 21:6. 685-93.
- [144] NYGREN, H., TENGVALL, P., LUNDSTROM, I. 1997. "The initial reactions of TiO_2 with blood". *J Biomed Mater Res.* 34:4. 487-92.
- [145] OLIVA, G., ESPALLARGUES, M., PONS, J.M.V. 2004. "Antiproliferative Drug-Eluting Stents: Systematic Review of the Benefits and Estimate of Economic Impact". *Interventional Cardiology.* 57 : 7. 617-628.
- [146] ONO, H., FUJINAGA, M., YONEMOTO, T., MIYAGAWA, T. 1992. "Magnetic properties of Fe-Co/Fe-Co-N multilayered films with high saturation flux density". *1992 International Magnetism Conference - INTERMAG'92, Apr 13-16 1992: IEEE Transactions on Magnetism.* 28: 5 pt I. 2018-2023.
- [147] PANKHURST, Q.A., CONNOLLY, J., JONES, S.K., DOBSON, J. 2003 . "Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine". *Journal of Physics D: Applied physics.* 36 : R167-R181.

- [148] PARHOFER, S., GIERES, G., WECKER, J., SCHULTZ, L. 1996. "Growth characteristics and magnetic properties of sputtered Nd-Fe-B thin films". *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 163:1-2. 32-38.
- [149] PARK, Y.-W., KIM, D.-Y. 2004. "Development of a magnetostrictive microactuator". *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 272-276:SUPPL 1. 1765-1766.
- [150] PHIPPS, P.B., LEWIS, S.J., RICE, D.W. 1983. "Magnetic and corrosion properties of iron cobalt chromium films.". *Proc of the Annu Conf on Magn and Magn Mater, 29th, Nov 8-11 1983: Journal of Applied Physics*. 55:6 pt 2B. 2257-2259.
- [151] POLIZU, S., MAUGEY, M., POULIN, S., POULIN, P., YAHIA, L. "Nanoscale Characterization of Carbon Nanotube based Biomaterials". *Third International Symposium on Advanced Biomaterials and Biomechanics, April 3-6 2005*.
- [152] PORTET, D., DENIZOT, B., RUMP, E., LEJEUNE, J.-J., JALLET, P. 2001. "Nonpolymeric coatings of iron oxide colloids for biological use as magnetic resonance imaging contrast agents". *Journal of Colloid and Interface Science*. 238:1. 37-42.
- [153] POURBAIX, M. 1963. *Atlas d'équilibres électrochimiques*. Paris : Gauthier-Villars & C^{ie}.
- [154] PREOTU, M., FILIP, D., PREDEANU, S., TOMORUG, A., CARCIULEANU, E., GHITESCU, S. 2000. "Thermal hysteresis loop of the alloys having Fe, Ni content used for magnetic sensors". *The 2nd European Magnetic Sensors and Actuators Conference (EMSA '98), Jul 13-Jul 15 1998: Sensors and Actuators, A: Physical*. 81:1. 232-235.
- [155] QU, J., SHIH, A.J., SCATTERGOOD, R.O., LUO, J. 2005. "Abrasive micro-blasting to improve surface integrity of electrical discharge machined WC-Co composite". *Journal of Materials Processing Technology*. 166:3. 440-448.
- [156] RAMANUJAN, R.V., LAO, L.L. 2006. "The mechanical behavior of smart magnet-hydrogel composites". *Smart Materials and Structures*. 15:4. 952-956.
- [157] RAO, K.S., PANDA A.K, LABHASETWAR V. 2005. "Intravascular drug delivery systems and devices: interactions at biointerface". *Surfaces and interfaces for biomaterials*. Sous la direction de P. VADGAMA . Cambridge (England) : Woodhead Publishing Limited. P. 573-584.

- [158] RATNER, B.D., HOFFMAN, A.S., LEMONS, J.E., SCHOEN, F.J. 2004.
Biomaterials Science. Academic Pr.
- [159] RECLARU, L., LUTHY, H., ESCHLER, P.-Y., BLATTER, A., SUSZ, C. 2005.
"Corrosion behaviour of cobalt-chromium dental alloys doped with precious metals". *Biomaterials*. 26:21. 4358-4365.
- [160] REYNAERTS, D., PEIRS, J., VAN BRUSSEL, H. 2000. "An Implantable Drug Delivery System Based on Shape-Memory Alloys". *Shape memory implants*. Sous la direction de L. YAHIA. Berlin (Germany) : Springer-Verlag. P. 329-345.
- [161] RHEE, I., KIM, C. 2003. "The concentration dependence of relaxation times of hydrogen proton in the aqueous solution of iron ferrite magnetic nanoparticles". *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 261:3. 410-414.
- [162] ROCH, A., GOSSUIN, Y., MULLER, R.N., GILLIS, P. 2005.
"Superparamagnetic colloid suspensions: Water magnetic relaxation and clustering". *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 293:1. 532-539.
- [163] ROESEMS, G., HOET, P.H., DINSDALE, D., DEMEDTS, M., NEMERY, B. 2000. "In vitro cytotoxicity of various forms of cobalt for rat alveolar macrophages and type II pneumocytes". *Toxicol Appl Pharmacol*. 162:1. 2-9.
- [164] RUIZ DE ANGULO, L., ABELL, J.S., HARRIS, I.R. 1996. "Magnetostriuctive properties of polymer bonded Terfenol-D". *Proceedings of the 1995 6th European Magnetic Materials & Applications Conference, EMMA'95, Sep 4-8 1995: Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 157-158:508-509.
- [165] RYU, J., PRIYA, S., UCHINO, K., KIM, H.-E. 2002. "Magnetoelectric effect in composites of magnetostriuctive and piezoelectric materials". *Journal of Electroceramics*. 8:2. 107-119.
- [166] SALISBURY, J.K.Jr. 1998. "Heart of microsurgery". *Mechanical Engineering*. 120:12. 46-51.
- [167] SENDOH, M., ISHIYAMA, K., ARAI, K.I. 2003. "Fabrication of magnetic actuator for use in capsule endoscope". *Digests of INTERMAG 2003. International Magnetism Conference, 28 March-3 April 2003*. Boston, MA, USA : IEEE. P. CR-08.

- [168] SENDOH, M., ISHIYAMA, K., ARAI, K.I., JOJO, M., SATO, F., MATSUKI, H. 2002. "Fabrication of magnetic micromachine for local hyperthermia". *2002 International Magnetism Conference (Intermag 2002), Apr 28-May 2 2002*. Amsterdam, Netherlands : Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc. 38, P. 3359-3361.
- [169] SHELLOCK, F.G., CRUES, J.V. 2004. "MR procedures: biologic effects, safety, and patient care". *Radiology*. 232:3. 635-52.
- [170] SHIEH, D.-B., CHENG, F.-Y., SU, C.-H., YEH, C.-S., WU, M.-T., WU, Y.-N. et al. 2005. "Aqueous dispersions of magnetite nanoparticles with NH_3^+ surfaces for magnetic manipulations of biomolecules and MRI contrast agents". *Biomaterials*. 26:34. 7183-7191.
- [171] SHUXIANG GUO, OKUDA, Y., ASAKA, K. 2005. "Hybrid type of underwater micro biped robot with walking and swimming motions". *2005 IEEE International Conference on Mechatronics and Automation, 29 July-1 Aug. 2005*. Niagara Falls, Ont., Canada : IEEE. Vol. 3, P. 1604-9.
- [172] SMART, S.K., CASSADY, A.I., LU, G.Q., MARTIN, D.J. 2006. "The biocompatibility of carbon nanotubes". *Toxicology of Carbon Nanomaterials: Carbon*. 44:6. 1034-1047.
- [173] SODERBERG, O., GE, Y., SOZINOV, A., HANNULA, S.-P., LINDROOS, V.K. 2005 . "Recent breakthrough development of the magnetic shape memory effect in Ni-Mn-Ga alloys". *Smart Materials and Structures*. 14:5. 223-235.
- [174] SOLOMON, V.C., MCCARTNEY, M.R., SMITH, D.J., TANG, Y., BERKOWITZ, A.E., O'HANDLEY, R.C. 2005. "Magnetic domain configurations in spark-eroded ferromagnetic shape memory Ni-Mn-Ga particles". *Applied Physics Letters*. 86:19. 192503.
- [175] SOURMAIL, T. 2005. "Near equiatomic FeCo alloys: Constitution, mechanical and magnetic properties". *Progress in Materials Science*. 50:7. 816-880.
- [176] SPRIANO, S., VERNE, E., FAGA, M.G., BUGLIOSI, S., MAINA, G. 2005. "Surface treatment on an implant cobalt alloy for high biocompatibility and wear resistance". *15th International Conference on Wear of Materials: Wear*. 259:7-12. 919-925.
- [177] STAROSVETSKY, D., GOTMAN, I. 2001. "Corrosion behavior of titanium nitride coated Ni-Ti shape memory surgical alloy". *Biomaterials*. 22:13. 1853-1859.

- [178] STOLBOV, O.V., RAIKHER, Yu.L. 2006. "Deformation of a ferrovesicle in a uniform magnetic field". *Third International Symposium on Magnetism 2005, Jun 26-30 2005: Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 300:1. 199-202.
- [179] SULITANU, N., BRINZA, F. 2003. "Excellent soft magnetic two-phase nanocrystalline films for various magnetic devices". *Sensors and Actuators, A: Physical*. 106:1-3. 212-216.
- [180] SUSAN, D.F., PUSKAR, J.D., BROOKS, J.A., ROBINO, C.V. 2006. "Quantitative characterization of porosity in stainless steel LENS powders and deposits". *Materials Characterization*. 57:1. 36-43.
- [181] SZABO, D., SZEGHY, G., ZRINYI, M. 1998. "Shape transition of magnetic field sensitive polymer gels". *Macromolecules*. 31:19. 6541-6548.
- [182] TAN, X., BARAS, J.S. 2004. "Modeling and control of hysteresis in magnetostrictive actuators". *Automatica*. 40:9. 1469-1480.
- [183] TANG, J., ZHAO, W., O'CONNOR, C.J., LI, S. 1997. "Nanocomposite formation and size reduction of Terfenol-D particles during mechanical milling". *Proceedings of the 1996 21st Rare Earth Research Conference. Part 2 (of 2), Jul 7-12 1996: Journal of Alloys and Compounds*. 250:1-2 pt 2. 482-485.
- [184] TARTAJ, P., DEL PUERTO MORALES, M., VEINTEMILLAS-VERDAGUER, S., GONZALEZ-CARRENO, T., SERNA, C.J. 2003. "The preparation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine". *Journal of Physics D: Applied Physics*. 36 : R182-R197.
- [185] TAVARES, S.S.M., DA SILVA, M.R., NETO, J.M., MIRAGLIA, S., FRUCHART, D. 2002. "Ferromagnetic properties of cold rolled AISI 304L steel". *Proceedings of the Joint European Magnetic Symposia (JEMS 2001), Aug 28-Sep 1 2001. Grenoble : Elsevier Science B.V.* 242-245, P. 1391-1394.
- [186] TEDESCO, A.C., OLIVEIRA, D.M., LACAVA, Z.G.M., AZEVEDO, R.B., LIMA, E.C.D., MORAIS, P.C. 2004. "Investigation of the binding constant and stoichiometry of biocompatible cobalt ferrite-based magnetic fluids to serum albumin". *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 272-276:III. 2404-2405.
- [187] TEHRANI, A.F., IMANIAN, E. 2004. "A new etchant for the chemical machining of St304". *Journal of Materials Processing Technology*. 149:1-3. 404-408.

- [188] TEIXEIRA, A.V., LICINIO, P. 2005. "Local deformations of ferrogels induced by uniform magnetic fields". *Proceedings of the 10th International Conference on Magnetic Fluids: Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 289:126-128.
- [189] TESSAROLO, F., FERRARI, P., SILVIA, B., MOTTA, A., MIGLIARESI, C., ZENNARO, L. et al. 2004. "Evaluation and quantification of reprocessing modification in single-use devices in interventional cardiology". *APHYS 2003, Oct 13-18 2003*. Badajoz, Spain : Elsevier, Amsterdam, 1000 AE, Netherlands. 238, P. 341-346.
- [190] THEISEN, W., SCHUERMANN, A. 2004. "Electro discharge machining of nickel-titanium shape memory alloys". *Materials Science and Engineering A*. 378:1-2 SPEC ISS. 200-204.
- [191] TIAN, F., CUI, D., SCHWARZ, H., ESTRADA, G.G., KOBAYASHI, H. 2006. "Cytotoxicity of single-wall carbon nanotubes on human fibroblasts". *Toxicol In Vitro*. 20:7. 1202-12.
- [192] TOKORO, H., FUJII, S., MUTO, S., NASU, S. 2006. "Fe-Co and Fe-Ni magnetic fine particles encapsulated by graphite carbon". *Journal of Applied Physics*. 99:8. 08-512.
- [193] TOMLINS, P.E., LEACH, R., VADGAMA, P., MIKHALOVSKY, S., JAMES, S. 2005. "On the topographical characterisation of biomaterial surfaces". *Surfaces and interfaces for biomaterials*. Sous la direction de P. VADGAMA. Cambridge (England) : Woodhead Publishing Limited. P. 693-716.
- [194] TSYGANOV, I., MAITZ, M.F., WIESER, E. 2004. "Blood compatibility of titanium-based coatings prepared by metal plasma immersion ion implantation and deposition". *Applied Surface Science*. 235 :1-2. 156-163.
- [195] TSYGANOV, I., MAITZ, M.F., WIESER, E., RICHTER, E., REUTHER, H. 2005. "Correlation between blood compatibility and physical surface properties of titanium-based coatings". *Surface and Coatings Technology*. 200:1-4 SPEC ISS. 1041-1044.
- [196] TURNER, R.F., HARRISON, D.J., RAJOTTE, R.V. 1991. "Preliminary in vivo biocompatibility studies on perfluorosulphonic acid polymer membranes for biosensor applications". *Biomaterials*. 12:4. 361-8.
- [197] UCHIDA, H., MATSUMURA, Y., UCHIDA, H., KANEKO, H. 2002. "Progress in thin films of giant magnetostrictive alloys ". *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 239:1-3. 540-545.

- [198] USTINOVSHIKOV, Y., PUSHKAREV, B., ULIANOV, A., SALTYKOV, A. 2005. "Morphology and heat treatment of a $\text{Fe}_{60}\text{Cr}_{30}\text{Co}_{10}$ magnetic alloy". *Journal of Alloys and Compounds*. 387:1-2. 232-238.
- [199] VACUUMSCHMELZE. Soft Magnetic Cobalt-Iron alloys.
http://www.vacuumschmelze.de/dynamic/docroot/medialib/documents/broschueren/htbrosch/Pht-004_e.pdf (Page consultée le 25 June 2005)
- [200] VAN OEVEREN, W. 2005. "Blood flow dynamics and surface interactions". *Surfaces and interfaces for biomaterials*. Sous la direction de VADGAMA PANKAJ. Cambridge (England) : Woodhead Publishing Limited. P. 414-446.
- [201] VEINTEMILLAS-VERDAGUER, S., DEL PUERTO MORALES, M., BOMATI-MIGUEL, O., BAUTISTA, C., ZHAO, X., BONVILLE, P. et al. 2004. "Colloidal dispersions of maghemite nanoparticles produced by laser pyrolysis with application as NMR contrast agents". *Journal of Physics D: Applied Physics*. 37:15. 2054-2059.
- [202] VENUGOPALAN, R., GEORGE, M.A., WEIMER, J.J., LUCAS, L.C. 1999. "Surface topography, corrosion and microhardness of nitrogen-diffusion-hardened titanium alloy". *Biomaterials*. 20:18. 1709-1716.
- [203] VESTAL, C.R., ZHANG, Z.J. 2003. "Effects of surface coordination chemistry on the magnetic properties of MnFe_2O_4 spinel ferrite nanoparticles". *Journal of the American Chemical Society*. 125:32. 9828-9833.
- [204] VOKOUN, D., WANG, Y.W., GORYCZKA, T., HU, C.T. 2005. "Magnetostrictive and shape memory properties of Fe-Pd alloys with Co and Pt additions". *Smart Materials and Structures*. 14:5. 261-265.
- [205] WADA, T., LIANG, Y., KATO, H., TAGAWA, T., TAYA, M., MORI, T. 2003. "Structural change and straining in Fe-Pd polycrystals by magnetic field". *Materials Science and Engineering A*. 361:1-2. 75-82.
- [206] WAN, J.G., OR, S.W., LIU, J.-M., CHAN, H.L.W., WANG, G.H., NAN, C.W. 2004. "Magnetoelectric properties of a heterostructure of magnetostrictive and piezoelectric composites". *IEEE Transactions on Magnetics*. 40:4 II. 3042-3044.
- [207] WANG, F., DOI, S., HOSOI, K., YOSHIDA, H., KUZUSHIMA, T., SASADAIRA, M. et al. 2006. "Nanostructured Fe-Pd thin films for thermoelastic shape memory alloys-electrochemical preparation and characterization". *Electrochimica Acta*. 51:20. 4250-4254.

- [208] WARHEIT, D.B. 2006. "What is currently known about the health risks related to carbon nanotube exposures?". *Toxicology of Carbon Nanomaterials: Carbon* . 44:6. 1064-1069.
- [209] WOZNIAK, M.J., WOZNIAK, P., BYSTRZEJEWSKI, M., CUDZILO, S., HUCZKO, A., JELEN, P. et al. 2006. "Magnetic nanoparticles of Fe and Nd-Fe-B alloy encapsulated in carbon shells for drug delivery systems: Study of the structure and interaction with the living cells". *Journal of Alloys and Compounds*. 423:1-2 SPEC ISS. 87-91.
- [210] WU, L., ZHAN, W., CHEN, X. 1996. "Directional growth of single crystal Terfenol-D by the electron beam zoning method". *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 164:3. 367-370.
- [211] YAHIA, L., MANCEUR, A., CHAFFRAIX, P. 2006. "Bioperformance of shape memory alloy single crystals". *Bio-Medical Materials and Engineering*. 16:2. 101-118.
- [212] YAMAMOTO, T., TAYA, M., SUTOU, Y., LIANG, Y., WADA, T., SORENSEN, L. 2004. "Magnetic field-induced reversible variant rearrangement in Fe-Pd single crystals". *Acta Materialia*. 52:17. 5083-5091.
- [213] YAMAZAKI, A., SENDOH, M., ISHIYAMA, K., HAYASE, T., ARAI, K.I. 2003. "Three-dimensional analysis of swimming properties of a spiral-type magnetic micro-machine". *Sensors and Actuators A (Physical)*. A105:1. 103-8.
- [214] YANG, P., HUANG, N., LENG, Y.X., CHEN, J.Y., SUN, H., WANG, J. et al. 2004. "Inhibition of adherent platelet activation produced by Ti-O thin film fabricated by PIII". *Surface and Coatings Technology*. 186:1-2 SPEC ISS. 265-269.
- [215] YASUDA, H.Y., KOMOTO, N., UEDA, M., UMAKOSHI, Y. 2002. "Microstructure control for developing Fe-Pd ferromagnetic shape memory alloys". *Science and Technology of Advanced Materials*. 3:2. 165-169.
- [216] YEN, S.K., HSU, S.W. 2001. "Electrolytic Al₂O₃ coating on Co-Cr-Mo implant alloys of hip prosthesis". *Journal of Biomedical Materials Research* . 54:3. 412-418.
- [217] YESIN, K.B., VOLLMERS, K., NELSON, B.J. 2006. "Modeling and control of untethered biomicrorobots in a fluidic environment using electromagnetic fields". *International Journal of Robotics Research*. 25:5-6. 527-536.

- [218] YIN, H., TOO, H.P., CHOW, G.M. 2005. "The effects of particle size and surface coating on the cytotoxicity of nickel ferrite". *Biomaterials*. 26:29. 5818-5826.
- [219] YU, L.Q., WEN, Y.H., YAN, M. 2004. "Effects of Dy and Nb on the magnetic properties and corrosion resistance of sintered NdFeB". *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 283:2-3. 353-356.
- [220] YU, S., CHOW, G.M. 2005. "Synthesis, structural, magnetic, and cytotoxic properties of iron oxide coated iron/iron-carbide nanocomposite particles". *Journal of Applied Physics*. 98:11. 114306.
- [221] ZHANG, F., ZHENG, Z., CHEN, Y., LIU, X., CHEN, A., JIANG, Z. 1998. "In vivo investigation of blood compatibility of titanium oxide films". *Journal of Biomedical Materials Research*. 42:1. 128-133.
- [222] ZRINYI, M., BARSI, L., BUKI, A. 1996. "Deformation of ferrogels induced by nonuniform magnetic fields". *Journal of Chemical Physics*. 104:21. 8750.
- [223] ZRINYI, M., BARSI, L., BUKI, A. 1997. "Ferrogel: a new magneto-controlled elastic medium". *Polymer Gels and Networks*. 5 : 415-427.
- [224] ENKOVAARA, J., AYUELA, A., ZAYAK, A.T., ENTEL, P., NORDSTROM, L., DUBE, M. et al. 2004. "Magnetically driven shape memory alloys". *Materials Science and Engineering A*. 378:1-2 SPEC ISS. 52-60.

ANNEXE A : INTERACTIONS AVEC LE LABORATOIRE DE NANOROBOTIQUE

Cette annexe présente des travaux qui ont été réalisés dans le cadre du projet MR-Sub afin que l'équipe puisse avancer dans la réalisation des travaux jusqu'aux essais *in vivo*.

A.1. Fabrication de billes en fer-cobalt

A1.1 Essai de faisabilité

Les billes en fer-cobalt ne sont pas disponibles commercialement. La fabrication classique de billes métalliques est décrite dans le paragraphe suivant (Figure A1-1).

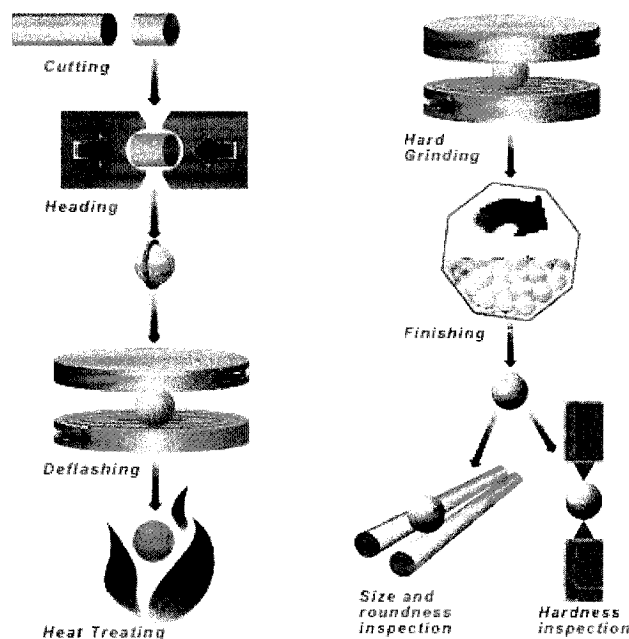


Figure A1-1 : Fabrication de billes métalliques [1]

La première étape est la découpe de la barre en petit cylindre. Ensuite une forme sphérique est donnée au cylindre par poinçonnage. Puis la bille est ébavurée entre deux plaques lourdes en fonte. L'étape suivante est un traitement thermique afin d'obtenir la

dureté désirée et une pièce homogène. Ensuite, les billes sont usinées afin d'assurer la sphéricité et les tolérances dimensionnelles. L'étape de finition confère aux billes leur état de surface lisse finale ce qui permet d'augmenter la longévité du produit et sa résistance à l'usure. Dans l'industrie, l'étape finale consiste au contrôle de la qualité des billes.

Ce procédé s'applique à des matériaux métalliques ductiles et pouvant être travaillés à froid. Le Permendur ne peut pas être travaillé à froid. Cependant, le Vacoflux 17 a été développé pour être travaillé à froid. C'est pourquoi sa teneur en cobalt est moindre que celle dans le Permendur.

Une barre de Vacoflux 17 d'un diamètre de 12 mm et d'une longueur de 250 mm a été envoyée à la compagnie Dular (Inde). 31 billes en Vacoflux 17 ont été réalisées d'un diamètre de 5.86 ± 0.01 mm (Figure A1-2) selon le procédé décrit précédemment. Le diamètre de la bille est limité par le diamètre de la barre. L'état de surface est très bon.

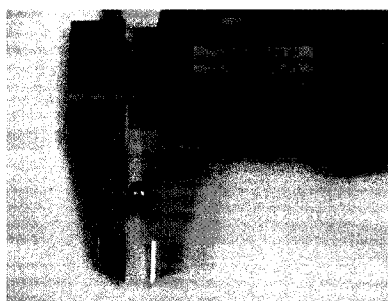


Figure A1-2 : Bille en Vacoflux 17

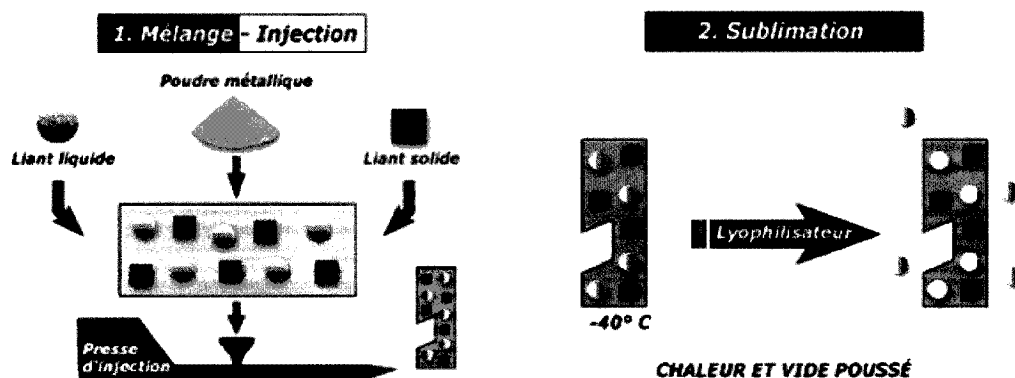
Afin de caractériser magnétiquement les billes, un test a été effectué avec un Magnétomètre à Échantillon Vibrant (VSM), appareil permettant de mesurer l'aimantation d'un matériau dans un champ magnétique. Cependant, le volume magnétique de la bille étant très élevé a provoqué l'adhésion directe de la bille tenue par une tige sur l'aimant du VSM. La magnétisation des billes n'a pas pu être mesurée. Ce test aurait permis d'évaluer si le processus de fabrication affectait la magnétisation à saturation. Si les billes ont perdu de leurs propriétés magnétiques, il est tout à fait

possible de procéder à un recuit (traitement thermique) afin d'obtenir les propriétés magnétiques de base du Vacoflux 17.

A1.2 Étude sur la fabrication de billes en fer-cobalt pour les essais in vivo

Afin d'obtenir des billes d'un diamètre de 1 mm avec la technologie présentée dans le paragraphe précédent il faut utiliser des tiges en Vacoflux 17 d'un diamètre de 1.3 mm. La réalisation de ces barres nécessite une commande de 50 kg de ce métal avec un coût de 5000 \$Ca environ alors qu'il faut juste 1kg pour la réalisation de 1000 billes. En raison de ce coût et des délais de fabrication ne pouvant être compatible avec le projet du MR-Sub ces billes n'ont pas été fabriquées.

Afin d'essayer d'obtenir des billes en Fe-Co, une autre solution a été envisagée en se basant sur le concept de prototypage rapide : l'injection de poudre métallique (Figure A1-3). La fabrication permet de faire de faible quantité de billes. La poudre de Fe-Co est disponible chez la compagnie DAIKU (Japon) au coût de 100\$/100g. Une entreprise québécoise était prêt à essayer de réaliser le projet, mais devant le coût de cette technique (fabrication du moule, optimisation du procédé) et surtout le temps de fabrication en inadéquation avec le projet, il a été décidé d'abandonner cette voie.



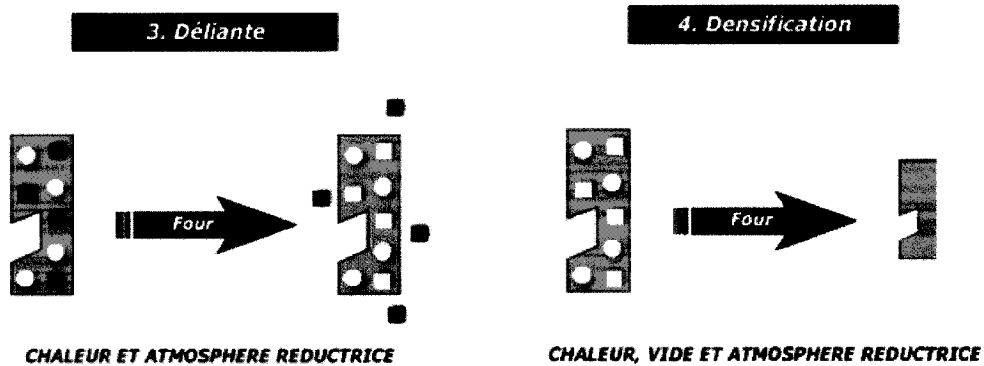


Figure A1-3: Concept de fabrication d'une pièce par injection de poudre [129]

A.2. Fabrication des échantillons pour les essais *in vivo* du MR-Sub

A.2.1. Bille reliée par un fil au cathéter

Pour le premier essai *in vivo*, il avait été décidé d'attacher la bille à un fil afin de pouvoir la récupérer dans le vaisseau sanguin exploré. Lors de l'essai *in vivo*, le déplacement de la bille doit être répété plusieurs fois. Cependant, si une bille est perdue dans le vaisseau sanguin, elle va créer un artefact. La présence de cet artefact empêchera de repérer la deuxième bille introduite. Dans ces conditions, le contrôle ne sera plus possible. Il a donc été décidé de contrôler le déplacement d'une bille en fer-chrome sur un fil en nylon d'un diamètre de 200 μm . Le trou dans la bille a été réalisé à avec un système WEDM. L'EDM a été choisi, car il permet de réaliser des découpes de faible épaisseur et très précises. La seule limitation de cette technique est qu'il a fallu passer à travers la moitié de la bille avec le fil afin de réaliser le trou au milieu ce qui enlève de la matière magnétique.

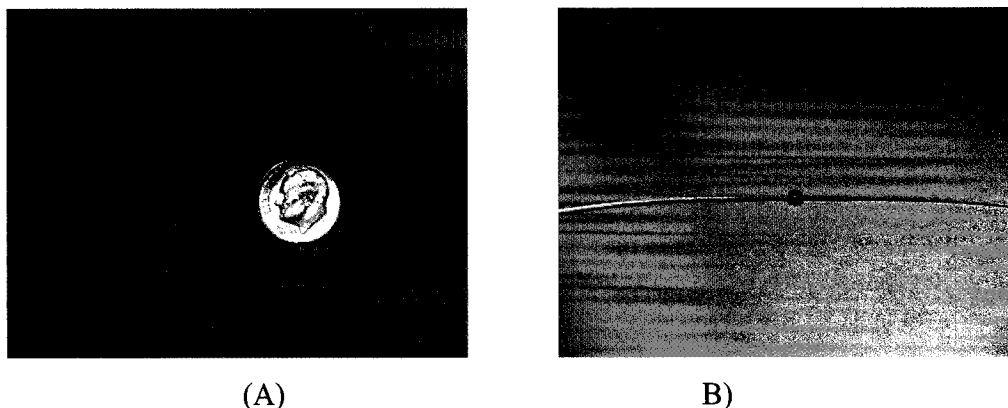


Figure A1-4: Montage pour la propulsion in vivo du MR-Sub. (A) Bille se déplace le long du fil, la tige sert à pousser la bille hors du cathéter; (B) Bille traversée par le fil

A.2.2. Réduction du diamètre des billes en Vacoflux 17

Le diamètre des billes en Vacoflux 17 (diamètre de 5.57 mm) ne permet pas leur utilisation pour des essais *in vivo*. Étant donné que la fabrication des billes ne pouvait pas être réalisée dans le cadre du projet MR-Sub, il a donc été décidé d'attaquer chimiquement les billes déjà fabriquées afin de réduire leur diamètre. La difficulté majeure de ce travail est d'être capable de réduire de façon homogène la bille. Étant donné que la bille est constituée de différents éléments (fer, cobalt, chrome) en différentes proportions, il est possible que la réaction soit plus importante avec un des éléments [187]. Le montage était le suivante : plaque chauffante maintenant la solution à 45°C, agitation magnétique, aimant, bille, acide chlorhydrique (HCl à 38%, Vol = 32 ml), acide nitrique (HNO₃ à 70%, Vol = 32 ml), de la l'eau distillée (336 ml). Le diamètre de la bille devait être inférieure à 2.5 mm.

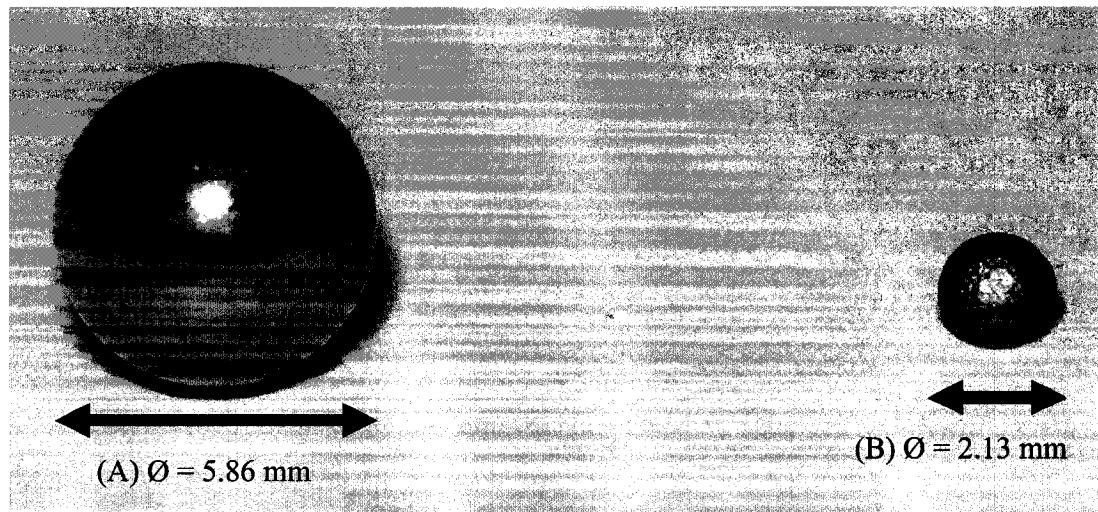


Figure A1-5 : Billes en Vacoflux 17 pour le MR-Sub. (A) Bille de Vacoflux 17 fabriquée par la compagnie Dular ; (B) Bille de Vacoflux 17 après attaque chimique.

La réduction de bille est possible avec cette méthode (Figure A1-5). Cependant, il faut noter que la réussite de cette technique dépend fortement de l'homogénéité de la bille de départ. Quelques billes ont été fortement endommagées lors des essais, car l'attaque se faisait dans une zone préférentielle ou alors des défauts dans la structure entraînaient la séparation en deux de la bille. Il faut aussi noter que l'état de surface de la bille est légèrement dégradé.

ANNEXE B : PRESENTATIONS EXTERNES DE CE TRAVAIL

Les travaux de ce mémoire ont été présentés dans les événements suivants :

27/09-01/10/2006 : 20^{ième} *European Conference on Biomaterials (ESB), Cité des Congrès, Nantes, France.*

‘Biocompatibility of Fe-Co alloys for a micro-device propelled in the blood vessels through magnetic gradients generated from a M.R.I system’

PPouponneau, S Martel, LH Yahia.

Présentation orale.

31/08-03/09/2006: *IEEE-EMBS International Conference of the Engineering in Medicine and Biology Society, 2006, New York, USA.*

‘Biocompatibility of Candidate Materials for the Realization of Medical Microdevices’

Pierre Pouponneau, L’Hocine Yahia, Laura-Mery Epure, Yahye Merhi and Sylvain Martel (article accepté sans correction).

Présentation orale.

15-19/05/2006 *ACFAS, congrès annuel, Montréal, Québec, Canada.*

‘Biocompatibilité d’un micro-dispositif propulsé dans les vaisseaux sanguins grâce à des gradients magnétiques obtenus avec un système d’imagerie par résonance magnétique’.

PPouponneau, S Martel, LH Yahia

Présentation orale

11-14/05/2006 *Society for medical Innovation and Technology, Monterey, Californie, USA.*

Biocompatibility of Smart Magnetic Materials for Medical Micro-Devices

PPouponneau, S Martel, LH Yahia

Présentation orale + poster. **2^{ième} prix pour la compétition des posters.**

10-11/05/2006 *Concours de vulgarisation du 2^{ième} Salon national de la recherche universitaire universitaire, Sherbrooke, Québec, Canada.*

‘Biocompatibilité d'un micro-robot propulsé dans les vaisseaux sanguins’

PPouponneau, S Martel, LH Yahia

Poster

15-17/06/2005: *2nd Canada Nanoscience and Nanotechnology Forum, Montreal, Quebec, Canada.*

‘MR-Sub: Magnetic resonance Submarine to explore the blood vessels’.

J.B. Mathieu, PPouponneau, LH Yahia , S Martel.

Poster