



**HAL**  
open science

## De la détection à l'imagerie de nanoparticules magnétiques

Kamel Fodil

► **To cite this version:**

Kamel Fodil. De la détection à l'imagerie de nanoparticules magnétiques. Electromagnétisme. Université de Caen, 2014. Français. NNT: . tel-01102544

**HAL Id: tel-01102544**

**<https://hal.science/tel-01102544>**

Submitted on 13 Jan 2015

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

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

**Université de Caen Basse-Normandie**

Ecole doctorale *SIMEM*

**Thèse de doctorat**

présentée et soutenue le : 24/11/2014

par

***Kamel FODIL***

pour obtenir le

**Doctorat de l'Université de Caen Basse-Normandie**

**Spécialité** : Électronique, Microélectronique et Nanoélectronique

(Arrêté du 7 Août 2006)

**De la détection à l'imagerie de nanoparticules magnétiques**

Directeur de thèse : *Christophe Dolabdjian*

**Jury**

M. Pierre-Yves JOUBERT, Professeur des universités, Université de Paris Sud (rapporteur)

M. Paulo Jorge PEIXEIRO DE FREITAS, Professeur, Directeur de l'INESC, Portugal (rapporteur)

M. Vincent SENEZ, Directeur de recherche CNRS, Lille (examineur)

M. Matthieu DENOUAL, Maître de Conférence, GREYC-ENSICAEN (examineur)

.....

M. Christophe DOLABDJIAN, Professeur des universités, UCBN (directeur de thèse)



# *Remerciements*

Cette thèse a été effectuée au sein de l'équipe Electronique du Groupe de Recherche en Image, Informatique, Automatique et Electronique de Caen (GREYC-CNRS UMR 6072).

Je tiens à dire toute ma gratitude à Christophe Dolabdjian mon directeur de thèse pour son accueil au sein du laboratoire et également pour sa confiance, la qualité de son accompagnement, ses conseils et suggestions particulièrement avisés, que ce soit sur le plan scientifique ou humain.

J'exprime toute ma reconnaissance à mon encadrant Matthieu Denoual, pour sa disponibilité, la pertinence de ses conseils, la rigueur de son suivi ainsi que ses grandes qualités humaines qui ont été essentielles à l'accomplissement de mon travail de thèse.

Je vous remercie tous les deux (Christophe Dolabdjian et Matthieu Denoual) d'avoir relu et corrigé ce mémoire, qui ne serait pas ce qu'il est actuellement.

Je remercie également tous mes collègues et amis avec qui j'ai partagé une partie de ma vie au cours de cette thèse. Particulièrement Hugo Descoubes, Corentin Jorel, Julien Gasnier, Arnaud Trochet et Olivier Mareschal, pour leur amitié, leurs conseils et leur soutien ainsi que pour tous les bons moments passés, les vendredis soir...

J'ai à cœur de remercier particulièrement Elodie Portalier, pour sa profonde amitié, son soutien et ses encouragements au cours de cette dernière année. Je lui souhaite tout le succès possible dans l'accomplissement de sa thèse.

S'y joignent également nos techniciens, piliers technique du laboratoire, Sylvain Lebargy et Julien Gasnier, pour la qualité de leur travail et leur flexibilité. Nicole Delamotte, sans qui la vie du laboratoire serait bien moins gaie, et à qui je souhaite une heureuse et paisible retraite.

Mes remerciements s'adressent également à l'ensemble des membres de l'équipe électronique du GREYC qui contribuent au plaisir de venir y travailler : Sebastien Saez, Jean-Marc Routoure, Bruno Guillet, Laurence Méchin, Gilles Allègre, Christophe Cordier, Didier Robes, Pierre Langlois., Chantal Gunther, Stéphane Flament, Bogdan Cretu et Marc Lam ainsi qu'à nos informaticiens Philippe Poupard et Laurette Chardon.

Je remercie Pr. Pierre-Yves Joubert, de l'Université de Paris Sud et Pr. Paulo Jorge Peixeiro de Freitas, directeur de l'INESC au Portugal d'avoir accepté d'être les rapporteurs de cette thèse. Je remercie également M. Vincent Senez, directeur de recherche CNRS à l'IEMN de Lille pour sa participation à mon jury. Je tiens également à remercier la région Basse-Normandie d'avoir subvenu au cofinancement de la thèse.

Un grand merci à mes chers parents, ma sœur et mon frère pour leurs encouragements et leur présence malgré la distance qui nous sépare.

# Table des matières

**Introduction générale.....4**

## **Chapitre 1 : Les nanoparticules magnétiques, leurs détection et applications**

**1 Introduction ..... 7**

**2 Les nanoparticules magnétiques ..... 8**

2.1 Composition, propriétés magnétiques et spécificités ..... 8

2.2 Nanoparticules magnétiques utilisées au cours de cette thèse ..... 12

**3 Applications des nanoparticules magnétiques dans le biomédical ..... 12**

3.1 Les applications *in-vivo* ..... 13

3.1.1 L'hyperthermie magnétique pour le traitement de cancers ..... 13

3.1.2 Le transport localisé de médicaments ..... 15

3.1.3 Agent de contraste en imagerie médicale par résonance magnétique IRM.... 16

3.1.4 L'imagerie en utilisant des nanoparticules magnétiques, la MPI (Magnetic Particles Imaging) ..... 18

3.2 Les applications *ex-vivo* ..... 24

3.2.1 Méthode de la séparation magnétique ..... 24

3.2.2 La magnéto-relaxométrie et susceptibilité AC ..... 25

3.2.3 Détection en micro-système/biocapteurs ..... 29

**4 Conclusion..... 32**

## **Chapitre 2 : Modélisation analytique et mesures en 1D**

**1 Introduction ..... 34**

**2 Description des systèmes microfluidiques utilisés ..... 35**

**3 Configuration et modélisation du système de détection 1D avec induction magnétique d'excitation selon l'axe z ..... 37**

3.1 Calculs numériques en conditions expérimentales ..... 39

3.1.1 Etude du signal détecté en fonction de la longueur des tronçons ( $y_2 - y_1$ ) ..... 40

3.1.2 Etude du signal détecté en fonction du lift-off ( $z_0$ ) ..... 41

3.2 Validation du modèle analytique ..... 42

3.2.1 Dispositif expérimental ..... 42

3.2.2	Description de la chaîne de mesure .....	43
3.2.3	Expérimentations .....	44
<b>4</b>	<b>Configuration et modélisation du système de détection 1D avec induction magnétique d'excitation sur l'axe <math>y</math></b> .....	<b>46</b>
4.1	Calculs numériques en conditions expérimentales .....	48
4.1.1	Etude du signal détecté en fonction de la longueur des tronçons ( $y_2 - y_1$ ).....	48
4.1.2	Etude du signal détecté en fonction du lift-off ( $z_0$ ).....	49
4.2	Validation du modèle .....	50
<b>5</b>	<b>Mesure par combinaison des inductions magnétiques d'excitation</b> .....	<b>51</b>
<b>6</b>	<b>Modélisation de la chaîne de mesure pour le calcul du RSB</b> .....	<b>54</b>
6.1	Expression du RSB .....	55
6.2	Optimisation du RSB .....	56
6.3	Comportement du RSB en fonction des paramètres du système .....	57
<b>7</b>	<b>Vers une application biomédicale de détection</b> .....	<b>60</b>
7.1	Caractérisation avec nanoparticules magnétiques.....	61
7.2	Mesures dans le dispositif microfluidique .....	62
<b>8</b>	<b>Conclusion et perspectives</b> .....	<b>65</b>

### ***Chapitre 3 : De la modélisation à la reconstruction spatiale en 2D***

<b>1</b>	<b>Introduction</b> .....	<b>68</b>
<b>2</b>	<b>Le système de détection</b> .....	<b>69</b>
2.1	Configuration .....	69
2.2	Induction magnétique induite par les nanoparticules magnétiques.....	70
<b>3</b>	<b>Technique d'inversion : application à la reconstruction spatiale</b> .....	<b>72</b>
3.1	Principe général.....	72
3.2	Modélisation de l'équation d'inversion.....	73
<b>4</b>	<b>Etude, simulation et propriétés de la méthode de reconstruction en 2D</b> .....	<b>80</b>
4.1	Mise en œuvre de la méthode.....	80
4.2	Etude la résolution spatiale du motif à l'aide de simulations.....	81
4.2.1	Résolution spatiale, $s$ , en fonction du lift-off, $z_0$ .....	81
4.2.2	Résolution spatiale, $s$ , en fonction de la concentration des NPMs et de $B_{ext}$ .....	83
<b>5</b>	<b>Etude de la résolution spatiale ultime (pour un pixel)</b> .....	<b>85</b>

5.1 Evolution de la résolution spatiale, $s$ , en fonction du pas spatial d'échantillonnage ( $\Delta x$ ou $\Delta y$ ).....	85
5.2 Résolution spatiale ultime, $s$ , en fonction du rapport signal à bruit pic de l'image ( $RSB_{pic}$ ).....	86
5.3 Expression analytique simplifiée de la résolution spatiale pour un pixel .....	89
<b>6 Dispositif expérimental et validation des modèles.....</b>	<b>98</b>
<b>7 Conclusion.....</b>	<b>102</b>
<i>Conclusion générale.....</i>	<i>103</i>
<i>Bibliographie.....</i>	<i>105</i>
<i>Annexe.....</i>	<i>117</i>
<i>Liste des figures.....</i>	<i>121</i>

# *Introduction générale*

Au cours des dernières années, de plus en plus de travaux de recherche ont porté leur intérêt sur les nanoparticules magnétiques (NPMs), que ce soit pour l'étude des caractéristiques et des propriétés de tels nano-objets (leurs compositions chimiques, leurs propriétés magnétiques, thermiques ou quantiques) ou pour leur utilisation concrète en tant qu'outil de diagnostic ou même de thérapie. Dans le domaine biomédical, les nanoparticules magnétiques sont principalement utilisées comme marqueurs, agents de ciblage ou agents de contraste. Dans ce domaine, il existe de nombreuses applications faisant appel aux nanoparticules magnétiques.

Les travaux de cette thèse se concentrent sur l'étude de systèmes de détection de nanoparticules magnétiques à une ou deux dimensions (1D ou 2D). La réalisation, l'évaluation et l'analyse des performances de ces systèmes en termes de localisation et d'évaluation de concentration de ces nano-objets sont les principaux points de ces recherches. Deux systèmes ont été développés et étudiés, le premier pour la détection de nanoparticules magnétiques dans des microcanaux pour des applications biomédicales (1D) et le second pour l'imagerie magnétique de nanoparticules magnétiques (IMNP) (2D). La particularité de ce travail de thèse est la modélisation analytique complète de la problématique de mesure dans le cas de ces deux systèmes. Cette démarche de modélisation conduit à des outils mathématiques puissants pour l'étude des limites et l'optimisation des performances. En particulier, le rapport signal à bruit (RSB), critère fondamental de la problématique de mesure est donné. Cette démarche de modélisation tient compte non seulement des propriétés des nanoparticules magnétiques, de la configuration géométrique du système de mesure et du système d'excitation, mais également de l'ensemble de la chaîne d'acquisition du signal. Ce dernier aspect inclut le bruit intrinsèque des capteurs magnétiques et celui de la chaîne électronique de mesure. Cette modélisation permet donc d'une part, d'évaluer les seuils théoriques de détection au regard du volume et de la concentration des nanoparticules magnétiques en fonction des paramètres du dispositif expérimental et d'autre part, de décrire la résolution spatiale ultime qu'il est possible d'obtenir, après reconstruction, en fonction de paramètres clés tels que le *lift-off*, la taille ou le volume de l'échantillon observé et du bruit magnétique équivalent apparaissant lors de la mesure.

Le **chapitre 1** de cette thèse se compose d'une étude bibliographique concise, afin d'une part, de décrire et de définir ce que sont les nanoparticules magnétiques, et d'autre part, d'apprécier l'ampleur des travaux de recherche et des secteurs d'application de plus en plus prometteurs et variés faisant appels à ces nano-objets. Au vu de leur taille, de leurs propriétés magnétiques et de leur biocompatibilité, nous verrons dans ce chapitre que ces derniers sont particulièrement prisés dans le domaine biomédical.



Le **chapitre 2** expose la problématique de détection à une dimension (1D) dans le cadre de mesures associées à un système microfluidique. Dans ce chapitre, une modélisation de l'induction magnétique générée par les nanoparticules magnétiques est présentée. Pour ce type de système de détection, les calculs numériques en conditions expérimentales sont un support indispensable afin d'évaluer le seuil de détection, le dimensionnement et l'optimisation du système. Le modèle introduit l'intégralité des paramètres du système de détection (la concentration, la susceptibilité magnétique et le volume des nanoparticules magnétiques, le positionnement du capteur magnétique, son altitude ou *lift-off* par rapport aux nanoparticules magnétiques et l'induction magnétique d'excitation). Un modèle général, décrivant le rapport signal à bruit (RSB) du système de détection est calculé en utilisant le modèle de l'induction magnétique générée par les nanoparticules magnétiques. Il inclut également le bruit intrinsèque du capteur magnétique, le système électronique d'excitation et toute la chaîne de mesure. Le modèle est validé par une confrontation avec des résultats expérimentaux.

Le **chapitre 3**, en s'appuyant sur les mêmes principes que pour le cas de la détection à 1D, présente une modélisation analytique du dispositif de mesure en 2D. Se basant sur ces modèles, une technique de reconstruction d'image est évaluée. De cette façon, une mise en équation analytique de la résolution spatiale liée à la reconstruction de l'image est calculée afin de permettre une étude comportementale en fonction des paramètres du système, *lift-off* ou bruit par exemple, et ainsi percevoir la limite ultime de résolution spatiale envisageable pour un tel système. Enfin, la dernière partie est consacrée à la validation des modèles à travers une comparaison de résultats de simulation utilisant le modèle analytique et de résultats expérimentaux.

# Chapitre 1 : Les nanoparticules magnétiques, leurs détection et applications

## Sommaire

1	Introduction .....	7
2	Les nanoparticules magnétiques.....	8
2.1	Composition, propriétés magnétiques et spécificités.....	8
2.2	Nanoparticules magnétiques utilisées au cours de cette thèse .....	12
3	Applications des nanoparticules magnétiques dans le biomédical.....	12
3.1	Les applications <i>in-vivo</i> .....	13
3.1.1	L'hyperthermie magnétique pour le traitement de cancers .....	13
3.1.2	Le transport localisé de médicaments.....	15
3.1.3	Agent de contraste en imagerie médicale par résonance magnétique IRM....	16
3.1.4	L'imagerie en utilisant des nanoparticules magnétiques, la MPI (Magnetic Particles Imaging) .....	18
3.2	Les applications <i>ex-vivo</i> .....	24
3.2.1	Méthode de la séparation magnétique .....	24
3.2.2	La magnéto-relaxométrie et susceptibilité AC .....	25
3.2.3	Détection en micro-système/biocapteurs .....	29
4	Conclusion.....	32

## **1 Introduction**

Au cours de ces vingt dernières années, l'intérêt porté aux nanomatériaux a pris de plus en plus d'ampleur dans le cadre d'applications diverses et de domaines variés, allant de l'énergie, l'électronique à la santé. Dans le domaine médical, des applications faisant appel aux nano-objets ont connu un essor considérable. Parmi les nano-objets, les nanoparticules magnétiques sont, au vu de leur taille, de leurs propriétés magnétiques et de leur biocompatibilité, particulièrement prisées.

Dans le domaine biomédical, le dépistage avant-coureur de maladies, de virus ou de toute sorte de pathologies est un challenge des plus importants. Il fait appel à des techniques de diagnostic et d'imagerie médicale de plus en plus performantes et innovantes. Dans ce contexte, les nanoparticules magnétiques peuvent jouer un rôle non seulement pour le diagnostic et l'imagerie mais également pour la thérapie en faisant un outil complet de théranostique. Ce large spectre d'applications fait des nanoparticules magnétiques un moyen novateur et d'importance.

Le chapitre 1 expose en premier lieu ce que sont les nanoparticules magnétiques et leurs propriétés, puis présente une description détaillée des principales applications faisant appel aux nanoparticules magnétiques. Cette revue permet de situer l'apport et le potentiel en termes d'application des travaux menés au cours de cette thèse au regard de l'état de l'art des méthodes/applications mettant en œuvre des nanoparticules magnétiques.

## 2 Les nanoparticules magnétiques

### 2.1 Composition, propriétés magnétiques et spécificités

Les nanoparticules magnétiques (NPMs) sont des objets dont la taille est de l'ordre du nanomètre à la centaine de nanomètres. Les faibles tailles nanométriques leur confèrent des propriétés intéressantes, géométrique notamment : un grand ratio surface/volume (plus réactive) et surtout magnétique, justifiant l'intérêt grandissant envers ces objets. Il existe aujourd'hui des nanoparticules magnétiques de compositions variées [1], telles que le métal, le fer (Fe), le cobalt (Co), le nickel (Ni), les alliages fer cobalt (Fe-Co) ou fer nickel (Fe-Ni). Cependant, la majorité des nanoparticules magnétiques sont composées d'oxydes de fer comme la magnétite ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) ou la maghémite ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ) en raison de leur biocompatibilité. En effet, cette biocompatibilité est aussi l'une des raisons pour lesquelles les nanoparticules sont aussi recherchées dans le domaine biomédical [2]. En fonction de leur taille, les nanoparticules d'oxyde de fer ont un comportement superparamagnétique (monodomaine) et dites USPIOs (*UltraSmall SuperParamagnetic Iron Oxides Nanoparticles*) pour des tailles inférieures à 50 nm et SPIONs (*SuperParamagnetic Iron Oxides Nanoparticles*) pour des tailles supérieures à 50 nm. Cependant, cette propriété liée à la taille dépend fortement du matériau utilisé comme synthétisé sur le tableau 1. 1 [3].

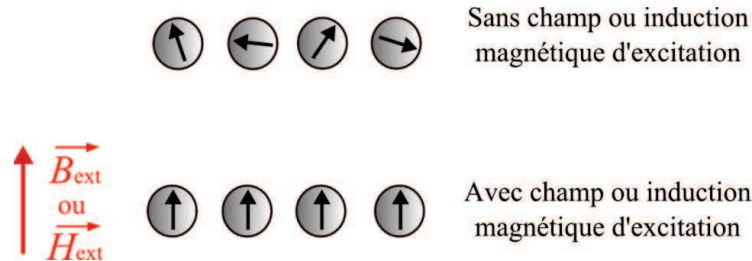
Tableau 1. 1 : Diamètre en dessous duquel les nanoparticules magnétiques deviennent superparamagnétiques.

Matériau	Diamètre (nm)
Co	7
Fe	15
Ni	55
SmCo <sub>5</sub>	750
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	128

Le tableau 1. 1 présente, pour différents matériaux, le diamètre maximal des nanoparticules pour lequel ces dernières sont superparamagnétiques. Au cours de cette thèse, uniquement les nanoparticules d'oxydes de fer (les plus largement répandues dans le domaine biomédical) ont été utilisées. Cette propriété « superparamagnétique » les rend très attractives. En effet, une particule monodomaine est uniformément magnétisée. Ainsi, lorsqu'un ensemble de nanoparticules magnétiques est soumis à une induction magnétique externe d'excitation, les spins de chaque particule sont alignés (moments magnétiques alignés) dans la même direction, celle de l'induction d'excitation. La magnétisation  $M$  de l'ensemble des nanoparticules magnétiques s'exprime en fonction de leur susceptibilité magnétique molaire  $\chi_m$ [emu/mol], de leur concentration  $C$ [mol/l], du volume  $\mathcal{V}$ [l] et de l'induction magnétique d'excitation externe  $\vec{B}_{ext}$  [T] par la relation :

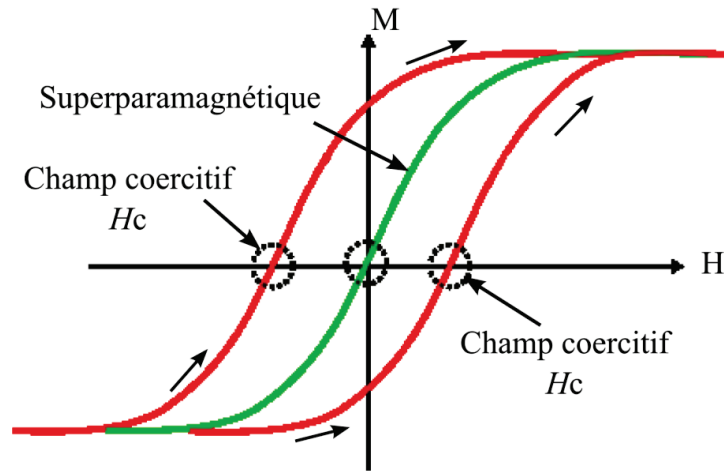
$$\vec{M} = \frac{\chi_m \cdot C \cdot \mathcal{V}}{\mu_0} \cdot \vec{B}_{ext}. \quad (1)$$

où  $\mu_0$  est la perméabilité magnétique du vide et vaut  $4\pi \cdot 10^{-7} \text{ T} \cdot \text{m/A}$ . Lorsque l'ensemble des nanoparticules n'est plus soumis à une induction d'excitation externe, les moments de chaque particule se dispersent selon différents phénomènes de relaxation. Ainsi, l'aimantation globale est perdue une fois que l'induction magnétique extérieure coupée [4, 5], tel que représenté sur la *figure 1. 1* ci-dessous :



*Figure 1. 1 : Alignement des moments magnétiques des nanoparticules magnétiques avec et sans un champ (ou une induction) magnétique d'excitation externe.*

Les deux autres principales caractéristiques des nanoparticules magnétiques sont leur grande valeur de champ à saturation lors de la magnétisation [6] et le fait que leur courbe de magnétisation ne présente pas, contrairement aux matériaux ferromagnétiques, d'hystérésis, étant, en effet, des monodomains (*cf. figure 1. 2*). La technique d'imagerie détaillée dans la partie 3.1.4 s'appuie sur cette réponse non-linéaire de la courbe de magnétisation.



*Figure 1. 2 : Réponses magnétiques avec et sans hystérésis respectivement en rouge et vert. Le volume de nanoparticules magnétiques se comporte selon la courbe verte au centre sans hystérésis.*

Les nanoparticules magnétiques se présentent en général en suspension sous forme d'un colloïde. Dans une solution colloïdale, il existe des forces d'attraction et des forces de répulsion qui s'exercent sur les nanoparticules. Un ferrofluide est une suspension colloïdale de nanoparticules magnétiques ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$  ou  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) dans un solvant généralement aqueux, formant un fluide magnétisable [7, 8]. Il est possible de trouver des particules de taille micrométrique appelés « beads » ou bille, qui sont en fait des billes en polystyrène entourées de nanoparticules magnétiques [9, 10]. Pour des applications dans le domaine biomédical, le contrôle de la stabilité de ces suspensions est d'une importance majeure. En effet, ces

nanoparticules ont des surfaces hydrophobes, ce qui engendre des interactions entre elles, car attirées les unes aux autres par la force de Van der Waals. Il en résulte une formation d'agglomérat de taille croissante. La dominance des interactions répulsives entre les nanoparticules pour rendre la suspension homogène et stable est donc nécessaire. Une modification de la surface des nanoparticules est alors indispensable. Pour cela, les nanoparticules sont enrobées d'agents tensioactifs ou de matrices de polymère afin de prévenir leur agrégation (*figure 1. 3*).

Divers matériaux peuvent être utilisés pour l'enrobage de ces nanoparticules magnétiques et le choix du matériau devrait être correctement établi en fonction de l'application biomédicale recherchée. Le tableau 1. 2 ci-dessous montre quelques exemples de matériaux utilisés.

Tableau 1. 2 : Liste de quelques polymères/molécules qui peuvent être utilisés pour l'enrobage des nanoparticules comme stabilisateur. Leurs avantages pour des applications dans le domaine du biomédicale sont également donnés.

Polymères/Molécules	Avantages	Références
Polyéthylène glycol (PEG)	L'immobilisation non covalente du PEG sur la surface améliore la biocompatibilité, le temps de circulation dans le sang et l'efficacité d'internalisation des nanoparticules.	[11, 12, 13]
Dextran	Améliore le temps de circulation dans le sang et stabilise la solution colloïdale.	[14, 15]
Alcool polyvinylique (PVA)	Prévient la coagulation des particules, donnant lieu à des particules mono dispersées.	[16]
Acide polyacrylique	Augmente la stabilité et la biocompatibilité des particules et aide à la bio adhésion.	[17]
Polypeptides	Adéquat pour la biologie cellulaire, par exemple le ciblage des cellules.	[18, 19]
Poly (D, L- lactide)	Biocompatible, faible cytotoxicité.	[20]
Gélatine	Utilisé comme agent gélifiant, émulsifiant hydrophile, biocompatible, polymère naturel.	[21]

Ce tableau 1. 2 montre qu'en plus de la stabilisation, les polymères utilisés pour recouvrir la surface des nanoparticules apportent des améliorations sur la biocompatibilité ou le temps de circulation de la substance dans le sang. De plus, grâce à cette surface enrobée de polymère, il est possible de « fonctionnaliser » les nanoparticules magnétiques. Autrement dit, d'y fixer (sur la matrice de polymères) diverses molécules biologiques comme des anticorps, des protéines ou autres ligands afin de permettre un ciblage spécifique de certaines entités. La *figure 1. 3* ci-dessous montre le schéma d'une nanoparticule magnétique avec quelques exemples de molécules biologiques fixées autour de la couche en polymère [22].

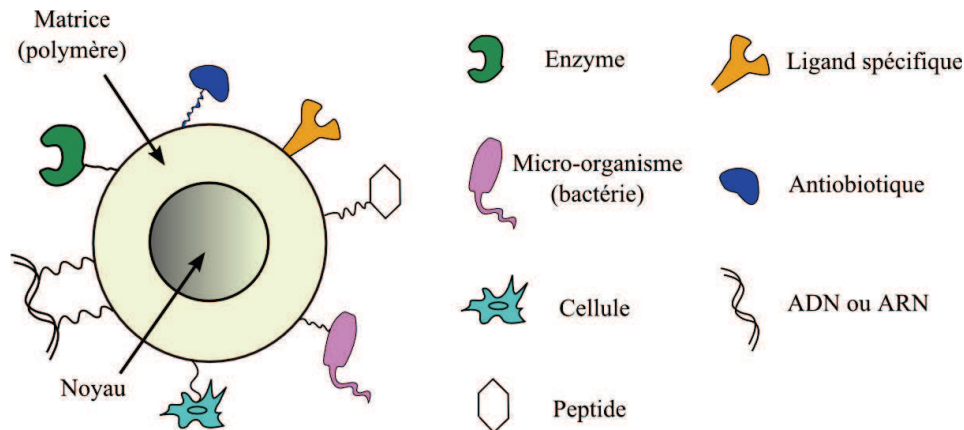


Figure 1. 3: Nanoparticule magnétique avec son cœur (en magnétite par exemple), sa couche de polymère et quelques exemples de fonctionnalisation [22].

Comme l'illustre le schéma de cette figure, une grande diversité de ligands peut être utilisée pour un ciblage spécifique dans le cadre d'une application biologique. Grâce à leur taille nanométrique, les nanoparticules peuvent interagir avec des entités du même ordre de grandeur telles des protéines (5-50 nm), des gènes (10-100 nm) ou des virus (20-450 nm). Elles peuvent également interagir avec des récepteurs de cellule ou même pénétrer dans une cellule (10 - 100  $\mu\text{m}$ ). Le tableau 1. 3 ci-dessous résume quelques exemples de ligands communément utilisés dans le domaine biomédical et leur activité fonctionnelle.

Tableau 1. 3 : Quelques exemples de protéines ou ligands avec lesquels les nanoparticules magnétiques peuvent être fonctionnalisées [23].

Protéines/Ligands	Activité fonctionnelle	Références
Transferrine	Très utilisée comme ligand pour le ciblage d'agents anti-cancers, protéines et gènes.	[24, 25, 26, 27]
Insuline	Hormone utilisée pour la régulation du niveau de glucose dans le sang.	[28]
Facteur de croissance des nerfs	Favorise la croissance des neurites* et la survie des cellules neuronales.	[29]
Tat-peptide	Peptide, améliore l'administration intercellulaire.	[30, 18]
RGD peptide	Augmente l'étalement cellulaire et améliore la synthèse d'ADN.	[19]
Acide folique	Cible les cellules cancéreuses, faiblement immunogène, il facilite l'internalisation des particules.	[12]

Les nanoparticules magnétiques ont la capacité de cibler diverses entités biologiques. Ce point les rend très appréciées en tant que marqueurs biologiques dans le domaine biomédical. Par ailleurs, comme leur réponse est magnétique, il est possible de les détecter en milieu opaque contrairement à d'autres marqueurs tels que les marqueurs fluorescents. Au regard de ces possibilités de fonctionnalisation très variées, leur petite taille, leurs propriétés magnétiques et leur biocompatibilité, il est aisé de comprendre pourquoi les nanoparticules magnétiques sont prometteuses et de plus en plus utilisées et étudiées pour des applications dans les domaines du biomédical ou de la biotechnologie.

\*Neurites : prolongement du corps cellulaire d'un neurone

## 2.2 Nanoparticules magnétiques utilisées au cours de cette thèse

Au cours de cette thèse, différents types de nanoparticules magnétiques ont été utilisés. Le tableau 1. 4 synthétise ces types de particules et leurs caractéristiques.

Tableau 1. 4 : Type et concentration de nanoparticules magnétiques utilisées durant la thèse.

Numéro de l'échantillon	Nom de l'échantillon	Concentration (mmol/l)	Composition
1	Ferrofluide	10 000	Magnétite
2	USPIOs 20 nm	0,07 à 18	Magnétite 20 nm, non fonctionnalisée
3	USPIOs P 03299	230	Magnétite 20 nm de diamètre avec enrobage en polyéthylène glycol reliée à un peptide.
4	USPIOs P 3007	50	Magnétite, 20 nm, non fonctionnalisée

Le ferrofluide utilisé est acheté dans le commerce et est relativement concentré [31]. Par sa facilité de détection, il est surtout utilisé pour valider les modèles théoriques du chapitre 2. Les nanoparticules magnétiques de type USPIOs (UltraSmall Particles of Iron Oxyde) ont été fournies par le laboratoire français Guerbet dans le cadre d'une collaboration avec laboratoire Cycéron. Ces nanoparticules magnétiques sont utilisées dans le domaine biomédical.

Dans la partie qui suit, l'état de l'art de différentes applications mettant en œuvre des nanoparticules magnétiques est abordé.

## 3 Applications des nanoparticules magnétiques dans le biomédical

Il existe une multitude d'applications faisant appel aux nanoparticules magnétiques, plus particulièrement comme marqueurs [32, 33, 34, 35], en biotechnologies et dans le domaine du biomédical. Ces applications peuvent être utilisées pour le diagnostic et la thérapie, *in-vivo* (à l'intérieur du corps) ou alors uniquement pour le diagnostic, *ex-vivo* (en dehors du corps). La *figure* 1. 4 ci-dessous montre les applications les plus communément utilisées dans le domaine biomédical. Les cases avec fond vert correspondent aux deux principales applications étudiées dans cette thèse.



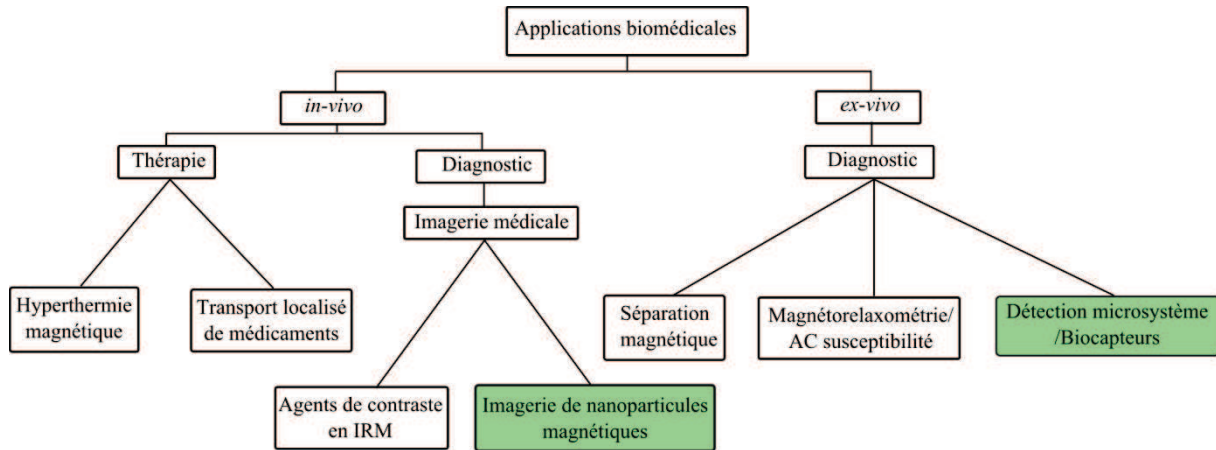


Figure 1. 4: Résumé des applications des nanoparticules magnétiques dans les domaines du biomédical ou en biotechnologie. Les cases avec fond vert correspondent aux applications étudiées dans cette thèse.

Pour la partie imagerie utilisant les nanoparticules magnétiques, un principe très différent des techniques actuelles a été investigué (cf. Chapitre 3). Dans la partie qui suit, les applications les plus importantes et significatives faisant appel aux nanoparticules magnétiques sont détaillées. Le cheminement de la description de ces applications suit le diagramme de la figure 1. 4.

### 3.1 Les applications *in-vivo*

#### 3.1.1 L'hyperthermie magnétique pour le traitement de cancers

Une application très prometteuse des nanoparticules magnétiques dans le domaine du biomédical est l'hyperthermie magnétique [36, 37].

Le principe est de cibler les cellules cancéreuses avec des nanoparticules magnétiques fonctionnalisées. Une fois les nanoparticules attachées aux cellules cancéreuses via des ligands, l'application d'un champ magnétique alternatif externe à haute fréquence permet d'engendrer une élévation très localisée de la température (par un échauffement des nanoparticules en précession, en réponse à la rapide variation du champ magnétique). Cette élévation de température permet de détruire ou d'endommager uniquement les cellules cibles ou tumorales. Ce principe est représenté sur la figure 1. 5.

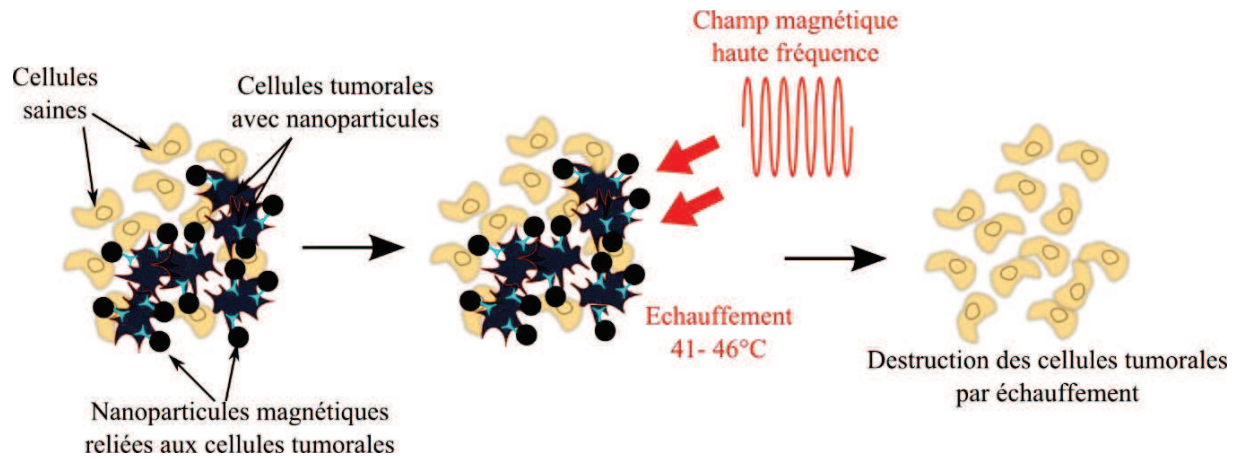


Figure 1. 5: Principe du traitement de cellules tumorales par hyperthermie magnétique.

Les premières investigations expérimentales de ce principe date de 1957 lorsque Gilchrist *et al.* [38] ont mené des expérimentations sur l'échauffement de divers échantillons de tissus à l'aide de nanoparticules d'oxyde de fer  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  dont le diamètre était de 20-100 nm et soumises à un champ magnétique extérieur de haute fréquence (1 MHz).

Sachant que pour la majorité des cellules tumorales, l'oxygène s'y trouve en plus faible quantité et le pH y est plus bas comparativement à des cellules saines, il en résulte une plus grande sensibilité à l'échauffement par rapport aux cellules saines [39]. En effet, si un seuil de température de 42-46°C peut être atteint durant quelques minutes, les cellules cancéreuses sont détruites avant les cellules saines. Par contre, il est important de déterminer la dose et la durée de l'échauffement à appliquer afin de ne pas endommager également des cellules saines. Un certain nombre de travaux ont été menés afin de déterminer les effets thérapeutiques de l'hyperthermie magnétique en réalisant des expérimentations sur des cultures de cellules cancéreuses [40] ou directement *in-vivo* chez des animaux. Par exemple, les travaux menés par Fumiko Matsuoka *et al.* [41] sur des hamsters s'avèrent plus qu'encourageants. En effet, par l'utilisation *in-vivo* de nanoparticules magnétiques de type SPIONs spécifiquement fonctionnalisées pour cibler un type de tumeur maligne, il a été démontré l'efficacité thérapeutique de l'hyperthermie magnétique. Deux groupes de hamster souffrant d'une tumeur maligne ont été utilisés. Le groupe auquel a été injecté des SPIONs, après avoir été exposé à un champ magnétique externe durant 10 mn, trois fois en 24 h en atteignant une température localisée de 42°C, a montré une rémission totale de la tumeur en seulement 12 jours. Le groupe n'ayant pas été traité par hyperthermie n'a montré aucune rémission. Le tableau 1.5 ci-après résume le résultat de travaux similaires menés sur des souris, rats, hamsters et lapins [42].

Tableau 1. 5 : Résultats expérimentaux in-vivo de traitements par hyperthermie magnétique sur différents types d'animaux.

Animal	Température et temps d'exposition	Régression de la tumeur	Références
Souris	46°C, 30 mn	90 %	[43]
Souris	45°C, 30 mn	100 %	[44]
Rat	43-44°C, 30 mn	80 %	[45]
Rat	50°C, 5 mn-10 mn	90 %	[46]
Hamster	42°C, 30 mn	100 %	[41]
Lapin	43°C, 30 mn	100 %	[47]

Le tableau 1. 5 montre que dans la plupart des cas de traitement par hyperthermie magnétique, une rémission des tumeurs est observée. Sachant que l'opération d'excitation est réalisée trois fois en 24 h avec la même durée de 30 mn. Même si les résultats sont encourageants sur les animaux, une application sur l'homme reste encore en phase d'évaluation. Des études prometteuses sont menées afin de déterminer la possible amélioration des techniques actuellement existantes en les associant avec l'hyperthermie magnétique. Par exemple, la conjonction de l'hyperthermie magnétique avec une chimiothérapie [48] et une radiothérapie [49] a démontré une amélioration significative du traitement.

### 3.1.2 Le transport localisé de médicaments

Une autre application très prometteuse est la délivrance localisée de médicaments. En effet, les nanoparticules magnétiques peuvent être utilisées comme vecteur ou moyen de transport de médicaments vers des sites spécifiques par l'utilisation d'un champ magnétique externe. Grâce à leur grand ratio surface/volume, elles peuvent porter des composants pharmaceutiques vers des organes ou des cellules puis les libérer une fois la cible atteinte comme représentée schématiquement sur la *figure 1. 6*.

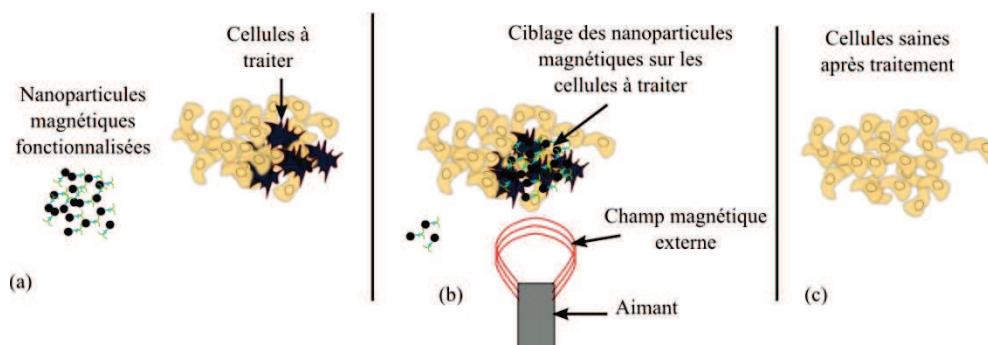


Figure 1. 6 : Schéma de principe de la délivrance de médicaments en utilisant les nanoparticules magnétiques.

Ici, cf. *figure 1.6*, les nanoparticules magnétiques sont fonctionnalisées avec un médicament ou un principe actif (en vert dans la figure). A l'aide d'un gradient de champ magnétique externe, elles sont dirigées vers la cible *figure 1.6 (b)*. Sous l'effet du médicament très fortement concentré, une guérison localisée est obtenue.

Pour cette application, la taille, la charge et la surface chimique des nanoparticules magnétiques sont particulièrement importantes et affectent le temps de circulation dans le sang ainsi que la biodisponibilité de la particule dans le corps [50]. L'avantage de ces nanoparticules, surtout lorsque leur taille se situe entre 10 nm et 100 nm, est leur capacité à pénétrer dans de très petits capillaires des tissus ou d'organes. Cette meilleure distribution dans les tissus leur confère une plus grande efficacité [51]. Les doses de médicaments à administrer peuvent alors être réduites, diminuant en conséquence les effets indésirables associés. Des travaux ont été menés en utilisant ce principe pour le traitement de tumeurs cancéreuses.

Par exemple, l'utilisation de médicaments cytotoxiques (tels que le doxorubicine utilisé en chimiothérapie) portés par les nanoparticules peut cibler des cellules tumorales implantées dans des rats [52]. Les résultats s'avèrent encourageants, car ces travaux ont montré une totale rémission de la tumeur sur les rats de référence pour lesquels la délivrance du principe actif a été réalisée en utilisant ce ciblage. Alors qu'aucune rémission n'a été observée en comparaison avec le groupe de rats qui n'a pas bénéficié de cette méthode et pour lequel une dose du principe actif dix fois supérieure avait été administrée, mais sans ciblage à l'aide de nanoparticules magnétiques. D'autres travaux ont également été réalisés avec succès en utilisant le même principe actif avec les nanoparticules magnétiques comme support sur des cochons [53, 54], des lapins [55] et des rats [56, 57, 58, 59].

### 3.1.3 Agent de contraste en imagerie médicale par résonance magnétique IRM

L'IRM est une technique majeure de diagnostic non invasive basée sur le principe de la RMN (Résonance Magnétique Nucléaire) pour le diagnostic des tumeurs, d'inflammations ou de lésions dans le corps humain. La RMN utilise la propriété de certains noyaux atomiques (possédant un spin nucléaire) qui, lorsqu'ils sont soumis à un champ radiofréquence, peuvent absorber cette énergie puis la relâcher lors de la relaxation. Cette relaxation correspond au temps de retour à l'équilibre de l'aimantation tissulaire et se produit suivant deux mécanismes différents et décrits par deux temps de relaxation,  $T_1$  et  $T_2$  [60].

La relaxation dite longitudinale ou relaxation  $T_1$ , correspond au temps de retour à l'état d'équilibre  $M_0$  de la composante longitudinale  $M_z$  de l'aimantation. Elle s'exprime par :

$$M_z(t) = M_0 \left(1 - e^{-t/T_1}\right). \quad (2)$$

Plus précisément, le temps  $T_1$  correspond au temps nécessaire à l'aimantation longitudinale pour retourner à 63 % de sa valeur initiale (par projection) et dépend de la mobilité des atomes. Ce mécanisme est représenté sur la *figure 1.7* ci-après.

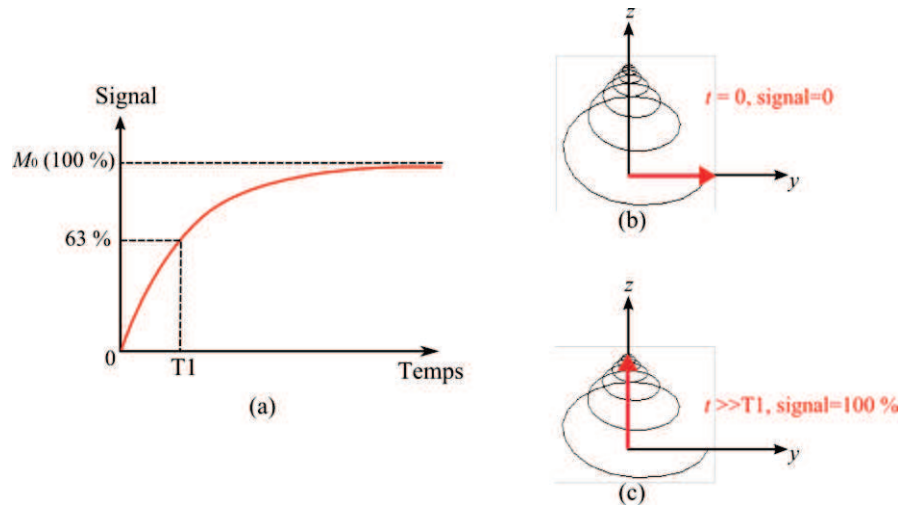


Figure 1. 7 : Relaxation longitudinale  $T_1$  : (a) allure de la relaxation longitudinale avec retour à l'équilibre de la composante  $M_z$ , (b) schéma symbolisant l'état du moment magnétique à  $t = 0$ , (c) schéma symbolisant le retour à l'équilibre du moment magnétique. La spirale représente la trajectoire du moment magnétique.

La *figure 1.7(a)* montre l'allure du signal de relaxation  $T_1$  et la *figure 1.7(b)* et (c) symbolise, respectivement, l'état du moment magnétique à  $t=0$  et à  $t \gg T_1$  (retour à l'équilibre). La relaxation dite transversale, concernant le retour à 0 de la composante transversale  $M_{xy}$ . Cette chute de l'aimantation transversale suit une courbe exponentielle décroissante caractérisée par le temps  $T_2$  tel que :

$$M_{xy}(t) = M_0 e^{-t/T_2}. \quad (3)$$

Le temps  $T_2$  correspond au temps mis par l'aimantation transversale pour revenir à 37 % de sa valeur initiale. Ce temps de relaxation  $T_2$  est toujours inférieur au temps de relaxation  $T_1$ . Il dépend lui aussi de la mobilité des atomes. Ce mécanisme est représenté sur la *figure 1.8*.

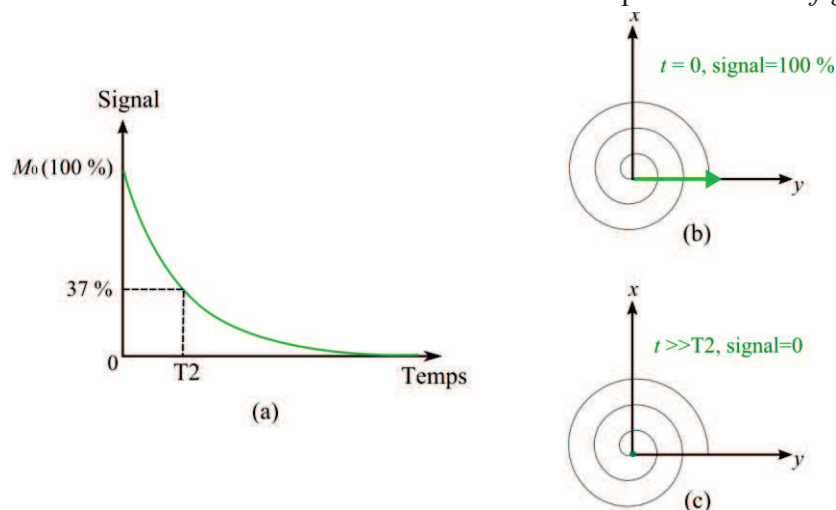


Figure 1. 8 : Relaxation transversale  $T_2$  : (a) allure de la relaxation transversale avec retour à zéro de la composante transversale, (b) schéma symbolisant l'état du moment magnétique à  $t = 0$ , (c) schéma symbolisant le retour à l'équilibre du moment magnétique. La spirale représente la trajectoire du moment magnétique.

Grâce au temps de relaxation (longitudinal ou transversal), il est possible de remonter à l'image de la composition des tissus (en fonction de l'environnement des atomes). Pour cette technique d'imagerie, des agents de contrastes sont utilisés. Ces agents de contrastes peuvent être groupés en deux classes, des agents  $T_1$  ou  $T_2$ , en fonction des modifications des temps de relaxation apportées sur les protons et leur environnement. Les agents  $T_1$  facilitent la relaxation longitudinale, ils sont dits positifs. Dans ce cas, ils engendrent une diminution du temps de relaxation. Les agents  $T_2$  agissent sur la relaxation transversale en augmentent le temps de relaxation, ils sont dits négatifs [61, 62, 63]. Ainsi, ce n'est pas l'agent lui-même qui est détecté, mais l'effet qu'il a produit sur les protons l'avoisinant. Les propriétés magnétiques des nanoparticules magnétiques permettent de les utiliser comme agents de contraste en IRM [64, 65, 66, 67]. Le plus souvent, des USPIOs (Ultrasmall Superparamagnetic Particles Iron Oxide) et des MPIOs (Micron-sized Particles Iron Oxide) sont utilisées, selon l'application ou le type de dépistage recherché. Une fois injectées, elles vont se distribuer dans l'organisme et provoquer un contraste en IRM dans les zones où elles sont localisées. Les nanoparticules magnétiques présentent l'avantage d'être biodégradables et biocompatibles (et donc moins toxiques) [68]. Un autre avantage des nanoparticules magnétiques par rapport à d'autres agents de contrastes est qu'elles restent plus longtemps dans les tissus ou organismes, ce qui minimise les doses à administrer aux patients. Les effets indésirables sont donc réduits.

### 3.1.4 L'imagerie en utilisant des nanoparticules magnétiques, la MPI (Magnetic Particles Imaging)

Le principe de la MPI est basé sur la saturation des nanoparticules magnétiques, autrement dit, sur la partie non linéaire de leur courbe de magnétisation [69, 70]. Lorsqu'un champ magnétique alternatif d'excitation (AC) est appliqué, la réponse des nanoparticules magnétiques à ce champ magnétique d'excitation d'une fréquence  $f_0$  se traduit par l'apparition d'harmoniques  $3f_0$ ,  $5f_0$ ,  $7f_0$ , etc. Ces harmoniques peuvent être détectées avec un capteur de champ (une bobine de capture en général) et un filtrage spécifique. Si, désormais, un champ magnétique extérieur statique (DC) est superposé au champ magnétique alternatif, et s'il est assez fort pour saturer les nanoparticules, les composantes aux harmoniques sont alors supprimées. Tout le principe de la MPI repose donc sur la suppression ou non de ces signaux aux harmoniques. Ce principe est décrit sur la *figure 1. 9*.

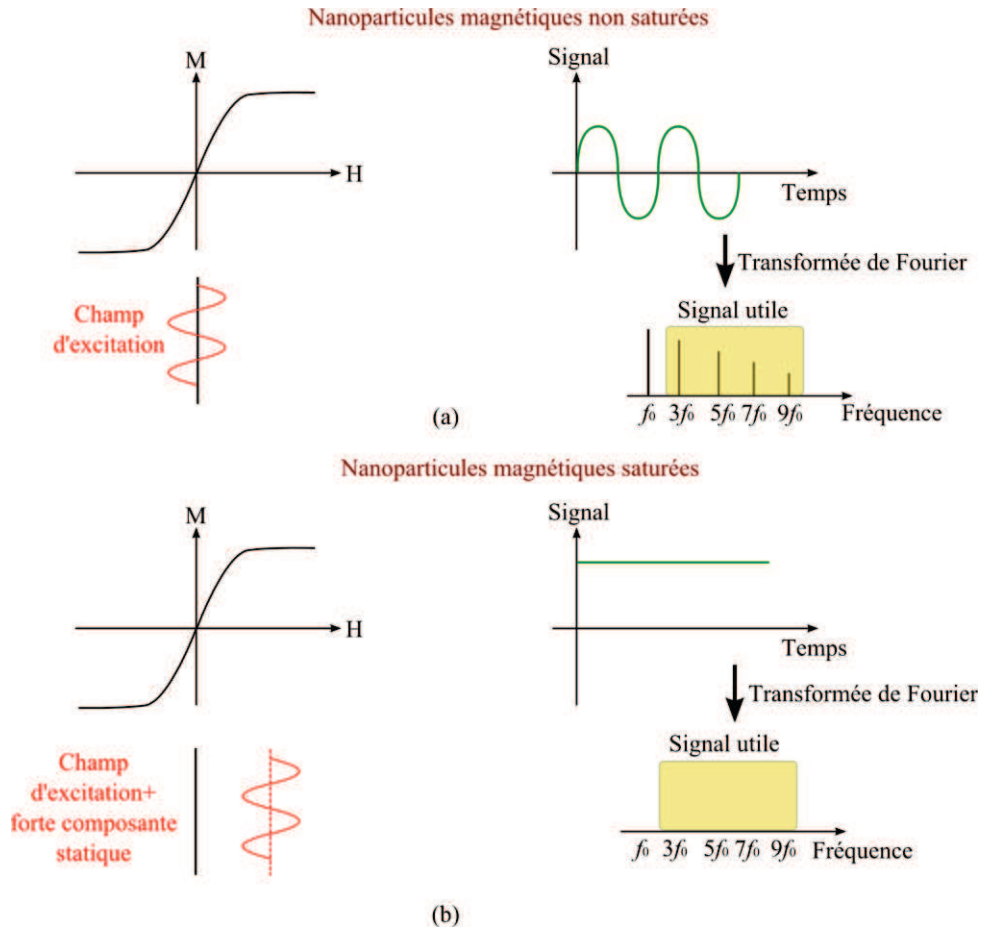


Figure 1. 9 : Réponse de nanoparticules magnétiques à un champ d'excitation extérieur (a) lorsqu'elles ne sont pas saturées par un champ DC superposé, (b) lorsqu'elles sont saturées par un champ magnétique DC suffisamment fort et superposé au champ magnétique d'excitation.

Dans ce principe, les nanoparticules magnétiques sont toujours maintenues en état de saturation avec des aimants de très forte puissance (de l'ordre du Tesla). Afin de détecter les composantes aux harmoniques générées par les nanoparticules magnétiques et ainsi créer une image en fonction de leur répartition, il faut les désaturer localement. Afin d'y parvenir, les aimants utilisés pour les saturer sont montés en opposition afin de créer un fort gradient de champ. Cette méthode permet de créer à la jonction de leurs lignes de champs de sens opposés un point central (volume) de champ quasi nul, appelé FFP (Field Free Point), tel que représenté sur la *figure 1. 10*. Les nanoparticules magnétiques se trouvant à l'emplacement de ce champ nul ne seront plus en état de saturation et dans ce cas leurs harmoniques seront détectées. L'encodage de l'image correspondant à la répartition spatiale des nanoparticules magnétiques est donc réalisé grâce à la suppression ou non des harmoniques en fonction de la position du point FFP. Un balayage ou déplacement de ce point de champ nul sur toute la surface est réalisé grâce à des bobines de pilotage (sur un, deux ou trois axes en fonction du type d'image réalisée, 1D, 2D ou 3D). Ces bobines appliquent un champ magnétique statique (DC) de compensation plus ou moins fort en fonction du déplacement sur l'axe. Ici seules les nanoparticules magnétiques se situant à la position du FFP vont répondre au signal alternatif

par la génération de signaux aux harmoniques et tout autre matériau non magnétique ne produira bien sûr aucun signal.

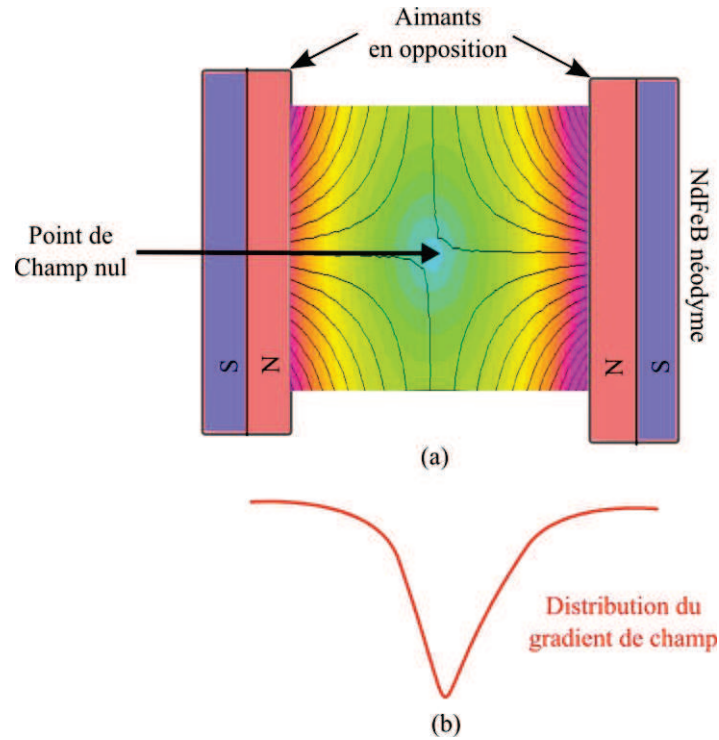


Figure 1. 10 : (a) Principe de la création du point à champ nul, Field Free Point (FFP) (b) distribution du gradient de champ sur l'axe horizontal.

La figure 1. 10 (b) montre qu'un fort gradient de champ est appliqué pour la création de ce FFP. En effet, il est important d'obtenir une forte variation de champ lors d'un déplacement élémentaire  $dx$  par rapport à la position du champ nul. Ceci a une conséquence directe sur un paramètre non négligeable et toutefois très important, la résolution spatiale de l'image,  $s$ . Elle dépend du Gradient de champ  $G$  [T/m] mais également du diamètre  $d$  [m] et de l'aimantation de saturation  $M_{sat}$  [A/m] des nanoparticules magnétiques, de la constante de Boltzmann  $k_B$  et de la température  $T$  [K] selon la relation suivante [71] :

$$s = \frac{24 k_B T}{\mu_0 \pi \cdot M_{sat} \cdot d^3 \cdot G} \quad (4)$$

L'équation 4 montre que la résolution spatiale pour ce type de système d'imagerie est inversement proportionnelle au diamètre des nanoparticules magnétiques et au gradient de champ. La figure 1. 11 extraite des travaux de P. W. Goodwill et E. U. Saritas [71] résume la dépendance de la résolution spatiale,  $s$ , en fonction des paramètres discutés.



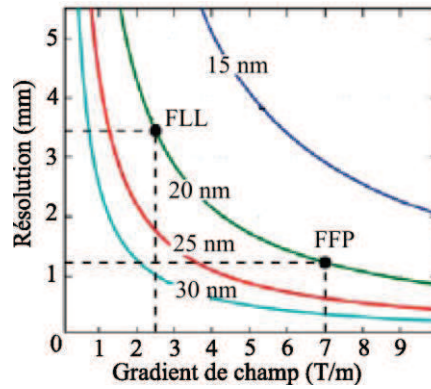


Figure 1. 11 : Résolution spatiale en fonction de la taille des nanoparticules magnétiques et du gradient de champ dans les systèmes MPI.

La figure trace l'évolution de la résolution spatiale en fonction de la taille des nanoparticules magnétiques et du gradient de champ. Un point FFL est représenté sur la courbe. Il s'agit d'une variante de la MPI. Cette variante consiste à créer une ligne de champ nul, la Field Free Line (FFL), plutôt qu'un point de champ nul. Cette configuration permet d'augmenter la vitesse de balayage [72]. Les gradients de champ appliqués sont plus conséquents pour ce genre de dispositif comme le montre la *figure 1. 11*. En effet, pour atteindre une résolution spatiale d'environ 1 mm, un gradient de champ de 7 T/m est appliqué pour un diamètre de nanoparticule de 20 nm. Par conséquent, les dispositifs MPI sont en général assez volumineux et demandent un apport de puissance non négligeable ! C'est l'une des raisons pour lesquelles une autre technique d'imagerie utilisant les nanoparticules magnétiques a été investiguée au cours de cette thèse (*cf.* chapitre 3).

Par la suite, deux tableaux sont présentés. Le tableau 1. 6 présente un état de l'art de différents scanners MPI existants au regard de leur mode de fonctionnement en FFP ou FFL (en général uniquement FFP), du type d'image réalisée (1D, 2D ou 3D), de la taille maximale de l'échantillon et du type d'expérimentations menées. Au vu du nombre important des travaux menés sur la MPI, le tableau 1. 6 ci-après extrait de [75] résume l'état de l'art des différents scanners utilisant cette technique d'imagerie magnétique.

Le tableau 1. 7 présente une comparaison des différentes techniques d'imagerie médicale existantes afin de comparer les avantages et inconvénients de chacune de ces techniques [73] par rapport à la technique MPI. Grâce à ce tableau, il est facile de constater la raison pour laquelle de plus en plus de travaux sont menés sur la MPI car d'une part la résolution spatiale est du même ordre de grandeur que la majorité des techniques utilisées, et d'autre part, il s'agit d'une technique moins invasive et moins toxique que les techniques existantes. Cependant, avec la technique MPI, un contraste des tissus ne peut être obtenu comme en IRM. De plus, le champ d'observation (Field of View, FOV) est beaucoup plus restreint. Une combinaison entre l'IRM et la MPI a été réalisée par J. Weizenecker *et al.* [74] en superposant des images IRM de tranche d'une souris sacrifiée, à des images MPI en 3D sur une souris vivante en y injectant des nanoparticules magnétiques. Le champ d'observation 3D était de 20,4 x 12 x 16,8 mm<sup>3</sup> avec une résolution spatiale de 1,5 mm.

Tableau 1. 6: Etat de l'art des scanners MPI existants avec leurs principales caractéristiques [75].

Institution/Nom du Scanner	FFP/ FFL	1D/ 2D/ 3D	Gradient de champ	Taille maximale de l'échantillon	Etat de l'art/références
Philips/Fast MPI Demonstrator	FFP	3D	5,5 T m <sup>-1</sup>	32 mm	Présentation du scanner et expérience fantôme [69, 76], cœur d'une souris <i>in-vivo</i> [74], circulation sanguine cérébrale d'une souris <i>in-vivo</i> [77].
Philips/Fast MPI Demonstrator with enlarged FOV	FFP	3D	2,5 T m <sup>-1</sup>	120 mm	Présentation du scanner [78], expérience fantôme et cœur/foie d'un rat <i>in-vivo</i> [79, 80, 81].
TU Braunschweig/2D MPI	FFP	2D	3,5 T m <sup>-1</sup>	10 x 15 mm <sup>2</sup>	Présentation du scanner et expérience fantôme [82, 83]
TU Braunschweig/3D MPI	FFP	3D	6,5 T m <sup>-1</sup>	30 mm	Présentation du scanner et expérience 2D sur fantôme [84, 85].
U.Würzburg/Traveling Wave MPI	FFP	3D	3,5 T m <sup>-1</sup>	29 mm	Présentation du scanner et expérience 2D sur fantôme [86, 87, 88].
UC Berkeley/Narrow band MPI	FFP	3D	4,5 T m <sup>-1</sup>	38 mm	Présentation du scanner et expérience fantôme et sur tissu [89].
UC Berkeley/Narrow band MPI with stronger gradient	FFP	3D	6,5 T m <sup>-1</sup>	40 mm	Présentation du scanner, expérience fantôme et sur intestin d'une souris en <i>in-vitro</i> [90, 91].
UC Berkeley/3D x-space MPI	FFP	3D	6 T m <sup>-1</sup>	40 mm	Présentation du scanner et expérience fantôme [92, 93, 94]
UC Berkeley/3D x-space MPI (mouse/rat)	FFP	3D	7 T m <sup>-1</sup>	57 à 70 mm	Présentation du scanner [95].
UC Berkeley/Projection (reconstruction) x-space MPI	FFL	2D / 3D	2,4 T m <sup>-1</sup>	40 mm	Présentation du scanner de projection, expérience 2D sur fantôme et souris post mortem [96], expérience 3D sur fantôme et souris post mortem [97, 98].
U Lübeck/FFL	FFL	2D	1,5 T m <sup>-1</sup>	30 mm	Scanner en construction [99, 100].
U.Lübeck/Single-sided MPI 1D	FFP	1D	1,3 T m <sup>-1</sup>	-	Présentation du scanner et expérience fantôme [101, 102, 103, 104].
U.Lübeck/Single-sided MPI multidimensional	FFP	2D	-	-	Scanner en construction [105, 106].

Chapitre 1 : Les nanoparticules magnétiques, leur détection et applications

Tableau 1. 7: Comparaison des différentes techniques d'imagerie médicale existantes et leurs caractéristiques.

Type d'imagerie	Excitation	Résolution spatiale	Résolution temporelle	Sensibilité démontrée	Quantité de l'agent de contraste	Taille maximale de l'emplacement de l'échantillon	Remarques
Tomographie par émission de positons (PET)	Haute énergie Rayons $\gamma$	1-2 mm	De qq. secondes à qq. minutes	$10^{-11}$ - $10^{-12}$ mol/l	Nanogrammes	Corps humain	- Quantitative - Sensible - Besoin de cyclotron dû à la courte demi-vie des isotopes radioactifs utilisés.
Tomographie par émission à photon unique (SPECT)	Basse énergie Rayons $\gamma$	1-2 mm	Minutes	$10^{-10}$ - $10^{-11}$ mol/l	Nanogrammes	Corps humain	- Disponibilité des sondes
Tomodensitométrie	Rayons X	0,05-0,2 mm	Minutes		Pas appliqué	Corps humain	- Efficace pour les os ou tumeur mais pas pour les tissus mous
Imagerie par résonance magnétique (IRM)	Ondes radio	0,025-0,1 mm	De qq. minutes à qq. heures	$10^{-3}$ - $10^{-5}$ mol/l	Du microgramme au milligramme	Corps humain	- Haute résolution - Imagerie morphologique et fonctionnelle - Lente - Basse sensibilité
Magnetic Particle Imaging (MPI)	Magnétique	0,5-1 mm	De qq. secondes à qq. minutes	$10^{-11}$ - $10^{-12}$ mol/l	Nanogrammes	120 mm	- Quantitative - Bonne sensibilité - Rapide - Bonne résolution - Pas de contraste des tissus
<b>Système d'imagerie étudié durant cette thèse</b>	Magnétique	< 0,8 mm	Heures	$10^{-4}$ - $10^{-5}$ mol/l	Microgrammes	45 mm	- Quantitative - Simplicité de mise en œuvre et peu volumineux - Bonne résolution - Pas de contraste des tissus

Le tableau 1. 6 démontre que des progrès considérables ont été réalisés ces dernières années avec cette technique. Ils conduisent aujourd'hui à des images entièrement en 3D avec injection de nanoparticules magnétiques en *in-vivo*, sur des souris vivantes. Même si cette technique s'avère très prometteuse pour des applications localisées, le développement d'une imagerie à plus grande échelle (le corps humain, par exemple), demandera encore plusieurs années de travaux avant de rivaliser avec les techniques classiques d'imagerie médicale.

### 3.2 Les applications *ex-vivo*

#### 3.2.1 Méthode de la séparation magnétique

Elle consiste en la séparation d'entités biologiques spécifiques de leur milieu ou environnement de sorte à les concentrer localement afin de réaliser des analyses ou de les caractériser. En utilisant les nanoparticules magnétiques comme marqueurs, cette méthode s'avère simple à réaliser, car les nanoparticules magnétiques sont facilement contrôlables par un champ magnétique extérieur, il suffit de les lier à l'entité biologique ciblée et les déplacer avec un gradient de champ magnétique extérieur [32, 107, 108], puis d'éliminer les molécules non désirées par rinçage tel que représenté sur la *figure 1. 12*.

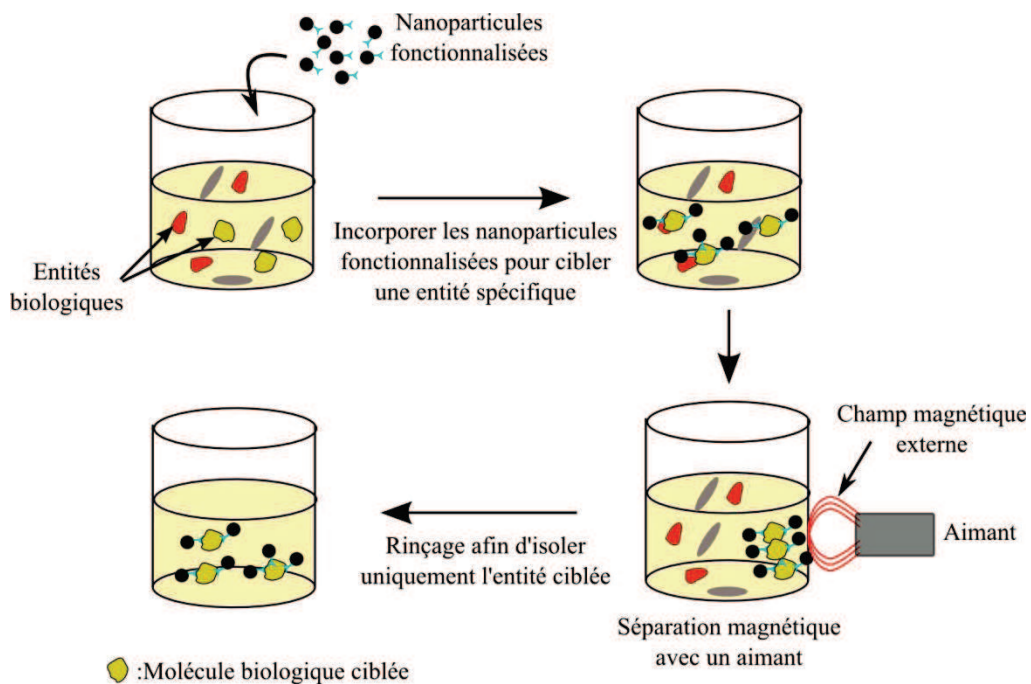


Figure 1. 12 : Schéma de principe de la séparation magnétique.

La première étape de la *figure 1. 12*, consiste à injecter les nanoparticules magnétiques ou des billes fonctionnalisées dans la solution contenant la molécule biologique recherchée. Puis, une fois les nanoparticules magnétiques liées à l'entité désirée, il suffit de les agglomérer localement avec un gradient de champ pour les séparer du reste de la solution. Par sa simplicité, cette technique peut également trouver une application en biotechnologie telle que

la bioremédiation. Elle consiste à utiliser des organismes vivants reliés aux nanoparticules magnétiques afin de dépolluer un environnement ou milieu. En effet, certains organismes comme des bactéries peuvent absorber des métaux lourds, le principe est de lier ces organismes aux nanoparticules magnétiques puis, comme pour la séparation magnétique, les déplacer par le biais d'un gradient de champ. Les métaux lourds absorbés par la bactérie sont par conséquent déplacés, purifiant ainsi le milieu [22, 109].

Pour plus d'information ou de détails sur la séparation magnétique l'article de Borlido et Azevero fournit une très bonne description bibliographique sur le sujet [110].

### 3.2.2 La magnéto-relaxométrie et susceptibilité AC

#### 3.2.2.1 La magnéto-relaxométrie

Le principe de la magnéto-relaxométrie est d'appliquer un champ magnétique externe afin d'aimanter les nanoparticules magnétiques, puis de couper brutalement le champ magnétique appliqué et de mesurer instantanément la relaxation magnétique des nanoparticules. Cette mesure peut être réalisée avec une multitude de capteurs magnétiques tels qu'un fluxgate [111], [112], un capteur à magnétorésistance géante GMR [113] ou un capteur à magnéto-impédance géante, MIG [114]. La relaxation se produit avec une certaine durée et peut résulter de deux mécanismes distincts : Brownien ou Néel. La relaxation Brownienne est due au mouvement des particules, et la relaxation Néel est due à la rotation du moment magnétique interne des particules. Ces deux relaxations sont plus ou moins prédominantes l'une ou l'autre en fonction de l'état des nanoparticules magnétiques (mobile ou immobile), du diamètre des nanoparticules magnétiques, et du milieu dans lequel elles se trouvent. De cette façon, il est possible de déterminer si elles sont liées ou non à une entité biologique ciblée par exemple. Les courbes de la *figure 1. 13* présentent les réponses observées.

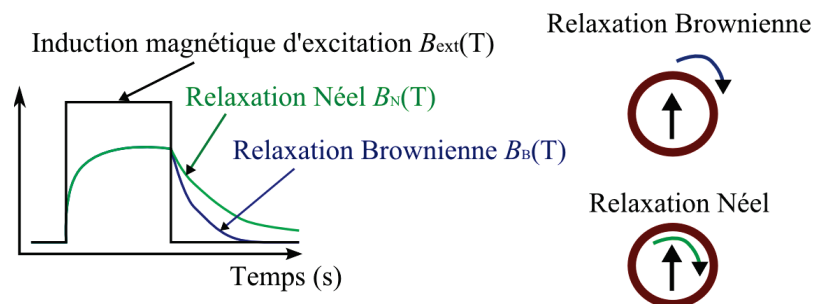


Figure 1. 13 : Présentation des réponses observées en magnéto-relaxométrie.

La constante de temps de la relaxation Brownienne, qui dépend du milieu dans lequel les nanoparticules magnétiques se trouvent, et la constante de temps de la relaxation de Néel, qui dépend du moment magnétique interne, sont données par :

$$\tau_B = \frac{3V_h \cdot \eta}{k_B \cdot T} \quad (5)$$

$$\tau_N = \tau_0 \text{Exp} \left( \frac{K \cdot V}{k_B \cdot T} \right). \quad (6)$$

où  $\eta$  est la viscosité dynamique du milieu,  $V_h$  le volume hydrodynamique de la nanoparticule,  $k_B$  la constante de Boltzmann,  $T$  la température absolue,  $K$  la constante d'anisotropie,  $V$  le volume du cœur de la nanoparticule et  $\tau_0$  une constante égale à  $10^{-9}$ . Lorsque les deux processus de relaxation sont présents, le temps de relaxation effectif est calculé par la relation :

$$\tau_{eff} = \frac{\tau_N \tau_B}{\tau_N + \tau_B}. \quad (7)$$

Ce temps effectif est plus ou moins dominé par la relaxation de Brown ou Néel en fonction du milieu, du diamètre et de ce qu'on appelle le rayon hydrodynamique de la nanoparticule. En effet, comme la relaxation Brownienne dépend du milieu dans lequel se trouve la nanoparticule magnétique, si elle est reliée à une entité spécifique, le diamètre ou le rayon hydrodynamique de la nanoparticule va augmenter comme le temps de relaxation.

Pour mieux comprendre, la *figure 1. 14* trace la dépendance des temps de relaxation Brownien, de Néel et effectif en fonction du diamètre du cœur de la particule (et non le diamètre hydrodynamique).

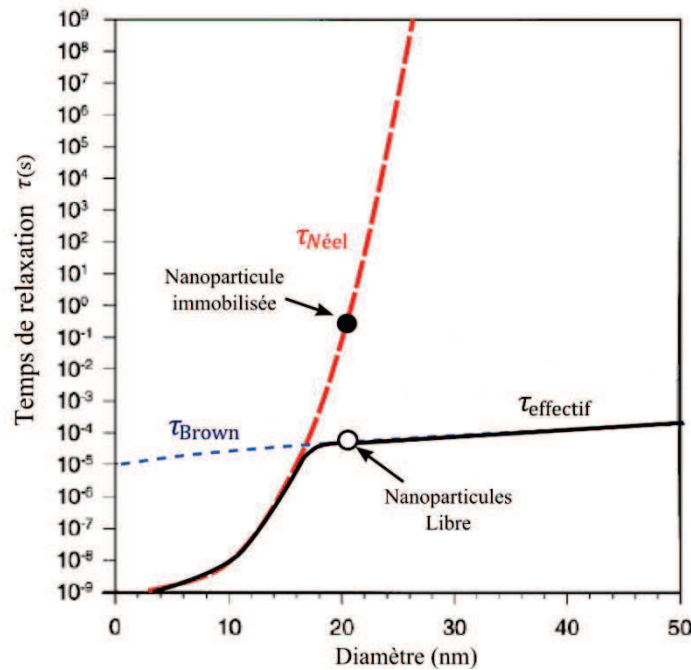


Figure 1. 14 : Dépendance du temps de relaxation Brownien, de Néel et effectif en fonction du diamètre de la particule. La constante d'anisotropie est de  $K= 20 \text{ kJ/m}^3$  et la température  $T= 300 \text{ K}$  [115].

Cette *figure 1. 14* montre que la relaxation de Néel dépend fortement de la taille des nanoparticules magnétiques contrairement à la relaxation de Brown. Le temps de relaxation de Brown est plus court que celui de Néel, par conséquent, durant l'observation, comme le temps de relaxation de Néel est lent, il ne sera pas réellement observable, le temps de

relaxation de Brown est dominant. En d'autres termes, pour des particules libres, le temps de relaxation de Néel n'intervient pas dans le temps effectif. Par contre, si la particule est bloquée ou fixée, le temps effectif est dominé par la relaxation de Néel comme le montre la *figure 1. 14*. C'est là tout l'intérêt de la magnéto-relaxométrie, car entre ces deux extrêmes (particule complètement libre et particule immobilisée ou figée), une réponse spécifique directement reliée à la liaison de la particule va être mesurée. Il est alors possible de déterminer précisément si la nanoparticule magnétique est liée ou pas à une molécule biologique ciblée.

Pour cette raison, la magnéto-relaxométrie trouve des applications en immunodosage. Soit la détection ou le dosage d'une molécule biologique particulière. Cette méthode peut également permettre de déterminer si cette molécule est bien reliée à son anticorps (interaction anticorps-antigène) marqué dans ce cas par des nanoparticules magnétiques. Il s'agit alors d'une nouvelle génération de biocapteurs (combinaison du marquage avec nanoparticules magnétiques et les capteurs magnétiques utilisés). Une multitude de travaux ont été menés en utilisant la méthode de la magnéto-relaxométrie, par exemple, afin de déterminer la liaison entre la protéine Avidine avec l'enzyme Biotine [116, 117] avec un magnétomètre SQUID, de la protéine Streptavidine avec Biotine [112] avec un fluxgate ou de composés pharmaceutiques [118] en utilisant également un fluxgate.

### 3.2.2.2 Susceptibilité AC

La susceptibilité AC est le pendant fréquentiel la magnéto-relaxométrie. En appliquant un champ magnétique alternatif, la réponse magnétique des nanoparticules magnétique suit les variations de ce champ externe. Si la taille des nanoparticules augmente ou alors si elles sont liées à une entité biologique, elles auront plus de mal à suivre en dynamique le champ magnétique externe. Cet effet se traduit par un déphasage de la réponse magnétique.

La *figure 1. 15* montre le principe de la susceptibilité AC avec en trait plein rouge l'induction ou champ magnétique d'excitation, en trait pointillé vert la réponse magnétique d'une nanoparticule libre et pour le tiret bleu la réponse magnétique de cette même particule, mais reliée à une molécule biologique.

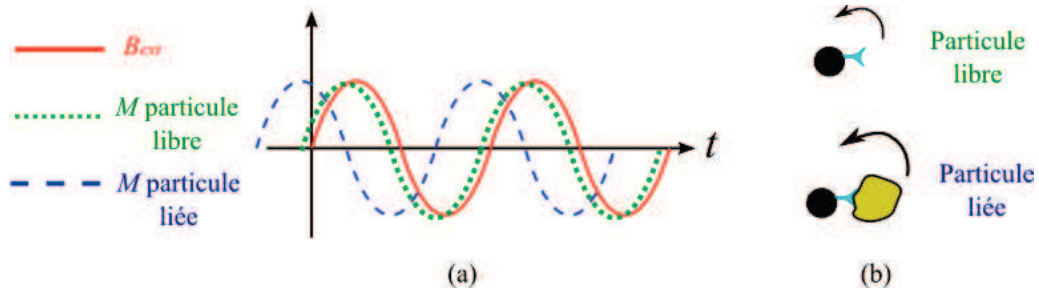


Figure 1. 15 : Principe de la susceptibilité AC : (a) en trait plein rouge l'induction ou champ magnétique d'excitation, en pointillés verts la réponse magnétique d'une nanoparticule libre et en tirets bleus la réponse magnétique de cette même particule, mais reliée à une molécule biologique (b) schéma d'une nanoparticule libre et d'une nanoparticule liée.

Ce principe de mesure s'accompagne souvent de mesure en magnéto-relaxométrie, il s'agit effectivement d'un principe analogue, qui utilise une mesure fréquentielle plutôt qu'une mesure temporelle [119, 120, 112, 121]. Le déphasage observé sur la partie imaginaire du signal notée  $M''$  en fonction de la fréquence. Il s'écrit :

$$M'' = \frac{\chi \omega \tau_{eff}}{1 + (\omega \tau_{eff})^2}. \quad (8)$$

où  $\omega$  est la fréquence angulaire et  $\tau_{eff}$  n'est autre que le temps de relaxation effectif défini par l'équation (4). Lorsque  $\omega = \frac{1}{\tau_{eff}}$ , un pic est observé à une position dépendant du temps de relaxation effectif. Imaginons désormais que la nanoparticule magnétique est liée à une molécule biologique, dans ce cas, son rayon hydrodynamique va augmenter et par conséquent le temps de relaxation de Brown va augmenter. La position du pic de résonance  $\omega = \frac{1}{\tau_B}$  est alors inversement proportionnelle au temps de relaxation. L'augmentation du temps de relaxation de Brown, va se traduire par une diminution de la fréquence pour laquelle on observe le pic. En d'autres termes, le pic se décale vers les basses fréquences, tel que schématisé en figure 1. 16.

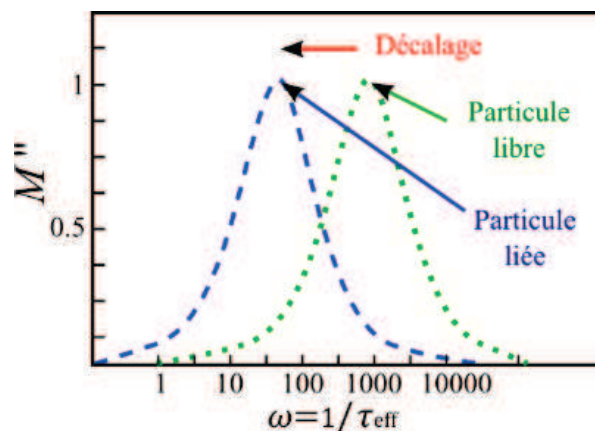


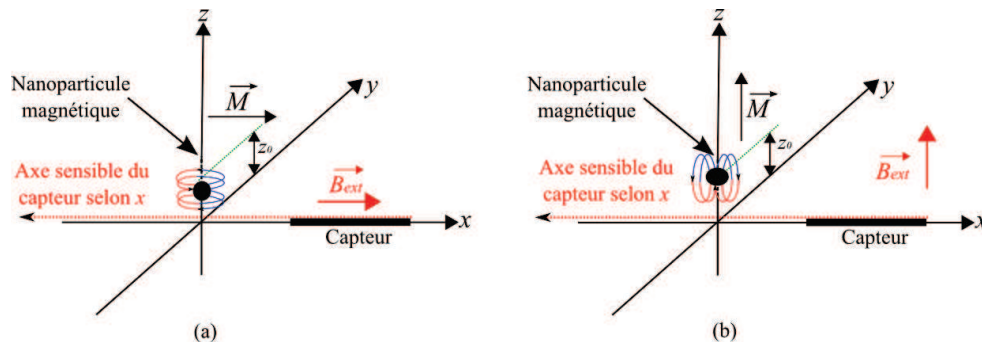
Figure 1. 16 : Variation de la partie imaginaire de la réponse magnétique d'une nanoparticule libre en pointillés verts et d'une nanoparticule liée en tirets bleus, en fonction de la fréquence.



La *figure 1.16* montre les pics de la réponse magnétique d'une nanoparticule libre (pointillés verts) et de la même nanoparticule mais liée (en tirets bleus). Un décalage de la fréquence du pic est observé. Il est directement lié à l'augmentation du temps de relaxation de Brown. Une liaison spécifique est donc observable et détectable tout comme en magnéto-relaxométrie. Par exemple, la même interaction biologique de Biotine et Streptavidine détecté par Heim et Ludwig [112] en utilisant la magnéto-relaxométrie, a également été détectée par Chung et Hoffmann en utilisant la susceptibilité AC avec un capteur SQUID [122]. La mesure de susceptibilité AC est plus simple, car elle est fréquentielle. En effet, avec la magnéto-relaxométrie, il devient difficile d'extraire le temps de relaxation en présence d'un bruit de mesure important et de s'affranchir du bruit à basse fréquence.

### 3.2.3 Détection en microsysteme/biocapteurs

Comme mentionné au paragraphe 2, pour que les nanoparticules magnétiques génèrent un champ ou induction magnétique, un champ magnétique d'excitation  $\vec{H}_{ext}$  ou une induction magnétique d'excitation  $\vec{B}_{ext}$  est nécessaire. Sachant qu'en général un capteur magnétique possède un axe sensible, il existe deux configurations possibles pour la détection de la réponse magnétique en fonction de l'axe du champ d'excitation (ou induction) appliqué aux nanoparticules magnétiques par rapport à l'axe sensible du capteur. La première configuration est parallèle à l'axe sensible du capteur magnétique, la seconde est perpendiculaire comme représentée sur la *figure 1.17*.



*Figure 1.17* : Configuration de l'induction magnétique d'excitation par rapport à l'axe sensible du capteur selon les axes (a) parallèle et (b) perpendiculaire.

La configuration de la *figure 1.17(b)* présente l'avantage d'éviter la saturation du capteur magnétique (si une induction magnétique d'excitation élevée est appliquée, de l'ordre du milliTesla, pour optimiser la réponse magnétique des nanoparticules). Elle autorise alors une plus grande dynamique de mesure. Pour cette raison, la plupart des configurations de mesure se base sur la configuration perpendiculaire [123, 124]. Dans un système à trois dimensions, deux configurations perpendiculaires sont possibles. L'induction magnétique créée en un point donné de l'espace par un moment magnétique est donnée par :

$$\vec{B} = \frac{\mu_0}{4\pi} \text{grad} \left( \frac{\vec{M} \cdot \vec{r}}{r^3} \right). \quad (9)$$

où  $r$  est la distance séparant le capteur magnétique des nanoparticules magnétiques. Par conséquent, l'allure de la réponse magnétique attendue suivant l'axe sensible du capteur (ici selon l'axe  $x$ ) diffère en fonction du sens de l'excitation magnétique tel que représenté sur la figure 1. 18.

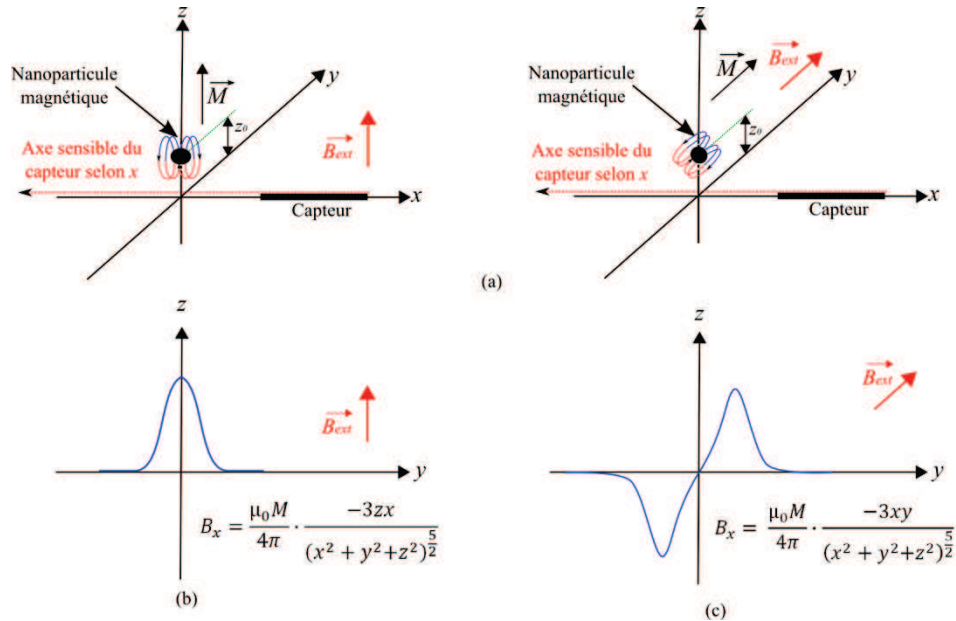


Figure 1. 18 : Présentation (a) des deux configurations possibles d'excitation magnétique sur les axes  $z$  ou  $y$ , perpendiculaires à l'axe sensible du capteur  $x$ , (b) réponse magnétique attendue pour une excitation sur l'axe  $z$  et (c) réponse magnétique attendue pour une excitation sur l'axe  $y$ .

Ces deux configurations perpendiculaires sont trouvées dans la littérature pour la détection de nanoparticules magnétiques, S. Ge, X. Shi pour la configuration de la figure 1. 18(b) [125] et M. Denoual [126] et C. Marquina [127] pour la configuration de la figure 1. 18(c).

Comme discuté brièvement ici et dans la partie précédente 3.2.2, pour la détection de l'induction magnétique générée par les nanoparticules magnétiques, une multitude de capteurs magnétiques ont été utilisés tels que : un capteur à magnétorésistance géante (GMR) [128], un fluxgate [118], un SQUID [125, 129], et un capteur à effet Hall [130]. Selon que les nanoparticules magnétiques sont immobiles ou en mouvement, et en fonction de la miniaturisation du dispositif, certains capteurs sont préférés. En effet, des systèmes miniaturisés sur puce dit *On-Chip* [131] sont de plus en plus courants pour la réalisation de biocapteurs. Ils permettent la détection jusqu'à une bille ou bead de nanoparticule (nanoparticules magnétiques autour d'une bille en polystyrène) ou la détection dans un système microfluidique [132]. Le critère de choix de ces capteurs est leur facilité d'intégration et des capteurs comme les GMR [133], les spin-valves [134], les capteurs à effet Hall miniaturisés [135] ou les capteurs à magnéto-impédance géante (MIG) pour la détection en microfluidique [126, 136, 137, 138, 139] répondent à cette attente.

Le tableau 1. 8 synthétise l'état de l'art concernant la détection dans des microsystèmes et présente les capteurs utilisés et leur sensibilité en termes de nombres de particules détectées [140].

Tableau 1. 8 : Exemple de capteurs utilisés dans des microsystèmes pour la détection de nanoparticules magnétiques ou de billes de nanoparticules.

Type de capteur	Dimension du capteur ( $\mu\text{m}$ )	Taille des particules	Nombre de particules détectées	Reconnaissance de molécule	Références
Spin valve	2 x 6	2 $\mu\text{m}$	1	Oui	[140, 141, 142].
		0.5-1.5 $\mu\text{m}$		Non	[141]
		1 $\mu\text{m}$		Non	[141]
		250 nm	10	Oui	[140, 143, 142]
		100 nm	100	Non	[141]
Spin valve	1 x 2.5 3 x 12	50 nm	1000	Non	[141]
		2.8 $\mu\text{m}$	1	Non	[144]
		11 nm	> 1000	Non	[144]
AMR	5 de diamètre	4.5 $\mu\text{m}$	1	Non	[145]
Hall	2.4 x 2.4	2.8 $\mu\text{m}$	1	Non	[146]
GMR (spirale)	70 de diamètre	2.8 $\mu\text{m}$	200	Oui	[147]
GMR (bande)	5 x 80	2.8 $\mu\text{m}$	1	Oui	[148, 149]
GMR	200 de diamètre	2.8 $\mu\text{m}$	10	Oui	[150]

Le tableau 1. 8 montre que principalement, avec des microsystèmes aussi intégrés, il est possible de détecter jusqu'à une seule bille de nanoparticules magnétiques [145, 148]. Grâce à ces microsystèmes, au seuil de sensibilité atteint et aux méthodes décrites dans toute la partie 3.2, de plus en plus d'applications utilisant toutes ces techniques (séparation magnétique, magnéto-relaxométrie, etc) voient le jour, principalement pour le diagnostic et l'analyse. Le schéma de la *figure 1. 19* ci-dessous montre un exemple concret et complet de ces méthodes. Il s'agit de la détection de cellules tumorales circulantes (CTCs) [151, 152].

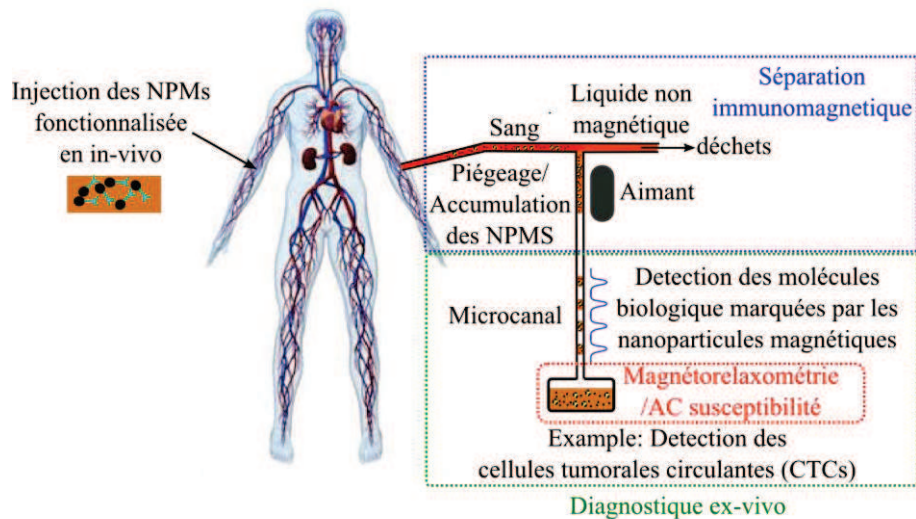


Figure 1. 19 : Exemple d'application des méthodes explicitées. La détection de cellules tumorales circulantes [151, 152].

Lorsqu'une personne est atteinte d'une tumeur, elle sécrète ce qu'on appelle des cellules tumorales circulantes (CTCs). Grâce à la détection de ces CTCs en utilisant des nanoparticules magnétiques [152], il est possible de diagnostiquer les prémices d'un cancer. Même si les méthodes décrites dans cette partie sont réalisées *ex-vivo*, les nanoparticules magnétiques peuvent être injectées *in-vivo* afin de cibler la molécule recherchée, sachant qu'un dosage maximum de 40  $\mu\text{mol/l}$  doit être respecté pour un usage dans le corps humain [153]. Par la suite, avec une prise de sang, la séparation de l'entité recherchée, ici des CTCs, est réalisée avec la séparation magnétique [108] grâce à un aimant, lequel va également être utilisé pour le piégeage et l'accumulation des nanoparticules. En effet, elles sont très diluées dans le sang. Une fois qu'une concentration suffisante pour la détection a été atteinte, le diagnostic est réalisé à l'aide d'une méthode par magnéto-relaxométrie ou susceptibilité AC par exemple.

## 4 Conclusion

Cette synthèse bibliographique permet d'évaluer les avancées dans le cadre d'applications utilisant des nanoparticules magnétiques et de positionner les travaux de recherche présentés dans ce manuscrit. Les travaux de cette thèse se sont orientés vers deux principaux axes impliquant l'utilisation des nanoparticules magnétiques dans le domaine biomédical. La détection de nanoparticules dans des microsystèmes (*cf.* chapitre 2) et l'imagerie magnétique utilisant les nanoparticules magnétiques (*cf.* chapitre 3). Le chapitre 2 concerne les performances de détection dans des microsystèmes microfluidiques, et plus particulièrement, une modélisation conséquente de cette problématique. Des calculs analytiques supportent cette analyse et permettent d'optimiser et de décrire au mieux le seuil de détection. Quant au chapitre 3, il décrit une nouvelle méthode d'imagerie utilisant les nanoparticules magnétiques en comparaison à l'imagerie MPI très étudiée à l'heure actuelle. Pour cette nouvelle mise en œuvre, une modélisation complète du système permet d'une part d'anticiper et de comprendre les résultats expérimentaux et d'autre part d'envisager et de simuler les pistes d'optimisation.

# Chapitre 2 : Modélisation analytique et mesures en 1D

## Sommaire

1	Introduction .....	34
2	Description des systèmes microfluidiques utilisés .....	35
3	Configuration et modélisation du système de détection 1D avec induction magnétique d'excitation selon l'axe $z$ .....	37
3.1	Calculs numériques en conditions expérimentales .....	39
3.1.1	Etude du signal détecté en fonction de la longueur des tronçons ( $y_2 - y_1$ ) .....	40
3.1.2	Etude du signal détecté en fonction du lift-off ( $z_0$ ) .....	41
3.2	Validation du modèle analytique .....	42
3.2.1	Dispositif expérimental .....	42
3.2.2	Description de la chaîne de mesure .....	43
3.2.3	Expérimentations .....	44
4	Configuration et modélisation du système de détection 1D avec induction magnétique d'excitation sur l'axe $y$ .....	46
4.1	Calculs numériques en conditions expérimentales .....	48
4.1.1	Etude du signal détecté en fonction de la longueur des tronçons ( $y_2 - y_1$ ) .....	48
4.1.2	Etude du signal détecté en fonction du lift-off ( $z_0$ ) .....	49
4.2	Validation du modèle .....	50
5	Mesure par combinaison des inductions magnétiques d'excitation .....	51
6	Modélisation de la chaîne de mesure pour le calcul du RSB .....	54
6.1	Expression du RSB .....	55
6.2	Optimisation du RSB .....	56
6.3	Comportement du RSB en fonction des paramètres du système .....	57
7	Vers une application biomédicale de détection .....	60
7.1	Caractérisation avec nanoparticules magnétiques .....	61
7.2	Mesures dans le dispositif microfluidique .....	62
8	Conclusion et perspectives .....	65

## 1 Introduction

Le chapitre 1 a montré qu'un grand nombre d'applications faisant appel à des nanoparticules magnétiques en tant que marqueurs existait faisant de leur détection et quantification une étape incontournable. Dans cette thèse, la détection des nanoparticules magnétiques est abordée sous l'angle de deux applications, l'une à une dimension (1D) et l'autre à deux dimensions (2D). La première à une dimension (1D) concerne la détection dans des microcanaux pour des applications médicales quand la seconde à deux dimensions (2D) consiste en une imagerie magnétique des nanoparticules magnétiques (MPI).

Ce second chapitre traite la problématique de la détection 1D dans le cadre de mesures effectuées à l'aide d'un système « microfluidique ». En préambule, une modélisation de l'induction magnétique générée par les nanoparticules magnétiques est présentée. La modélisation analytique à des fins de simulations tout en tenant compte des conditions expérimentales est de fait un outil indispensable. Elle permet d'évaluer le seuil de détection, le dimensionnement et l'optimisation du système. Le modèle décrit tient compte d'une part des propriétés des nanoparticules magnétiques, à savoir, leur concentration, leur susceptibilité magnétique et leur volume et d'autre part, de la configuration du système, comme par exemple le positionnement du capteur magnétique, son altitude ou *lift-off* par rapport aux nanoparticules magnétiques et l'induction magnétique d'excitation. Un modèle général, décrivant le rapport signal à bruit (RSB) du système de détection est également donné. Il est obtenu à partir des équations exprimant l'induction magnétique générée par les nanoparticules magnétiques, *i.e.* le signal et le bruit intrinsèque du capteur magnétique, et ce en tenant compte du système électronique d'excitation et de toutes les contraintes associées à la chaîne de mesure.

Pour les applications de détection en microfluidique visées, la détection de très faibles volumes à faible concentration de nanoparticules magnétiques est requise. Il est donc crucial, avant de s'attaquer à la mesure, d'évaluer les seuils de détection (volume, concentration) à partir des paramètres de dispositifs expérimentaux réalistes. De plus, cette approche nous a permis d'envisager des voies d'amélioration à apporter au système de détection afin, notamment, d'optimiser le RSB.

La première partie de ce chapitre concerne le calcul théorique associé à la modélisation du système, puis, en se basant sur ce modèle, à l'étude de l'induction magnétique générée par les nanoparticules magnétiques en fonction des divers paramètres tout en tenant compte des conditions expérimentales. Par la suite, une confrontation entre le modèle théorique et la mesure expérimentale est réalisée, pour finir par des perspectives et une conclusion.

## 2 Description des systèmes microfluidiques utilisés

Deux types de systèmes microfluidiques sont utilisés au cours des expérimentations de détection des nanoparticules magnétiques. Le premier est simple et consiste en un microcanal en verre formé par un microtube couramment commercialisé et utilisé en chimie ou en biologie. Le second, plus intégré, a été microfabriqué dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe BioMems de l'IEMN de Lille. Il est réalisé en matériau PDMS (PolyDiMéthySiloxane) couramment rencontré dans les systèmes microfluidiques et bioMEMS pour sa facilité d'utilisation, sa biocompatible et sa transparence.

Le microcanal en verre est représenté sur la *figure 2. 1* ci-dessous



Figure 2. 1 : (a) Schéma du microcanal en verre (b) Photographie du microtube en verre.

Ses diamètres extérieur et intérieur sont de 1080 µm et 280 µm, respectivement. Il est utilisé en combinaison avec du ferrofluide pour faciliter la validation du modèle (*cf.* partie 3.2.3) à travers des expérimentations à fort rapport signal à bruit. Ce fort rapport signal à bruit résulte de la conjonction des dimensions du microtube plus grandes que celles du canal du système intégré et de la forte concentration en nanoparticules du ferrofluide. Par ailleurs, cette combinaison permet également l'obtention d'acquisitions d'image et de vidéo de qualité pour valider les modèles à travers la corrélation des images et des signaux de mesure. Ce n'est pas le cas avec les dispositifs fabriqués qui de part leur état de surface s'encrassent facilement avec le ferrofluide.

Les dimensions du microcanal sont de 170 µm par 70 µm. Il est utilisé dans le cadre d'une détection réaliste impliquant des nanoparticules utilisées dans le domaine biomédical en volume et en concentration plus faibles (*cf.* section 7). Ces nanoparticules magnétiques, USPIOs (Ultrasmall superparamagnetic iron oxides), font l'objet d'une caractérisation présentée dans la partie 7.2.

La réalisation du système microfluidique fait intervenir les procédés de microfabrication classiques [154]. Le microsystème est obtenu par l'assemblage d'un canal en PDMS fabriqué par micromoulage et d'un support en verre.

Le processus de fabrication est illustré en *figure 2. 2*. La première étape consiste en la fabrication du microcanal en PDMS (*figure 2. 2* (a)). Une mixture de pré-polymère PDMS et d'agent réticulant est versée sur un moule en silicium préalablement obtenu par gravure sèche profonde. Chauffé à une température de 80°C durant une heure, le PDMS durcit et prend la forme du moule. Le PDMS est ensuite décollé du moule pour être fixé sur le substrat en verre. L'étanchéité entre le canal microfluidique et le substrat en verre est assurée par un traitement spécifique utilisant un plasma d'oxygène. Ce traitement rend la surface du PDMS hydrophile

et permet une liaison hermétique entre les deux surfaces. Finalement, des capillaires en silice fondue sont scellés aux extrémités du microcanal pour pouvoir le connecter avec le monde extérieur et y injecter le fluide de nanoparticules magnétiques. La seconde étape de fabrication concerne le support en verre et la réalisation des contacts électriques pour l'interfaçage du capteur magnétique (figure 2. 2(b)). Les contacts électriques sont réalisés par *shadow masking*, technique de pochoir miniaturisé, à travers un masque en aluminium. Une fois le masque aluminium à proximité de la surface, une couche d'accrochage en titane et une couche de métallisation en or de respectivement 10 nm et 500 nm d'épaisseur sont déposées par pulvérisation cathodique. Les durées de dépôt sont 25 secondes pour la couche de titane et 1 minute pour la couche d'or respectivement.

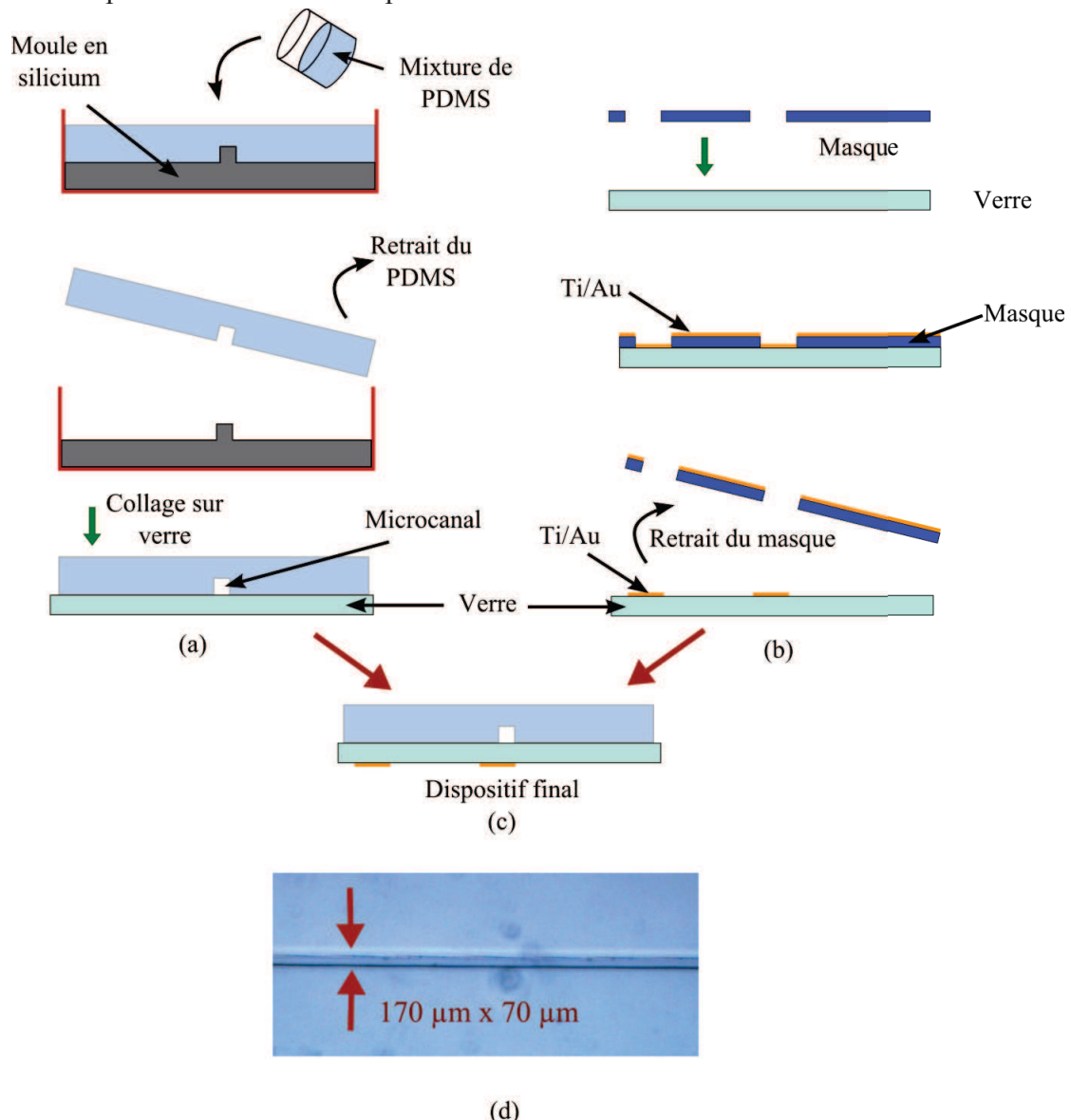


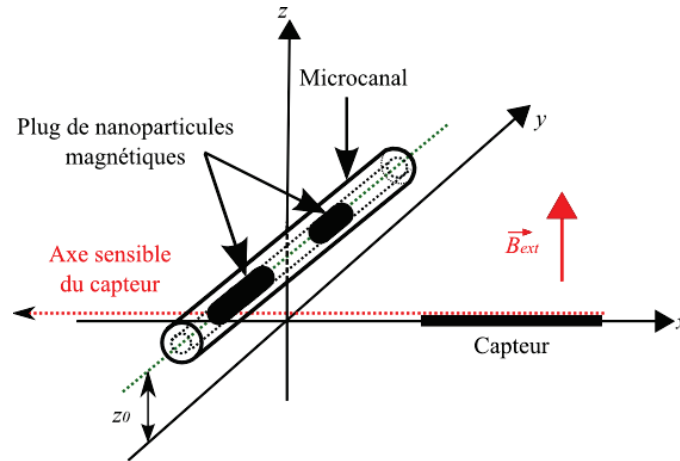
Figure 2. 2 : (a) schéma du processus de fabrication du microcanal en PDMS (b) schéma du processus de fabrication des contacts électriques (c) dispositif complet (d) photographie du microcanal en PDMS.



### 3 Configuration et modélisation du système de détection 1D avec induction magnétique d'excitation selon l'axe $z$

Nous avons vu dans la partie 3.2.3 du chapitre 1 le principe de magnétisation des nanoparticules et les différentes configurations relatives au positionnement du capteur.

La *figure 2.3* ci-dessous schématise une première configuration étudiée avec l'induction magnétique d'excitation selon l'axe  $z$ , perpendiculaire à l'axe sensible du capteur et à l'écoulement dans le canal. A cette configuration correspond une réponse magnétique symétrique vue précédemment. Pour les expériences de détection à une dimension, des tronçons ou plugs de liquide contenant des nanoparticules magnétiques en suspension (colloïdes\*) sont injectés dans des microcanaux. L'altitude entre le niveau du capteur et le canal, le *lift-off*, est un paramètre important, ayant un impact direct sur l'amplitude de la réponse magnétique. Ainsi, dans les cas limites du canal et du capteur sur le même plan ou d'un canal infiniment éloigné du capteur, les réponses magnétiques sont nulles (*cf.* chapitre 1, *figure 1.18*). Il existe entre ces deux positionnements limite une valeur optimale de ce *lift-off* qui est mise en évidence dans le paragraphe 3.1.2.



*Figure 2.3* : Schéma de la configuration avec l'induction magnétique d'excitation selon l'axe  $z$ , perpendiculaire à la fois à l'axe du capteur et à l'écoulement dans le microcanal.

Cette section présente, pour la configuration présentée en *figure 2.3*, le calcul d'un modèle théorique de l'induction magnétique générée par les nanoparticules magnétiques circulant dans le microcanal. Pour ce calcul, les coordonnées cartésiennes sont préférées car plus adaptées. Le capteur modélisé dans la *figure 2.3* est longitudinal et correspond à la forme des capteurs utilisés lors des phases expérimentales. Les nanoparticules magnétiques sont donc magnétisées par l'induction d'excitation,  $\vec{B}_{ext}$ , le long de l'axe  $z$  (*cf.* *figure 2.3* ou *figure 2.4*). La *figure 2.4* détaille les champs induits générés et détectés. Les trois sphères noires représentées en *figure 2.4* forment un tronçon ou plug de nanoparticules magnétiques de longueur  $(y_2 - y_1)$ . Le modèle analytique de l'induction magnétique générée par les nanoparticules développé par la suite s'appuie sur cette représentation.

\*Colloïde : mélange d'un liquide et d'une suspension de particules solides de petites tailles réparties de façon homogène.

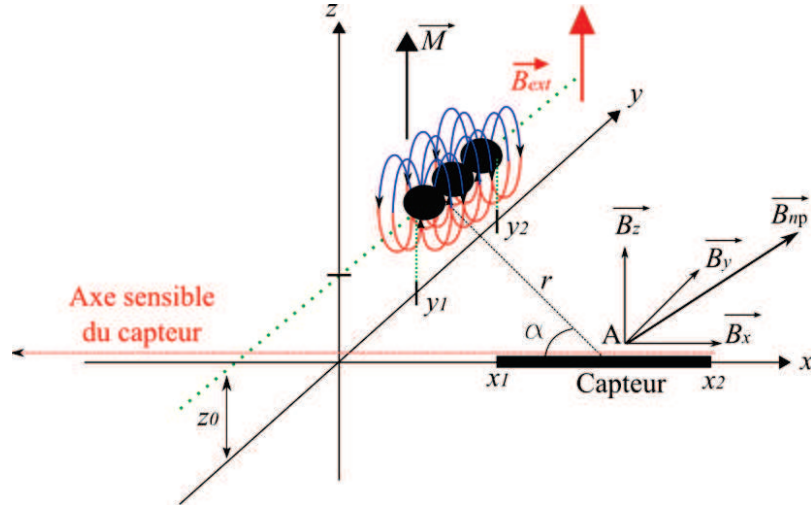


Figure 2. 4 : Induction magnétique créée au point A dans l'espace par un moment magnétique  $\vec{M}$  des nanoparticules magnétiques.

Le capteur magnétique mesure la composante le long de l'axe  $x$  des variations de l'induction magnétique,  $\vec{B}_x$ , induite par les nanoparticules magnétiques. L'amplitude de  $\vec{B}_x$  est donnée par :

$$B_x = \frac{\mu_0}{4\pi} \cdot \frac{\partial}{\partial x} \frac{M \cdot z}{(x^2 + y^2 + z^2)^{\frac{3}{2}}} = \frac{\mu_0 M}{4\pi} \cdot \frac{-3zx}{(x^2 + y^2 + z^2)^{\frac{5}{2}}} \quad (1)$$

Soit un moment magnétique élémentaire  $dm = M_L dy$ .  $M_L$  représente le moment magnétique linéique avec  $M = \int_{y_1}^{y_2} M_L dy$  et s'écrit alors :

$$M_L = \frac{M}{(y_2 - y_1)}. \quad (2)$$

L'expression de l'induction magnétique moyenne détectée par un capteur de forme longitudinale et de longueur  $(x_2 - x_1)$  est obtenue par intégration sur l'axe  $x$ , telle que :

$$\langle B_{dm} \rangle = \frac{\mu_0}{4\pi} \cdot \frac{3z_0}{x_2 - x_1} \int_{x_1}^{x_2} \frac{-x}{(x^2 + y^2 + z_0^2)^{\frac{5}{2}}} dx dm. \quad (3)$$

où  $z_0$  est le *lift-off* du microcanal par rapport au capteur magnétique. L'induction magnétique totale,  $B_T$ , mesurée par le capteur magnétique, est évaluée par intégration de l'équation (3) selon l'axe de déplacement des nanoparticules magnétiques, *i.e.* l'axe  $y$ . Soit :

$$B_T = M_L \frac{\mu_0}{4\pi} \cdot \frac{3z_0}{x_2 - x_1} \int_{y_1}^{y_2} \int_{x_1}^{x_2} \frac{-x}{(x^2 + y^2 + z_0^2)^{\frac{5}{2}}} dx dy. \quad (4)$$

Finalement, la résolution de l'équation (4) donne l'expression de l'amplitude de l'induction magnétique totale, induite par un tronçon de nanoparticules de longueur  $(y_2 - y_1)$ , mesurée par le capteur magnétique :

$$B_T = \frac{\chi_m \cdot C \cdot \mathcal{V}_t \cdot z_0 \cdot B_{ext}}{4\pi (x_2 - x_1) (y_2 - y_1)} \cdot \left( \begin{array}{c} \frac{1}{x_2^2 + z_0^2} \cdot \left( \frac{y_2}{\sqrt{x_2^2 + y_2^2 + z_0^2}} - \frac{y_1}{\sqrt{x_2^2 + y_1^2 + z_0^2}} \right) - \\ \frac{1}{x_1^2 + z_0^2} \cdot \left( \frac{y_2}{\sqrt{x_1^2 + y_2^2 + z_0^2}} - \frac{y_1}{\sqrt{x_1^2 + y_1^2 + z_0^2}} \right) \end{array} \right) \cdot (5)$$

où  $\mathcal{V}_t$  est le volume total occupé par les nanoparticules magnétiques (volume du tronçon de liquide),  $x_1$  et  $x_2$  sont les positions des extrémités du capteur magnétique supposé longitudinal. La notion de vitesse des nanoparticules magnétiques peut être introduite en remplaçant  $y_2$  par  $v \cdot t_2$  et  $y_1$  par  $v \cdot t_1$ , avec  $v$  la vitesse du tronçon et  $t_1, t_2$  les temps de passage des extrémités du tronçon devant l'axe sensible du capteur ( $y = 0$ ).

L'expression de l'amplitude de l'induction magnétique totale,  $B_T$ , varie linéairement avec la magnétisation des nanoparticules  $M$ , donc avec l'induction magnétique d'excitation  $B_{ext}$ , la concentration des nanoparticules  $C$ , le volume total  $\mathcal{V}_t$  et la susceptibilité des nanoparticules.

Par contre, le comportement de  $B_T$  avec la géométrie de la configuration est non-linéaire et nécessite une étude paramétrée afin de déterminer les effets des positionnements relatifs des éléments sur l'induction magnétique totale. Cette étude est l'objet du paragraphe suivant.

### 3.1 Calculs numériques en conditions expérimentales

Dans ce paragraphe, le modèle de l'équation (5) est étudié afin de décrire les effets de la longueur du tronçon de nanoparticules et de sa position, de la longueur et de la position du capteur et du *lift-off*, sur le comportement de l'induction magnétique générée.

La distance,  $x_l$ , entre le microcanal et le capteur magnétique le long de l'axe  $x$  et la longueur du capteur  $(x_2 - x_1)$  sont des paramètres clés. En effet, il existe une forte décroissance de l'induction magnétique générée avec la distance ( $B_x \sim 1/x^4$ ). Ces deux grandeurs, position et longueur, doivent par conséquent être aussi petites que possible pour augmenter la valeur moyenne de l'induction magnétique mesurée par le capteur. Il est difficile d'étudier l'influence de la longueur du capteur  $(x_2 - x_1)$  sur la mesure, car il n'est pas trivial de généraliser les expressions du transfert et du bruit des capteurs magnétiques en fonction de leur longueur. Par contre, les performances en bruit du capteur utilisé pour une longueur donnée peuvent être prises en compte afin d'évaluer le rapport signal à bruit (RSB) (cf. partie 6.1). La longueur des tronçons  $(y_2 - y_1)$  et le *lift-off*  $z_0$  sont également des paramètres importants. A l'aide de l'équation 5, l'influence de ces paramètres est observable sur les figures 2.5 et 2.6. Pour ces simulations, les paramètres expérimentaux de la section 3.2.3 sont utilisés ( $C = 10,6$  mol/l,  $\chi_m = 0,066$  emu/mol,  $\mathcal{V}_t = 18$  nl,  $B_{ext} = 6,8$  mT et le rayon du microcanal  $r_h = 140$   $\mu$ m).

### 3.1.1 Etude du signal détecté en fonction de la longueur des tronçons ( $y_2 - y_1$ )

La *figure 2. 5(a)* représente l'évolution de l'induction magnétique  $B_T$  induite par différentes tailles de tronçons de nanoparticules de 0,1 mm à 16 mm (et par conséquent de différents volumes) pour différentes positions le long de l'axe  $y$ . Les tailles de tronçons correspondent à  $(y_2 - y_1)$  et les positions à celle du centre du tronçon. Les autres grandeurs de la configuration géométrique sont le *lift-off*  $z_0 = 400 \mu\text{m}$ , et les positions des extrémités du capteur  $x_1 = 800 \mu\text{m}$  et  $x_2 = 1,08 \text{ cm}$ . La *figure 2. 5(b)* décrit les variations des amplitudes maximales des courbes de la *figure 2. 5(a)* lorsque les tronçons sont centrés ( $y = 0$ ). Cette courbe est normalisée par le carré du rayon du microcanal,  $r_h$ .

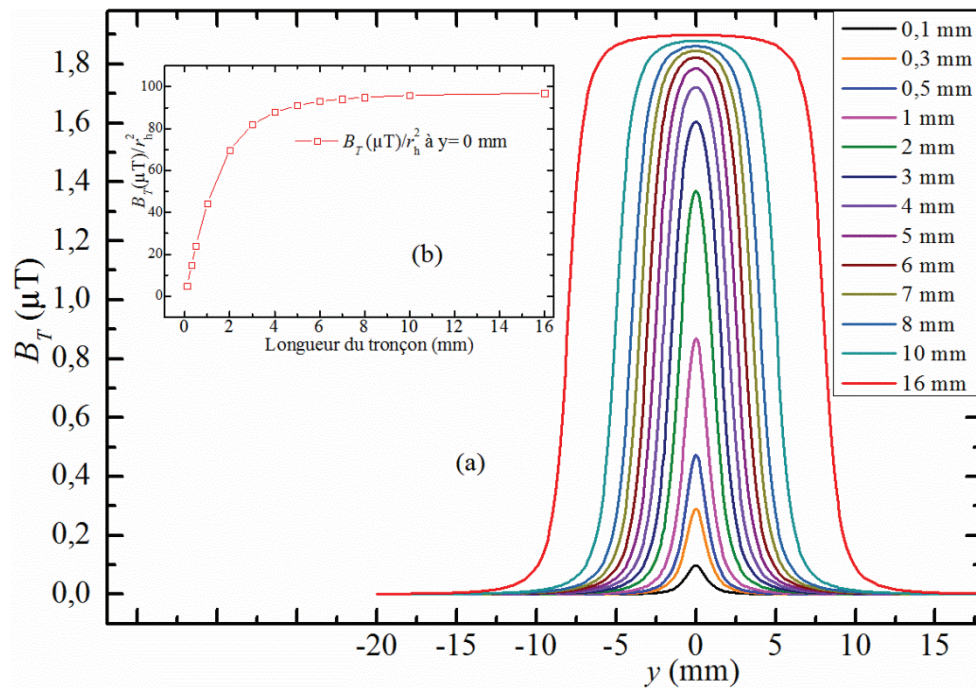


Figure 2. 5 : (a) Variation de l'induction magnétique théorique,  $B_T$ , induite par le déplacement de tronçons de nanoparticules magnétiques de différentes longueurs (de 0,1 mm à 16 mm), pour  $z_0 = 400 \mu\text{m}$ ,  $x_1 = 800 \mu\text{m}$ ,  $x_2 = 1,08 \text{ cm}$ . L'axe  $y$  correspond à la position du centre du tronçon. (b) tracé de l'évolution des amplitudes maximales de la figure 4(a) lorsque les tronçons sont centrés ( $y=0$ ). Cette courbe est normalisée par le carré du rayon du microcanal,  $r_h$ .

L'évolution de ces réponses montre, qu'au-delà d'une certaine longueur ou seuil, la relation entre l'induction magnétique générée par les nanoparticules magnétiques et la longueur des tronçons devient non linéaire. Dans le cas présenté, la variation du signal est linéaire jusqu'à une longueur de tronçon d'environ 3 mm. Ce comportement est cohérent avec la configuration de notre système (position du capteur/microcanal) et s'explique par la faible contribution au signal des extrémités des tronçons de nanoparticules du fait de leur distance par rapport au capteur.

Ainsi, l'analyse quantitative des tronçons de nanoparticules pour une configuration géométrique donnée, essentiellement l'évaluation de la concentration du tronçon à partir du signal mesuré est sujette à des limites de dimension des tronçons. En effet, si le signal devient non linéaire à partir d'une longueur donnée, déduire la concentration uniquement à partir de

l'amplitude du signal ne sera plus pertinent. Par contre, la détection des tronçons et l'évaluation de leurs longueurs reste valide quelque soient leurs longueurs.

### 3.1.2 Étude du signal détecté en fonction du lift-off ( $z_0$ )

Le *lift-off*,  $z_0$ , entre le microcanal et l'axe sensible du capteur est un paramètre des plus important dans la mise en œuvre de la détection des nanoparticules. Lorsque  $z_0$  est nul ou tend vers l'infini, le signal mesuré tend vers 0. Entre ces deux limites, un positionnement optimal existe. Le positionnement optimal ne dépend que de la distance entre le capteur et le canal selon l'axe  $x$ , c'est-à-dire  $x_1$ . La figure 2. 6 présente l'évolution de l'induction magnétique totale et la variation du point optimal (croix rouge) en fonction de  $z_0$  pour différentes valeurs de  $x_1$ .

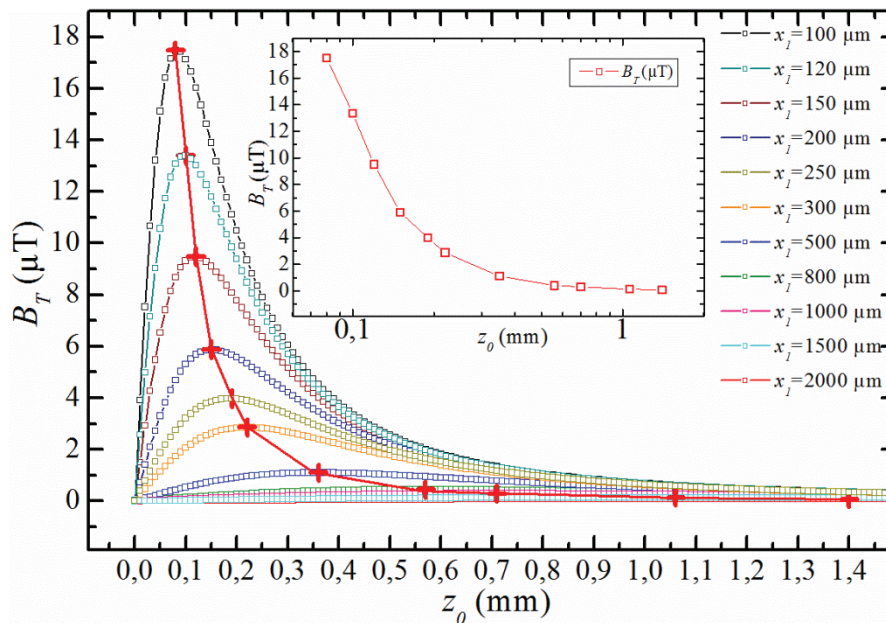


Figure 2. 6 : Variation théorique de l'induction magnétique  $B_T$  pour un plug d'une longueur ( $y_2 - y_1$ ) de 0,3 mm (correspondant à un volume de 18 nl), en fonction du lift-off du capteur,  $z_0$ , et pour différentes valeurs de  $x_1$ . Les croix rouges représentent l'optimum de ces courbes.

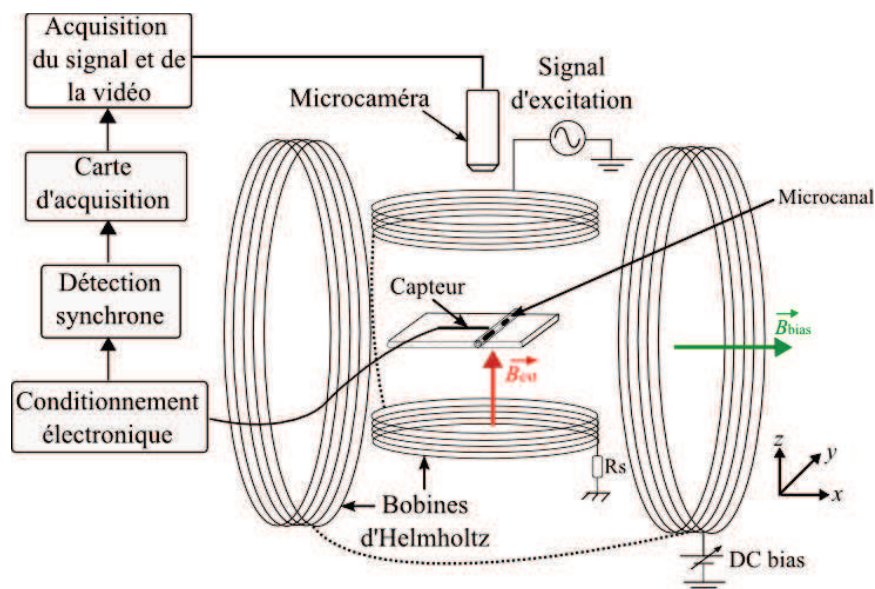
Comme attendu, plus le capteur est proche du canal plus grande est l'amplitude du signal mesuré. A chaque positionnement du capteur correspond un *lift-off* optimum, ainsi une configuration géométrique optimisée peut donc être proposée en fonction des procédés de fabrication disponibles pour la réalisation pratique des dispositifs. Expérimentalement (cf. 3.2.3), les valeurs de  $x_1$  et  $z_0$  sont, respectivement, de 800  $\mu\text{m}$  et 400  $\mu\text{m}$ . Dans ce cas, l'induction magnétique mesurée est d'environ 0,3  $\mu\text{T}$  pour un volume de 18 nl. Pour un même volume, un positionnement optimal de  $x_1$  et  $z_0$  conduirait à une amélioration du signal d'un facteur 60 pour des valeurs de  $x_1$  et de  $z_0$  de 100  $\mu\text{m}$  et 80  $\mu\text{m}$ .

### 3.2 Validation du modèle analytique

En pratique, le capteur magnétique utilisé est un fil à MagnétoImpédance Géante (MIG) [155] de 1 cm de long et de  $40 \mu\text{m}$  de diamètre. Il est constitué d'un alliage de CoFeSiBNb. Le choix de la MIG est justifié ici par sa simplicité de mise en œuvre, sa petite taille et son faible niveau de bruit par rapport à d'autres capteurs de faible dimension tels que les GMR, TMR ou capteur à effet Hall. Il faut noter qu'en pratique, la maîtrise et même la connaissance réelle de la distance  $x_1$  entre le capteur MIG et le microcanal est difficile. En effet, le micro-positionnement du fil MIG à proximité du microcanal est techniquement compliqué et la liaison électrique par soudure aux extrémités du fil MIG peut rendre inerte/inactive une partie difficilement quantifiable du fil.

#### 3.2.1 Dispositif expérimental

Un schéma simplifié du dispositif expérimental est représenté en *figure 2. 7*. Les nanoparticules magnétiques sont magnétisées par une paire de bobines d'Helmholtz, afin de garantir une homogénéité de l'induction magnétique. Cette induction magnétique d'excitation alternative (AC), symbolisée par la flèche en rouge, est perpendiculaire à l'axe sensible du capteur MIG afin de permettre une plus grande dynamique de mesure. La fréquence d'excitation  $f_{\text{ext}}$  de l'induction magnétique d'excitation est choisie afin d'optimiser le RSB en tenant compte du niveau de bruit du capteur magnétique et la bande passante des bobines d'Helmholtz d'excitation (1 kHz). L'expression du RSB est détaillée par la suite (*cf.* 6.2). Une autre paire de bobines d'Helmholtz est utilisée pour fixer le point de fonctionnement optimal, donnant le plus grand transfert, de la MIG avec une induction magnétique statique (DC),  $B_{\text{bias}}$ . Ces bobines sont placées dans l'axe sensible de la MIG.



*Figure 2. 7* : Schéma simplifié du dispositif expérimental utilisé pour la détection des nanoparticules magnétiques.

Une carte d'acquisition enregistre, le signal détecté par le capteur et une microcaméra enregistre l'image vidéo simultanément. La chaîne de mesure est présentée en détail en section 3.2.2.

L'acquisition vidéo permet de vérifier la corrélation des mesures avec le déplacement des nanoparticules et d'évaluer la taille des tronçons.

### 3.2.2 Description de la chaîne de mesure

La figure 2. 8 présente le schéma simplifié de la chaîne de conditionnement de la MIG.

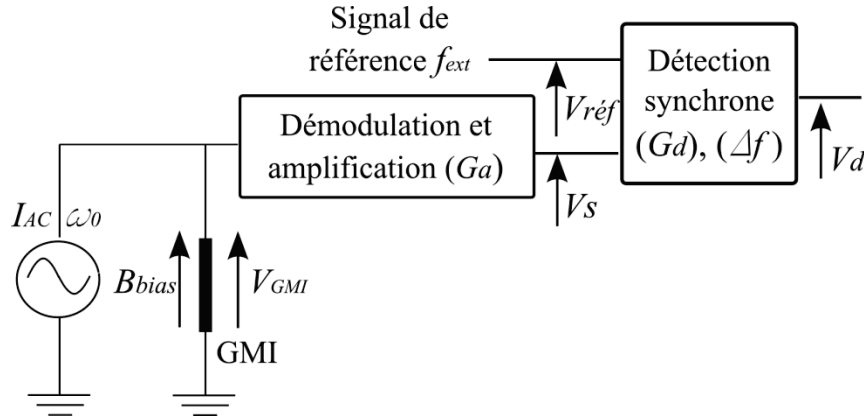


Figure 2. 8 : Schéma simplifié de la chaîne de mesure.

Le principe de fonctionnement de la MIG est basé sur une variation d'impédance induite par le champ d'induction magnétique externe qui lui est appliqué [156]. Cette variation d'impédance est convertie en une variation tension par le biais d'un courant d'excitation,  $I_{AC}$ , au point de fonctionnement optimal en champ, i.e. de transfert maximal. Ce dernier est fixé par l'induction magnétique de polarisation statique,  $B_{bias}$ . Le courant d'excitation est à une haute fréquence,  $f_0$ , de l'ordre du MHz à quelques dizaines de MHz. La MIG est connectée à un démodulateur à diode pour récupérer l'amplitude de la variation de tension puis à un amplificateur. Enfin, une détection synchrone verrouillée sur la fréquence,  $f_{ext}$ , de l'induction magnétique d'excitation  $B_{ext}$  est utilisée afin d'obtenir le signal proportionnel à la variation de l'induction magnétique générée par les nanoparticules magnétiques.

L'étude de cette chaîne électronique de mesure est réalisée ci-après afin d'exprimer le signal de sortie ; le bruit de la chaîne est lui traité dans la partie 6.1 pour conduire à l'expression du RSB en partie 6.2.

La variation du signal de la magnétoimpédance est donnée par :

$$Z(\omega_0, B_{bias} + b_t) = \frac{Z(\omega_0, B_{bias})}{\mu_0} + \left. \frac{\partial Z(\omega_0, B)}{\partial B} \right|_{B_{bias}} \cdot b_t. \quad (6)$$

La tension aux bornes du fil MIG s'écrit alors :

$$V_{GMI}(t) = Z(\omega_0, B_{bias} + b_t) \cdot I_{AC} \cdot \sin(\omega_0 t). \quad (7)$$

où  $\omega_0$  et  $I_{AC}$  sont, respectivement, la fréquence angulaire et l'amplitude du courant d'excitation.  $b_t$  est la variation de l'induction magnétique générée par les nanoparticules magnétiques  $b_t = B_T \cdot \sin(2\pi f_{ext}t)$ . Pour rappel,  $B_T$  est donnée par l'équation (5). Après amplification et démodulation de la réponse de la MIG, la tension de sortie  $V_s(t)$  s'écrit :

$$V_s(t) = \frac{Z(\omega_0, B_{bias})}{\mu_0} \cdot G_a \cdot I_{AC} + G \cdot T_r \cdot b_t. \quad (8)$$

où  $G_a$  est le gain de l'amplificateur et  $T_r$  (V/T) est la sensibilité ou le transfert de la MIG qui s'exprime  $T_r = \left. \frac{\partial Z(\omega_0, B)}{\partial B} \right|_{B_{bias}} \cdot I_{AC}$ . L'équation (8) se simplifie par :

$$V_s(t) = \frac{Z(\omega_0, B_{bias})}{\mu_0} \cdot G_a \cdot I_{AC} + G_a \cdot T_r \cdot B_T \cdot \sin(2\pi f_{ext}t). \quad (9)$$

Finalement, le signal de sortie total  $V_d$  généré par la détection synchrone est donné par :

$$V_d = \frac{1}{\sqrt{2}} \cdot (G_a \cdot G_d \cdot T_r \cdot B_T). \quad (10)$$

où  $G_d$  est le gain de la détection synchrone. Le facteur  $1/\sqrt{2}$  est lié à la démodulation. La tension obtenue en sortie de chaîne est directement proportionnelle à l'induction magnétique générée par les nanoparticules magnétiques. Les gains utilisés pour ces mesures sont, respectivement,  $G_a = 500$ ,  $G_d = 10$  et  $T_r = 1500$  V/T.

### 3.2.3 Expérimentations

Les expressions de l'induction magnétique générée par les nanoparticules (5) et de la tension mesurée par le capteur (10) conduisent à un modèle complet du signal utile pouvant être confronté aux expérimentations. Dans ce paragraphe, les résultats expérimentaux seront comparés avec le modèle.

Les expérimentations consistent en l'injection de tronçons de nanoparticules magnétiques dans un microcanal. Du ferrofluide est utilisé. Pour ces expérimentations, la version simple de système microfluidique, celle du microtube, et les nanoparticules du ferrofluide sont utilisées. Le système microfluidique à microtube permet une observation aisée et facilite la prise d'image vidéo. Le ferrofluide de par sa concentration élevée ( $C = 10,6$  mol/l) permet l'obtention de signaux de qualité à fort RSB et facilite ainsi la comparaison avec le modèle.

La *figure 2. 9* montre un exemple de signal enregistré durant le déplacement de tronçons. Dans ce cas, deux passages successifs de tronçons de nanoparticules magnétiques d'un volume de 18 nl ( $y_2 - y_1 = 0,3$  mm) et 55 nl ( $y_2 - y_1 = 0,9$  mm) sont enregistrés. Les deux tronçons se déplacent avec une vitesse moyenne de 0,4 mm/s. Les trois photographies présentées sont extraites de l'enregistrement vidéo. Il est possible d'y voir le fil MIG placé perpendiculairement au microcanal et sur un support en epoxy. Les petits tronçons noirs sont du ferrofluide. Le signal augmente lorsque les tronçons s'approchent du fil MIG et décroît



lorsqu'ils s'en éloignent. Comme attendu, l'amplitude maximale est obtenue lorsque les tronçons sont centrés dans l'axe sensible du capteur MIG.

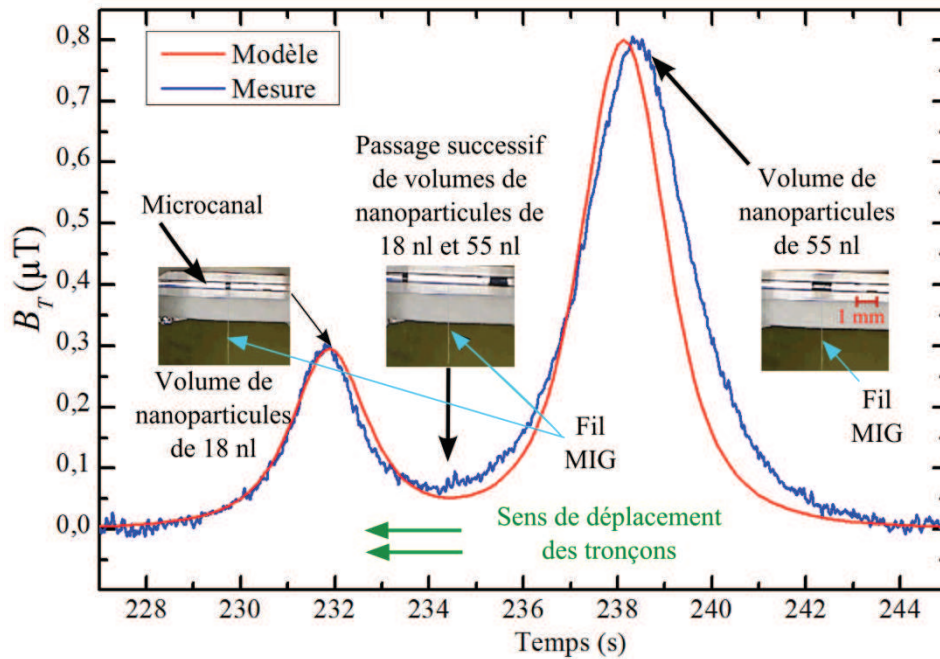


Figure 2. 9 : Comparaison entre la modélisation et la mesure expérimentale de l'induction magnétique induite par le déplacement de deux tronçons successifs de ferrofluide d'une longueur de 0,3 mm et 0,9 mm et espacés de 4 mm. Les trois photographies sont extraites de l'enregistrement vidéo.

La figure 2. 9 illustre la bonne adéquation, à la fois sur la forme et sur l'amplitude, entre le modèle et les résultats expérimentaux. Le léger décalage observé est induit par la différence de vitesse de déplacement des deux tronçons. En effet, la vitesse du premier tronçon, celui de 18 nl, est prise en compte pour la conversion temps-espace ce qui induit une erreur sur l'évaluation de la réponse du second qui se déplace à une vitesse légèrement différente.

La figure 2. 10 présente le cas d'une détection de tronçons plus longs.

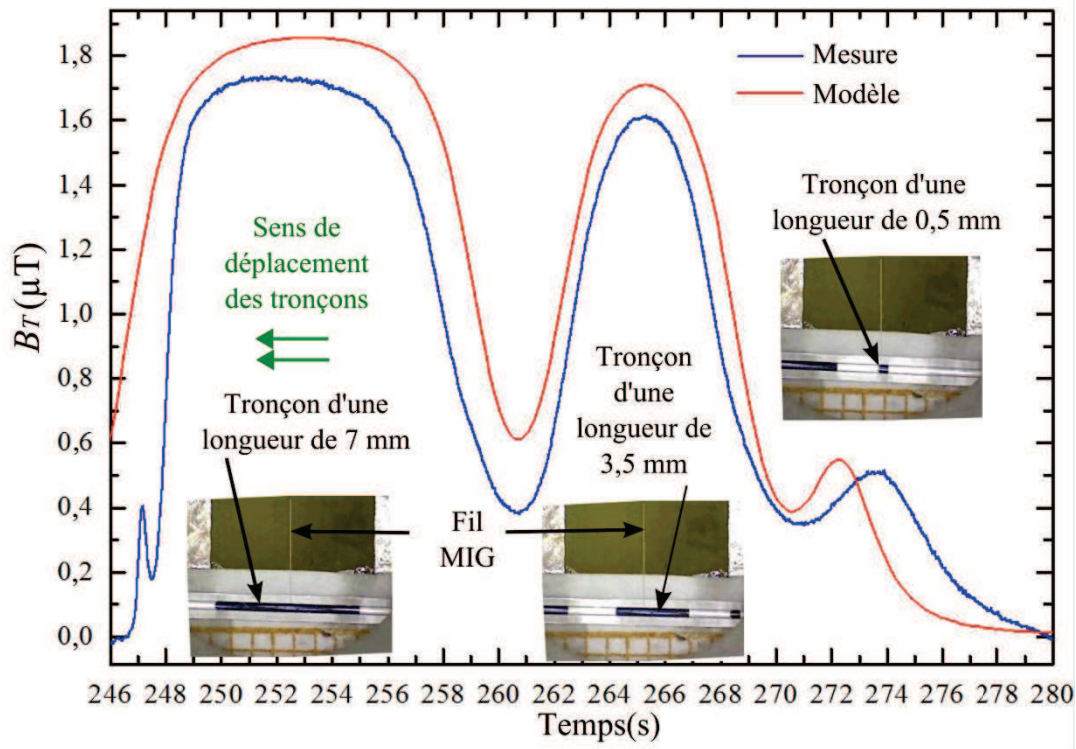


Figure 2. 10 : Comparaison entre la modélisation et la mesure expérimentale de l'induction magnétique induite par le déplacement de trois tronçons successifs de ferrofluide d'une longueur de 7 mm, 3,5 mm et 0,5 mm.

La mesure de la *figure 2.10* montre qu'il existe effectivement une faible variation de l'amplitude de l'induction magnétique générée par les tronçons de 3,5 mm et 7 mm (215 nl et 430 nl). Ces résultats confortent l'adéquation du modèle aux mesures avec la mise en évidence de la non-linéarité de la réponse en amplitude illustrée sur la *figure 2.5(a et b)*. Le faible décalage observé est également dû à une différence de vitesse. Ici, la vitesse moyenne des tronçons est de 0,6 mm/s. Ils sont distants de 2 mm.

Les expérimentations réalisées et en partie illustrées ici valident le modèle de signal induit par les tronçons de nanoparticules mesuré avec un capteur longitudinal lorsque l'induction d'excitation est selon l'axe  $z$ . La validation expérimentale du modèle justifie son utilisation par la suite dans la démarche d'étude et d'optimisation paramétrique du système de détection. Le paragraphe suivant présente une démarche identique pour la seconde configuration, celle avec l'induction magnétique d'excitation, toujours perpendiculaire à l'axe sensible du capteur magnétique mais dans l'axe de déplacement des particules dans le canal.

#### 4 Configuration et modélisation du système de détection 1D avec induction magnétique d'excitation sur l'axe $y$

Cette partie suit le même principe de calcul du modèle analytique précédent. Seul, l'axe de l'induction magnétique d'excitation,  $B_{ext}$ , change. Il est maintenant porté par l'axe  $y$  et est toujours perpendiculaire à l'axe sensible de la MIG (*cf. figure 2.11*), mais parallèle à l'axe de déplacement des nanoparticules.

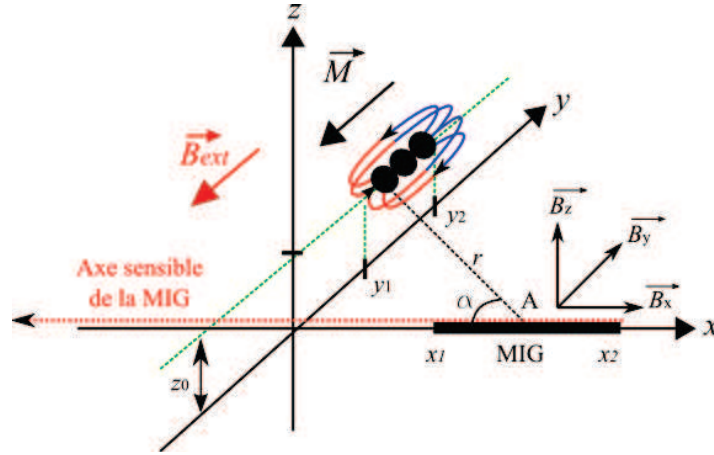


Figure 2. 11 : Induction magnétique créée au point A dans l'espace par un moment magnétique  $\vec{M}$  des nanoparticules magnétiques et pour une induction magnétique d'excitation appliquée sur l'axe y.

En premier lieu, l'intérêt de ce changement de configuration est de voir si cette nouvelle configuration permet d'obtenir des informations supplémentaires ou complémentaires. En effet, le profil de l'induction magnétique générée est antisymétrique dans ce cas (cf. chapitre 1). Les étapes de calcul sont les mêmes que précédemment. Seule, l'expression de  $B_x$ , l'induction magnétique mesurée sur l'axe sensible du capteur, est différente. Elle est donnée par :

$$B_x = \frac{\mu_0}{4\pi} \cdot \frac{\partial}{\partial x} \frac{M \cdot y}{(x^2 + y^2 + z^2)^{3/2}} = \frac{\mu_0 M}{4\pi} \cdot \frac{-3xy}{(x^2 + y^2 + z^2)^{5/2}}. \quad (11)$$

L'induction magnétique totale  $B_T$ , mesurée par le capteur magnétique, est calculée de la même manière, en intégrant l'équation (11) sur l'axe de déplacement y des nanoparticules magnétiques. Soit :

$$B_T = M_L \frac{\mu_0}{4\pi} \cdot \frac{-3}{x_2 - x_1} \int_{y_1}^{y_2} \int_{x_1}^{x_2} \frac{-xy}{(x^2 + y^2 + z_0^2)^{5/2}} dx dy. \quad (12)$$

Finalement, l'équation (12) donne l'expression de l'induction magnétique totale mesurée par le capteur magnétique, avec une induction magnétique d'excitation sur l'axe y, et due à un tronçon de nanoparticule d'une longueur de  $(y_2 - y_1)$  telle que :

$$B_T = \frac{\chi_m \cdot C \cdot \mathcal{V}_t \cdot B_{ext}}{4\pi (x_2 - x_1) (y_2 - y_1)} \cdot \left( \begin{array}{c} \left( \frac{1}{\sqrt{x_2^2 + z_0^2}} \cdot \left( \frac{1}{\sqrt{x_2^2 + y_1^2 + z_0^2}} - \frac{1}{\sqrt{x_2^2 + y_2^2 + z_0^2}} \right) \right) + \\ \left( \frac{1}{\sqrt{x_1^2 + z_0^2}} \cdot \left( \frac{1}{\sqrt{x_1^2 + y_2^2 + z_0^2}} - \frac{1}{\sqrt{x_1^2 + y_1^2 + z_0^2}} \right) \right) \end{array} \right). \quad (13)$$

A l'image du résultat de (5), l'induction magnétique totale dans cette configuration varie linéairement avec l'induction d'excitation, la susceptibilité et la concentration des nanoparticules. L'étude va par conséquent se concentrer aussi dans ce cas sur les paramètres géométriques de la configuration.

#### 4.1 Calculs numériques en conditions expérimentales

Comme précédemment, ce modèle est utilisé pour décrire l'effet de la longueur du tronçon et du *lift-off*, et sur le comportement de l'induction magnétique générée par les nanoparticules magnétiques.

##### 4.1.1 Etude du signal détecté en fonction de la longueur des tronçons ( $y_2 - y_1$ )

La *figure 2. 12* présente l'évolution de l'induction magnétique  $B_T$  induite par le déplacement de différentes tailles de tronçons de nanoparticules de 0,1 mm à 16 mm le long de l'axe  $y$  avec  $z_0 = 400 \mu\text{m}$ ,  $x_1 = 800 \mu\text{m}$  et  $x_2 = 1,08 \text{ cm}$ . L'axe horizontal représente la position du centre des tronçons.

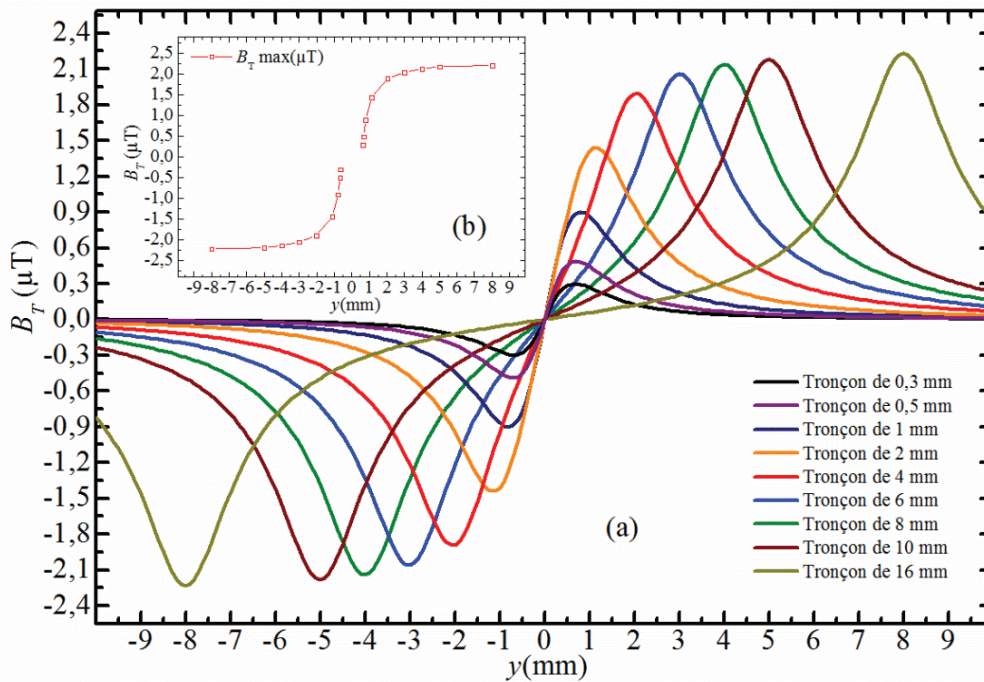


Figure 2. 12: (a) Variation de l'induction magnétique théorique,  $B_T$ , induite par le déplacement de tronçons de nanoparticules magnétiques de différentes longueurs (de 0,1 mm à 16 mm), pour  $z_0 = 400 \mu\text{m}$ ,  $x_1 = 800 \mu\text{m}$ ,  $x_2 = 1.08 \text{ cm}$ . (b) tracé de l'évolution des amplitudes maximales de la figure 2. 12(a) en fonction de leur position,  $y$ .

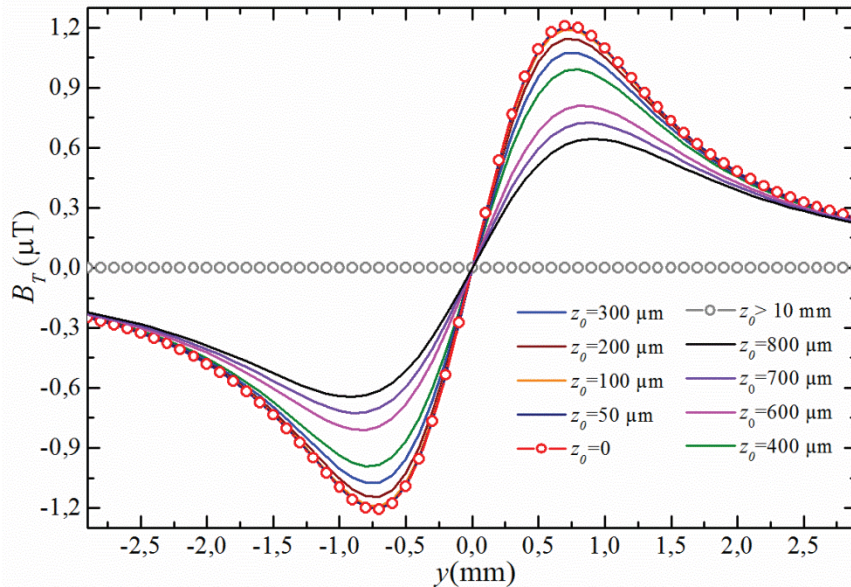
Le profil de l'induction magnétique générée par les nanoparticules magnétiques et mesurée par le capteur est antisymétrique comme attendu. Les maxima de la réponse apparaissent aux extrémités des tronçons. L'induction magnétique s'annule lorsque le tronçon est centré sur l'axe sensible du capteur. Il est à noter, également, qu'au-delà d'une certaine longueur

(environ 4 mm), la variation de l'induction magnétique mesurée devient faible (*figure 2. 12 (b)*). En effet, l'induction magnétique générée aux extrémités de longs tronçons influe peu sur la valeur moyenne de l'induction mesurée par le capteur.

Il est également intéressant de noter que, contrairement à l'allure des courbes précédentes, les extremums du signal nous apportent une information sur la longueur exacte du tronçon de nanoparticules magnétiques. Par exemple, des maxima à la position 8 mm et - 8 mm correspondent à un tronçon d'une longueur de 16 mm. En plus du positionnement du tronçon, toujours nul lorsqu'il est centré sur l'axe sensible du capteur, l'information sur sa longueur, connaissant le diamètre du microcanal, nous permet d'en déduire le volume. Finalement, la nature antisymétrique de la réponse donne une information sur la position du tronçon par rapport à l'axe du capteur, à gauche ou à droite, en fonction du signe du signal mesuré.

#### 4.1.2 Etude du signal détecté en fonction du lift-off ( $z_0$ )

La *figure 2. 13* montre le comportement de l'induction magnétique totale,  $B_T$ , en fonction du lift-off,  $z_0$ .



*Figure 2. 13 : Variation de l'induction magnétique  $B_T$ , calculée pour un tronçon d'une longueur  $(y_2 - y_1) = 1,5$  mm, en fonction du lift-off du capteur  $z_0$ , et une distance entre le capteur magnétique et le microcanal,  $x_1$ , de  $800 \mu\text{m}$ .*

Contrairement à la configuration précédente, l'optimum du lift-off  $z_0$  dans ce cas est toujours en  $z_0 = 0$ . En effet, et comme attendue en théorie, le maximum du signal est obtenu lorsque l'altitude du tronçon est nulle (*figure 2. 11*). L'optimisation pour cette configuration (*cf. figure 2. 6*), consiste donc à placer le capteur au plus près du canal (que ce soit en  $z$  ou en  $x$ ). Sur la *figure 2. 13*, deux cas limites sont représentés, symbolisés par des cercles en rouge pour le signal maximal lorsque  $z_0$  tend vers 0 et des cercles en gris pour le signal minimal lorsque  $z_0$  tend vers l'infini.

## 4.2 Validation du modèle

Afin de valider le modèle, le dispositif expérimental comparable au précédent est utilisé, seules les bobines d’Helmholtz d’excitation ont été réorientées selon l’axe  $y$  (cf. figure 2. 14).

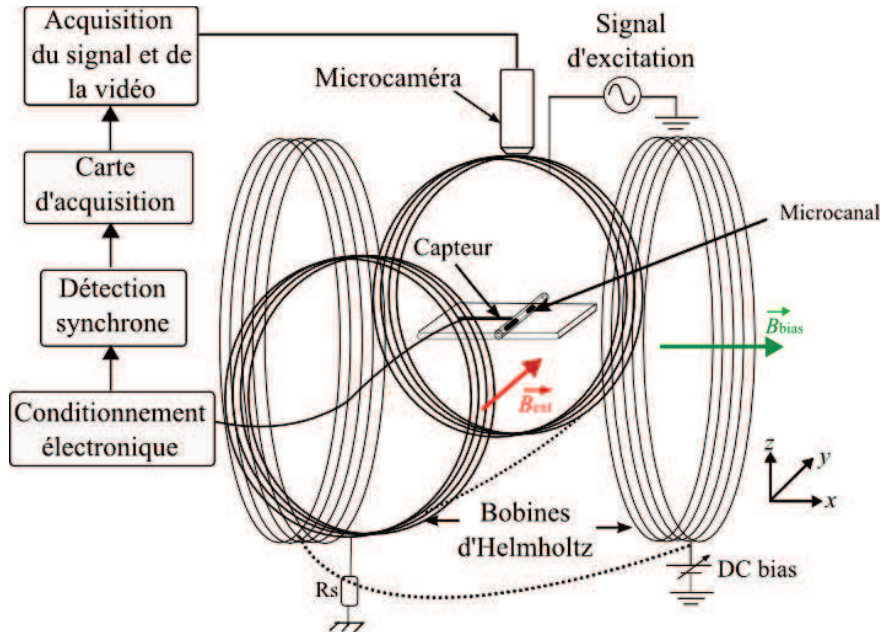


Figure 2. 14 : Schéma simplifié du dispositif expérimental utilisé pour la détection des nanoparticules magnétiques avec une induction magnétique d’excitation placée selon l’axe  $y$ .

De façon analogue, les mesures expérimentales sont réalisées avec du ferrofluide et avec le système microfluidique à microtube en verre. La figure 2. 15 présente une comparaison entre une mesure (en bleu) et le modèle (en rouge) lors du déplacement d’un tronçon d’une longueur de 3 mm.

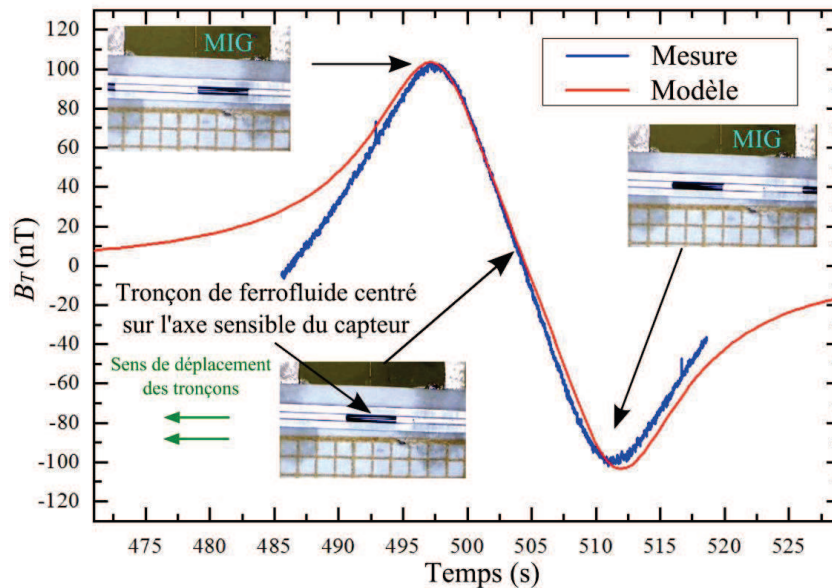


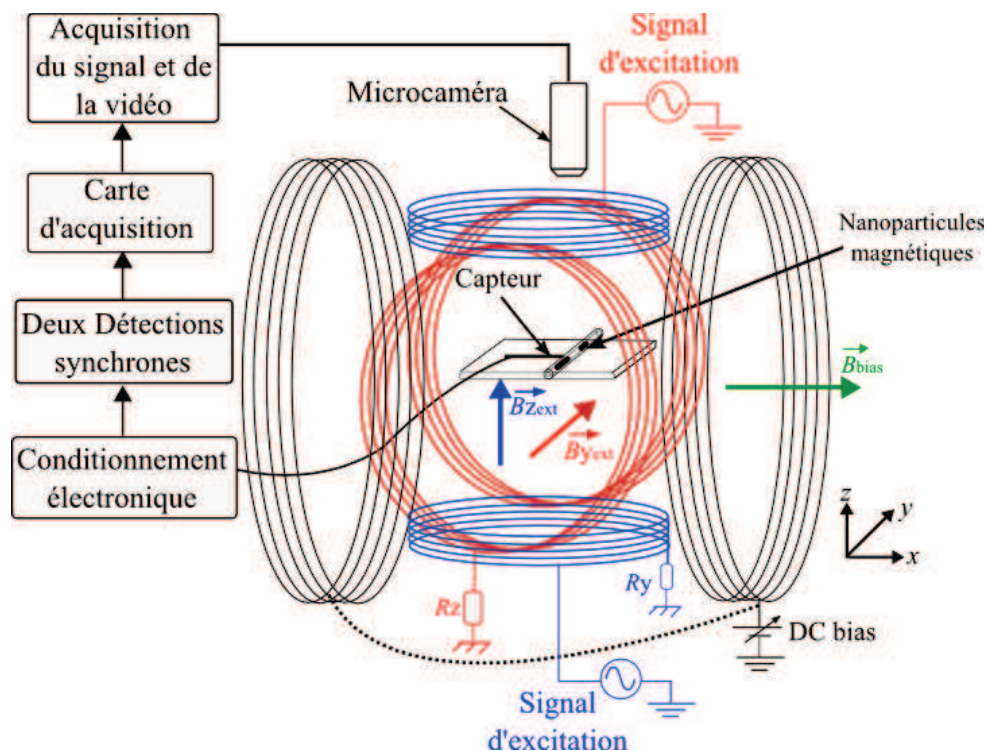
Figure 2. 15 : Comparaison entre une mesure et la modélisation de l’induction magnétique induite par le déplacement d’un tronçon de ferrofluide d’une longueur de 3 mm. Les trois photographies sont extraites de l’enregistrement vidéo.

La *figure 2. 15* montre la bonne adéquation entre le modèle théorique et la mesure. La vitesse de déplacement du tronçon est de 0,2 mm/s, il est alors possible de calculer la longueur exacte du tronçon à partir du laps de temps entre les deux extrema (longueur = 0,2 mm/s  $\times$  13,96 s = 2,8 mm).

L'intérêt de ce modèle et de cette configuration est, d'une part, d'apporter un complément d'information lors de mesures simultanées, avec induction magnétique d'excitation sur les axes  $y$  et  $z$  en même temps, et d'autre part, d'accéder potentiellement à une mesure 2D/3D car les signaux obtenus nous renseignent sur le positionnement des nanoparticules magnétiques sur les trois axes,  $x$ ,  $y$  et  $z$  (*cf.* chapitre 3). La combinaison des deux configurations est illustrée expérimentalement dans le paragraphe suivant.

## 5 Mesure par combinaison des inductions magnétiques d'excitation

Le dispositif expérimental requiert désormais deux jeux de bobines d'Helmholtz d'excitation comme schématisé sur la *figure 2. 16*.



*Figure 2. 16: Schéma simplifié du dispositif expérimental utilisé pour la détection des nanoparticules magnétiques avec induction magnétique d'excitation sur l'axe  $y$  et  $z$ .*

Une fréquence est associée à chacun des axes d'excitation, 1 kHz (bande passante de la bobine, *cf.* partie 6.2) pour la bobine d'excitation sur  $z$  et 3,6 kHz kHz (bande passante de la bobine, *cf.* partie 6.2) pour celle sur  $y$ . pour pouvoir séparer spectralement les réponses de chacune des contributions dans le signal de mesure du capteur. Par conséquent, deux détections synchrones sont utilisées avec un même gain de 20 dB et une bande passante de 7,8 Hz.

Parce qu'elles n'ont pas le même rayon, par souci d'intégration, la bande passante et transfert des deux bobines sont différents. Elles ont pour les axes  $z$  et  $y$ , des transferts, respectivement, de 12 mT/A et 5 mT/A et des bande-passantes de 1 kHz et 3,6 kHz.

Les figures 2.17 et 2.18 ci-dessous montrent un exemple des mesures simultanées des deux composantes détectées.

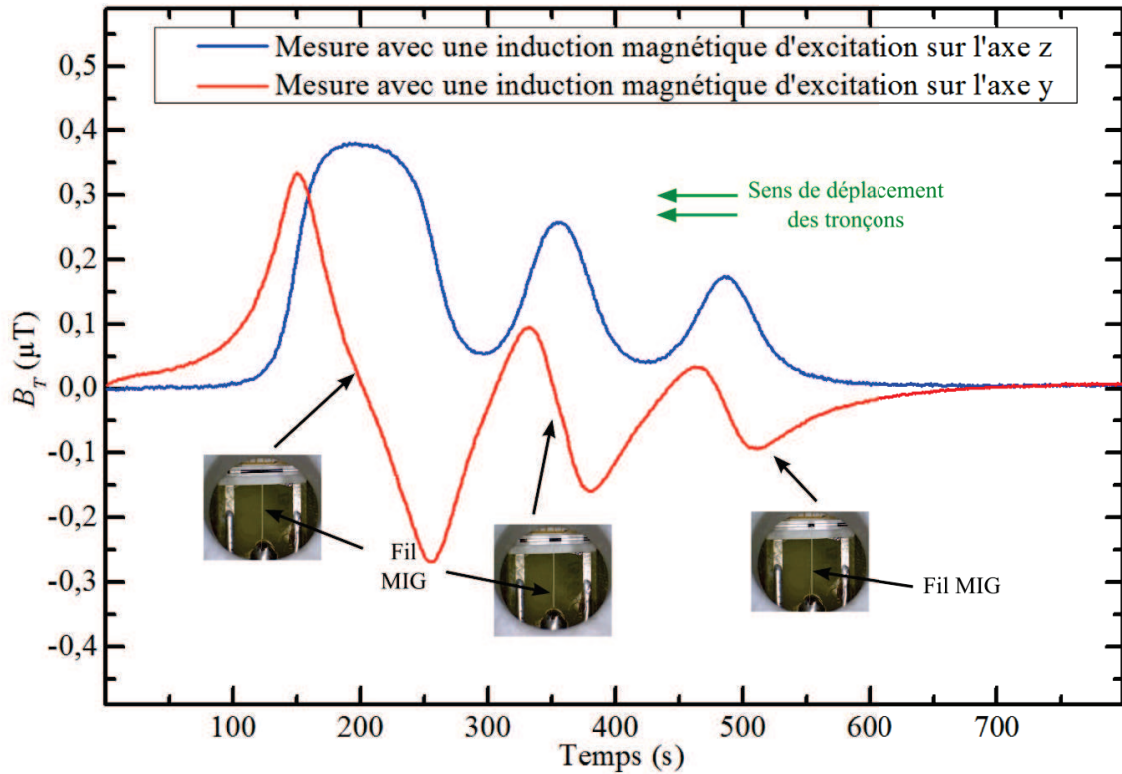


Figure 2.17: Mesures de l'induction magnétique induite par le déplacement de trois tronçons successifs de ferrofluide d'une longueur de 1 mm, 2 mm et 5 mm avec une double induction magnétique d'excitation (axes  $y$  et  $z$ ). Les trois photographies sont extraites de l'enregistrement vidéo.

La figure 2.17 correspond à la mesure du passage successif de trois tronçons de ferrofluide de longueur 1 mm, 2 mm et 5 mm. Le signal enregistré est en adéquation avec ce qui est attendu en théorie avec un signal symétrique d'un côté et antisymétrique sur l'autre et des amplitudes variant en fonction de la longueur du tronçon. Une information supplémentaire sur le positionnement, et la taille des tronçons est obtenue avec la combinaison des deux signaux mesurés.



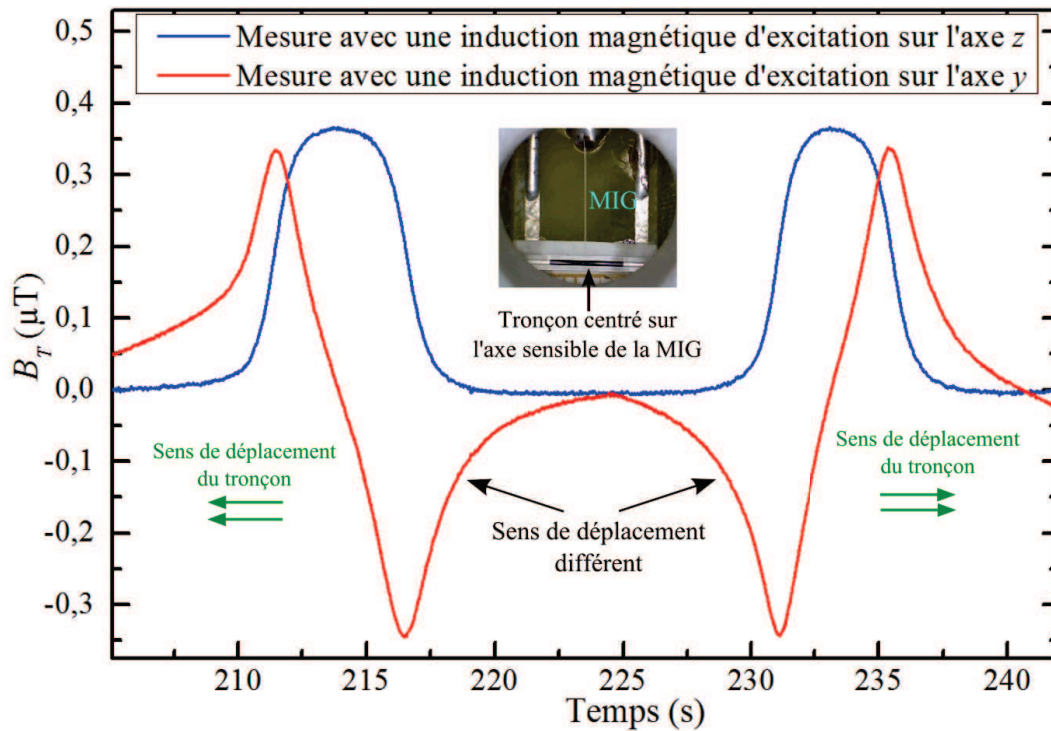


Figure 2. 18: Mesure de l'induction magnétique induite lors de l'aller-retour d'un tronçon de ferrofluide d'une longueur de 5 mm. La photographie est extraite de l'enregistrement vidéo.

La figure 2. 18 montre les réponses au déplacement aller-retour d'un seul tronçon d'une longueur de 5 mm. Il est à noter qu'avec la composante correspondante à l'induction magnétique d'excitation sur l'axe z (en bleu), aucune information sur le sens de déplacement des tronçons n'est disponible, contrairement à la composante avec induction magnétique d'excitation sur l'axe y (en rouge). Par contre, la composante correspondante à l'induction magnétique d'excitation sur l'axe z apporte une information plus pertinente concernant le *lift-off*  $z_0$ . En effet, sachant que lorsque ce dernier tend vers zéro, le signal tend également vers zéro, alors que pour la composante avec induction magnétique d'excitation sur l'axe y, déduire cette information à partir du signal est plus délicat. Par exemple, sur la figure 2. 13 précédente, il n'est pas aisé, à partir du signal, de faire la différence entre un *lift-off*  $z_0$  nul et un *lift-off* de 50  $\mu\text{m}$ , 100  $\mu\text{m}$ , 200  $\mu\text{m}$  ou 300  $\mu\text{m}$ .

Il est donc intéressant, malgré l'encombrement plus important du dispositif, de réaliser une mesure en microfluidique avec deux inductions magnétiques d'excitation, pour améliorer la résolution de la détection et obtenir l'ensemble des informations accessibles. Elles permettent de donner le positionnement, la longueur et le sens de déplacement du tronçon.

La bonne adéquation entre les calculs numériques et les résultats expérimentaux valide le modèle analytique du signal mesuré. Il peut par conséquent être utilisé pour l'analyse des performances du système en fonction de ces paramètres dans un objectif d'optimisation. Généralement, pour la plupart des applications, la difficulté est de détecter des concentrations et des volumes de nanoparticules magnétiques de plus en plus faibles. Dans ce contexte, le seuil de détection, plus petit volume détecté à concentration donnée ou plus petite

concentration mesuré à volume donné, va être limité par le bruit du système de détection. Ainsi, après avoir considéré l'optimisation de la réponse de l'induction magnétique des nanoparticules magnétiques, la prise en compte des optimisations à apporter à l'électronique, au système d'excitation et au bruit afin d'améliorer le RSB est fondamentale. En effet, le seuil de détection pourrait être réduit en abaissant le bruit du capteur, le bruit de l'électronique, ou par une optimisation générale du système de détection.

## 6 Modélisation de la chaine de mesure pour le calcul du RSB

En réalité, un bruit électronique équivalent en tension  $e_n(t)$  s'ajoute à la tension calculée et donnée par l'équation (8) (cf. 3.2.2). Cette tension s'écrit :

$$V_s(t) = \frac{Z(\omega_0, B_{bias})}{\mu_0} \cdot G_a \cdot I_{AC} + G_a \cdot Tr \cdot B_T \cdot \sin(2\pi f_{ext}t) + G_a \cdot e_n(t). \quad (14)$$

Avec

$$e_n(t) = p(t) \cdot \sin(2\pi f_{ext}t) - q(t) \cdot \cos(2\pi f_{ext}t). \quad (15)$$

avec la variance  $\overline{p^2(t)} = \overline{q^2(t)} = e_n^2$ , où  $p(t)$  et  $q(t)$  sont les composantes en phase et en quadrature de phase du bruit, respectivement. A partir de l'équation (15), le signal de sortie total  $V_d$  est donné par :

$$V_d = \frac{1}{\sqrt{2}} \cdot (G_a \cdot G_d \cdot Tr \cdot B_T + G_a \cdot G_d \cdot e_n). \quad (16)$$

où  $e_n = \sqrt{\overline{p^2(t)}}$ . Le rapport signal à bruit de la chaine de mesure s'écrit :  $RSB = \frac{Tr \cdot B_T}{e_n}$ .

Soit :

$$RSB = \frac{B_T}{b_n}. \quad (17)$$

où  $b_n = \frac{e_n}{Tr}$  est le bruit équivalent en champ magnétique ramené en entrée. Il prend en compte les contributions de bruit blanc et de bruit  $1/f$ . Soit :

$$b_n = \sqrt{2} \cdot \sqrt{\left( \int_{f_{ext}-\frac{\Delta f}{2}}^{f_{ext}+\frac{\Delta f}{2}} \left( \frac{c_1^2}{(f_{ext}-c_2)^2} + c_3^2 \right) \cdot df \right)}. \quad (18)$$

où  $c_1, c_2, c_3$  sont des constantes associées au modèle de bruit et  $\Delta f$  est la bande passante de la détection synchrone. La bande passante  $\Delta f$  est choisie suffisamment grande pour être adaptée au débit des nanoparticules magnétiques circulant dans le microcanal. Les effets de slew-rate sont négligés.

## 6.1 Expression du RSB

Les bobines d'excitation des nanoparticules magnétiques jouent également un rôle prépondérant pour l'optimisation du RSB du système. Elles sont caractérisées par leur géométrie et le nombre de tours qui définissent leur transfert et leurs paramètres électriques comme l'inductance  $L_b$  et la résistance  $R_b$  (cf. Annexe 1). Ces paramètres vont être introduits dans le calcul du RSB afin de déterminer directement l'impact de la géométrie des bobines sur le signal et ainsi explorer des voies d'optimisations. À partir des équations (5), (17), (18) et (A.1) (cf. Annexe 1), une expression générale, permettant de calculer le RSB optimal du système en fonction de ces paramètres, incluant le modèle analytique de l'induction magnétique générée par le déplacement des nanoparticules magnétiques dans le microcanal, est donnée par :

$$RSB = \left( \frac{\chi_m \cdot C \cdot \mathcal{V}_t \cdot \left(\frac{4}{5}\right)^{3/2} \cdot \mu_0 \cdot \frac{N \cdot I}{r_b}}{4\pi \cdot b_n} \right) \cdot f_{Bextz/Bexty}(x_1, x_2, y_1, y_2, z_0). \quad (19)$$

où  $I$  est le courant circulant dans les bobines d'Helmholtz d'excitation,  $N$  leur nombre de tours et  $r_b$  le rayon des bobines. Avec  $f_{Bextz}$  et  $f_{Bexty}$  les fonctions des modèles avec induction magnétique d'excitation sur l'axe  $z$  ou sur l'axe  $y$ , respectivement, telles que :

$$f_{Bextz}(x_1, x_2, y_1, y_2, z_0) = \frac{1}{(x_2 - x_1)(y_2 - y_1)} \cdot \left( \begin{array}{l} \frac{1}{x_2^2 + z_0^2} \cdot \left( \frac{y_2}{\sqrt{x_2^2 + y_2^2 + z_0^2}} - \frac{y_1}{\sqrt{x_2^2 + y_1^2 + z_0^2}} \right) - \\ \frac{1}{x_1^2 + z_0^2} \cdot \left( \frac{y_2}{\sqrt{x_1^2 + y_2^2 + z_0^2}} - \frac{y_1}{\sqrt{x_1^2 + y_1^2 + z_0^2}} \right) \end{array} \right)$$

et

$$f_{Bexty}(x_1, x_2, y_1, y_2, z_0) = \frac{1}{(x_2 - x_1)(y_2 - y_1)} \cdot \left( \begin{array}{l} \frac{1}{\sqrt{x_2^2 + z_0^2}} \cdot \left( \frac{1}{\sqrt{x_2^2 + y_1^2 + z_0^2}} - \frac{1}{\sqrt{x_2^2 + y_2^2 + z_0^2}} \right) + \\ \frac{1}{\sqrt{x_1^2 + z_0^2}} \cdot \left( \frac{1}{\sqrt{x_1^2 + y_2^2 + z_0^2}} - \frac{1}{\sqrt{x_1^2 + y_1^2 + z_0^2}} \right) \end{array} \right).$$

Cette fonction est donc introduite dans le calcul du RSB en fonction de la configuration choisie (configuration de la partie 3 ou 4).

## 6.2 Optimisation du RSB

Afin d'améliorer le RSB, les contributions des sources de bruit du capteur et de la chaîne de mesure doivent être minimisés tout en conservant une bande passante de mesure adaptée à la détection des nanoparticules en mouvement dans le canal. Avec un conditionnement et une polarisation appropriés de la MIG, il est possible d'atteindre les limites physiques de ces capteurs. D'un autre côté, le signal peut également être optimisé. En effet, plus l'intensité de l'induction magnétique d'excitation est grande et plus la réponse de l'induction magnétique générée par les nanoparticules magnétiques sera élevée, jusqu'à atteindre un seuil correspondant à la saturation de ces dernières. Dans le cas de l'échantillon de ferrofluide utilisé, la valeur de cette induction magnétique de saturation est de 100 mT.

L'augmentation du signal passe par une augmentation du transfert des bobines d'Helmholtz d'excitation et du courant les parcourant. Un transfert élevé est obtenu par un grand nombre de tours  $N$  ( $T_r \propto N$ ) au détriment de la bande passante des bobines ( $B_p \propto 1/N^\alpha$  avec  $1 < \alpha < 2$ ). L'augmentation du courant est restreinte en pratique par deux limitations. La première limitation est celle de la puissance que doit fournir le système et qui peut être dissipée (*limitation technologique*). Elle est introduite par la suite dans le modèle par la valeur maximale du courant qui peut être débité par la source  $I_{fournie}^{max}$ . La seconde limitation est relative à la densité de courant maximale que peut supporter le fil utilisé pour la conception des bobines d'Helmholtz (*limitation physique*). Elle dépend du matériau utilisé, ici du cuivre, et est exprimée par le courant maximal,  $I_{phys}^{max}$ , en fonction de la section du fil.

Les contributions de bruit du capteur et de la chaîne de mesure peuvent être minimisées classiquement en réduisant la bande passante,  $\Delta f$ , à la valeur minimum adaptée à la détection des nanoparticules en mouvement dans le canal. La bande passante de mesure doit bien sûr être inférieure à la bande passante des bobines de Helmholtz.

La nature en  $1/f$  du bruit dans le cas des capteurs comme la MIG conduit à la question de la position de la bande passante de mesure dans la bande passante des bobines de Helmholtz. Pour une bande passante de mesure donnée, l'amplitude efficace du bruit augmente avec la diminution de la fréquence d'excitation ( $b_n \propto 1/\sqrt{f_{ext}}$ ). D'un autre côté, la diminution de la fréquence d'excitation permet en adaptant en conséquence la bande passante des bobines, par une réduction du nombre de tours  $N$ , d'augmenter le signal ( $V_s \propto 1/\sqrt[3]{f_{ext}}$ ). Globalement, la variation du rapport signal à bruit ( $RSB \propto f_{ext}^{1/2-1/\alpha}$ ) conduit à choisir la fréquence d'excitation la plus basse possible en tenant compte de la bande passante de mesure utile pour la détection des nanoparticules en mouvement.

En dehors de la bande de passante de mesure utile pour la détection les limitations de courant évoquées précédemment pour l'augmentation du signal doivent être prises en compte en pratique.

Lors des évaluations numériques, les conditions expérimentales sont prises en compte en fixant le courant maximum que peut débiter la source d'excitation utilisée, ( $I_{fournie}^{max} = 3 \text{ A}$ ) et le courant maximal ( $I_{phys}^{max} = 5 \cdot 10^6 \cdot s_f$ ) avec  $s_f$  est la section du fil. Le modèle complet ainsi

développé permet l'étude des tendances du rapport signal à bruit en fonction de contraintes de volumes de détection et de puissance dissipée dans le système de détection.

### 6.3 Comportement du RSB en fonction des paramètres du système

Cette section illustre certaines tendances comportementales du RSB du système en fonction de ses paramètres et de la géométrie des bobines d'excitation d'Helmholtz. La *figure 2. 19* schématise les interactions apparaissant dans le programme Matlab entre les paramètres d'entrée et les performances évaluées en sortie.

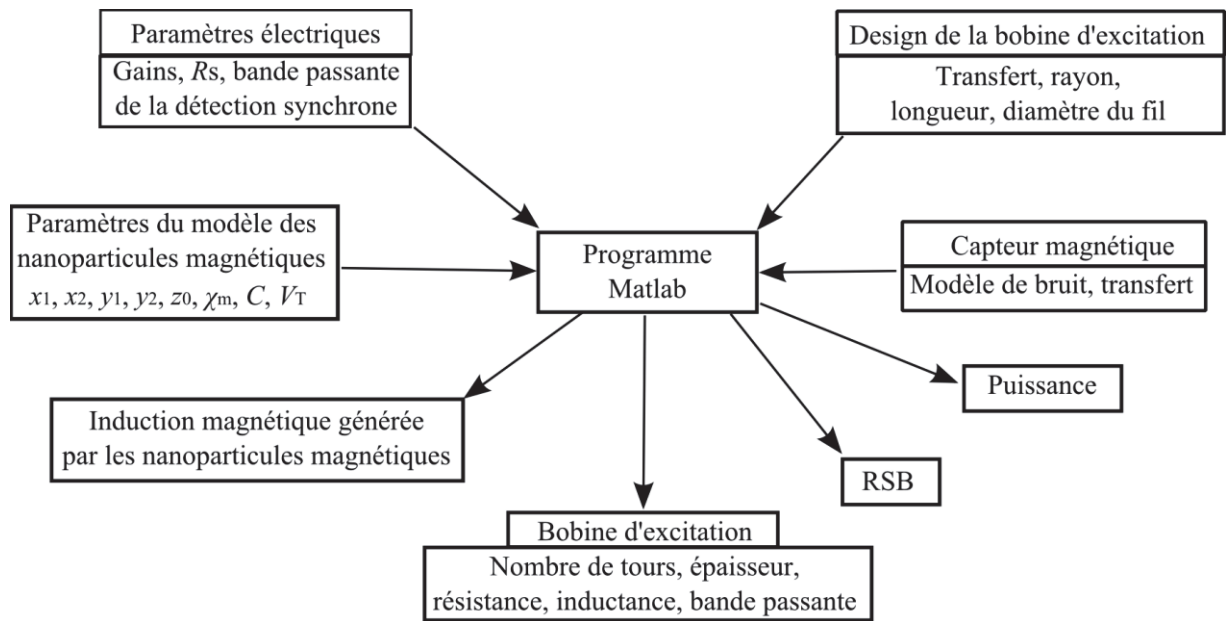


Figure 2. 19 : Schéma des interactions apparaissant dans le programme Matlab développé et utilisé pour la modélisation.

Le modèle utilisé prend en compte :

- Tous les paramètres du modèle d'induction magnétique générée par les nanoparticules magnétiques (la concentration  $C$ , le volume  $\mathcal{V}_T$  des nanoparticules magnétiques, les dimensions et positions du capteur  $x_1$  et  $x_2$ , la longueur des plugs  $y_2 - y_1$  et le *lift-off*,  $z_0$ ).
- Les paramètres de l'électronique (la tension d'excitation, la résistance série avec les bobines d'excitation, la bande passante de la détection synchrone, etc.)
- La géométrie des bobines d'Helmholtz d'excitation (le rayon, la longueur, l'épaisseur, le nombre de tours des bobines et le diamètre du fil utilisé).
- Le modèle de bruit du capteur utilisé.

A partir de ces paramètres, le modèle calcule :

- L'induction magnétique générée à partir de l'équation (5).
- Le RSB du système et la puissance en fonction de la fréquence d'excitation  $f_{ext}$  et la résistance en série  $R_S$ .

Pour une meilleure compréhension de la problématique, une étude de l'évolution du RSB a été menée avec quelques illustrations de cas les plus représentatifs. Sur toutes les figures qui suivent, deux cas sont représentés, l'un sans limitation physique ou technologique (lignes solides, cas idéal) et l'autre avec limitation (petits cercles, cas réel).

Les figures 2. 20 et 2. 21 présentent des courbes de RSB en fonction de la fréquence d'excitation dans le cas de volumes de détection contraints. Dans tous les cas, le transfert des bobines (12 mT/A) est le même.

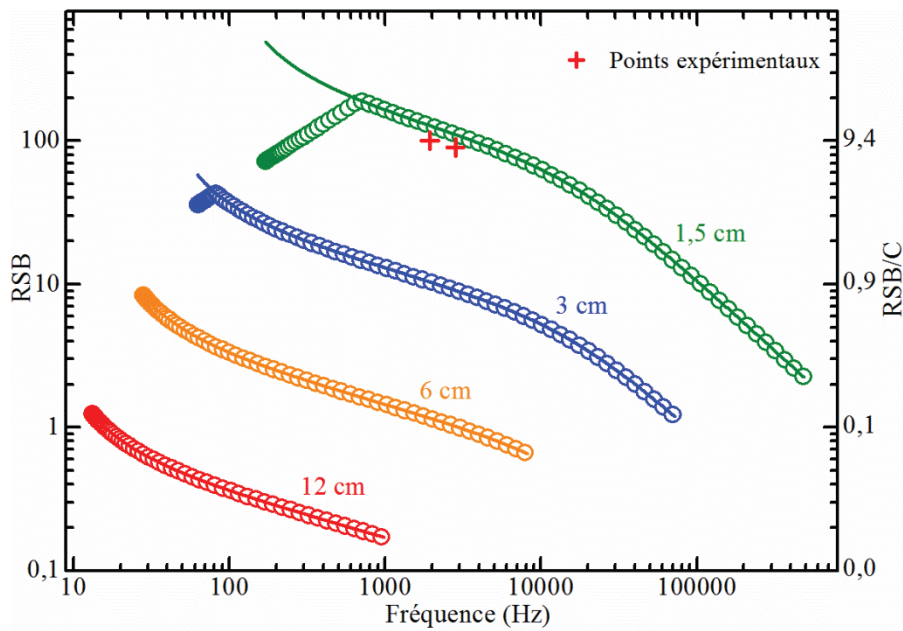


Figure 2. 20: RSB et RSB normalisé sur la concentration (RSB/C) du système en fonction de la fréquence d'excitation, pour un volume de nanoparticules magnétiques de 18 nl ( $y_2 - y_1 = 0,3$  mm), pour différents rayons de bobines d'excitation (1,5 cm, 3 cm, 6 cm et 12 cm), pour un même transfert de bobines de Helmholtz et pour une même tension d'excitation de 10 V (avec (petits cercles) et sans (lignes solides) limitation de courant).

La figure 2. 20 illustre la tendance attendue avec le RSB augmentant avec la diminution de la fréquence d'excitation. Les courbes montrent également que le RSB décroît en fonction du rayon des bobines d'excitation à tension d'excitation de 10 V et transfert des bobines constants. Le transfert constant des bobines signifie que le nombre de tour varie comme le rayon des bobines ( $N \propto r_b T_r$ ). Ainsi lorsque le rayon des bobines diminue, le nombre de tour diminue, et la résistance des bobines aussi. Le courant injecté à tension constante est alors plus important et par conséquent le signal mesuré et le RSB également. La réduction de la dimension des bobines pour la détection dans un volume plus petit est favorable au RSB. Les croix en rouge sont deux points expérimentaux. La baisse du RSB avec l'augmentation du volume des bobines d'excitations peut être compensée par une tension d'excitation augmentée en conséquence. Ainsi, les bobines de plus grande dimension peuvent atteindre un RSB semblable à celui obtenu avec la plus petite bobine (1,5 cm de rayon) au prix d'une tension d'alimentation, et donc d'une dissipation de puissance, plus grande comme représenté sur la figure 2. 21.

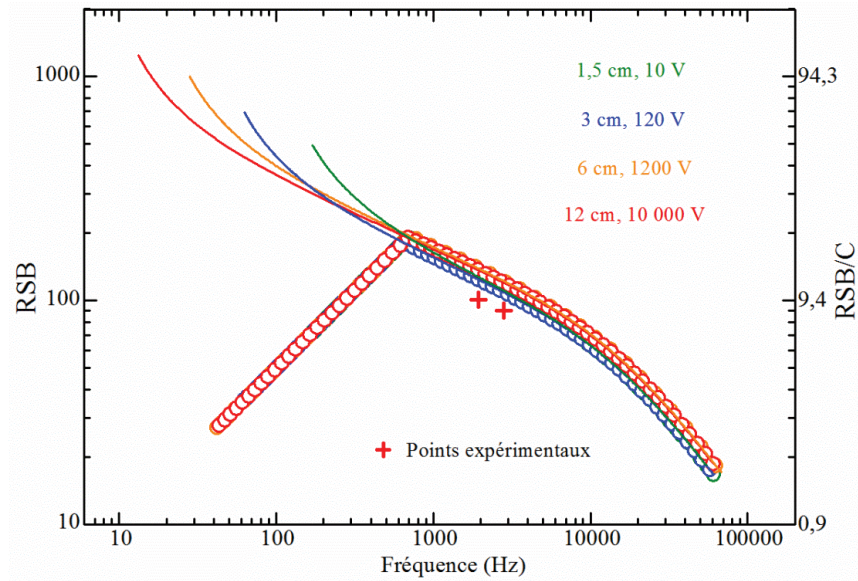


Figure 2. 21: RSB et RSB normalisé sur la concentration en mol/l (RSB/C) du système en fonction de la fréquence d'excitation, pour un volume de nanoparticules magnétiques de 18 nl ( $y_2 - y_1 = 0,3$  mm), pour différents rayons de bobines d'excitation (1.5 cm, 3 cm, 6 cm et 12 cm), pour un même transfert de bobine et pour différentes tensions d'excitation (adaptée pour chacun des rayon, respectivement, de 10 V, 120 V, 1200 V et 10 000 V), avec (petits cercles) et sans (lignes solides) limitation de courant.

En figure 2. 21, un RSB optimum de 200 est obtenu pour une fréquence d'excitation de 700 Hz. Cependant, pour atteindre un même ordre de grandeur de RSB avec l'augmentation de la taille des bobines, les puissances mises en œuvre sont de plus en plus importantes comme le résume la figure 2. 22.

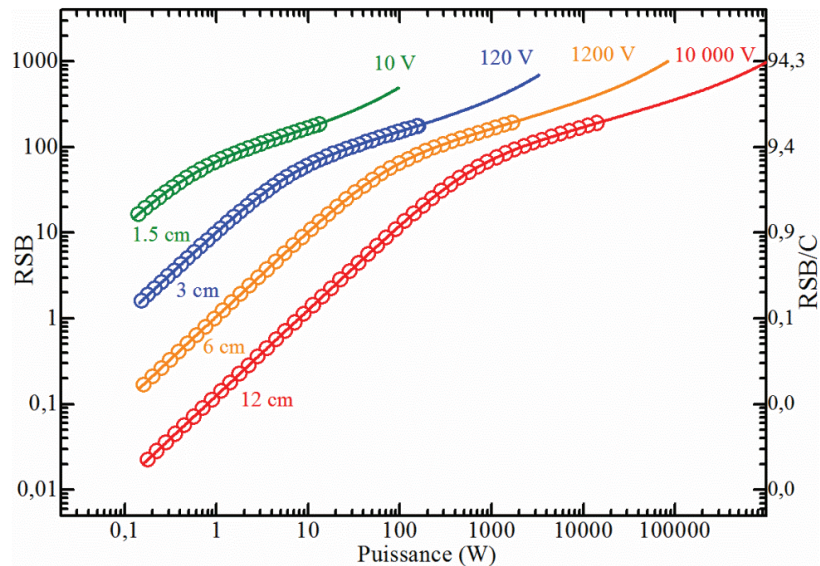


Figure 2. 22 : RSB et RSB normalisé sur la concentration en mol/l (RSB/C) du système en fonction de la puissance, pour un volume de nanoparticules magnétiques de 18 nl ( $y_2 - y_1 = 0.3$  mm), pour différents rayons de bobines d'excitation (1,5 cm, 3 cm, 6 cm et 12 cm), pour des tensions d'excitation adaptées pour chacun des rayons, respectivement, de 10 V, 120 V, 1200 V et 10 000 V, avec (petits cercles) et sans (lignes solides) limitation de courant.

La *figure 2. 22* permet de visualiser le RSB atteignable en fonction de la puissance dissipée pour les différents rayons de bobines d’excitation. Pour le dispositif expérimental dont les bobines font 1,5 cm de rayon, une puissance de seulement 2 W est nécessaire pour obtenir un RSB proche de 100. Il est à noter que pour un rayon de bobine de 12 cm, le RSB est inférieur à 1 avec une même puissance.

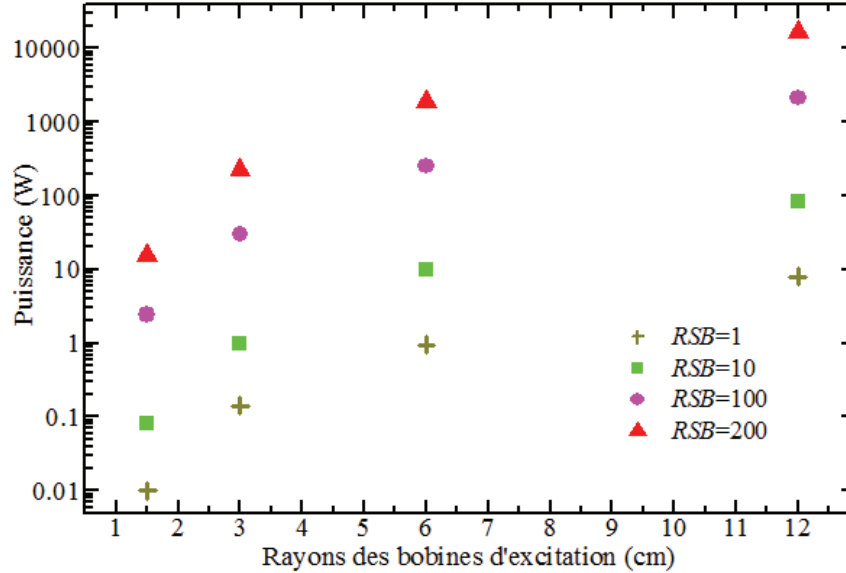


Figure 2. 23 : Puissance dissipée nécessaire en fonction des rayons des bobines d’excitation (1,5 cm, 3 cm, 6 cm et 12 cm), pour un même transfert des bobines, pour un volume de nanoparticules magnétiques de 18 nl et pour différents RSB de 1, 10, 100 et 200.

La *figure 2. 23* présente la puissance requise en fonction des rayons des bobines permettant d’atteindre un RSB de 1, 10, 100 et 200. Il est à noter qu’avec des bobines de 12 cm de rayon une puissance de 2000 W est requise pour atteindre un RSB de 200. La puissance dissipée nécessaire varie avec le volume de détection utile entre les bobines d’excitation ( $P \propto r_b^3$ ). La conception des bobines d’excitation est contrainte pour une application par le volume de l’échantillon à analyser et des puissances importantes nécessitant des systèmes de refroidissement sont à prévoir pour des volumes dépassant le décimètre cube. Dans le cadre des applications de détection dans des systèmes microfluidiques, la taille réduite des bobines est favorable à de grand RSB avec des tensions d’alimentation et des bandes passantes acceptables.

## 7 Vers une application biomédicale de détection

Pour cette partie, le dispositif microfluidique avec microcanal en PDMS (*cf.* partie 2, *figure 2. 2*) et des particules magnétiques utilisées dans les applications biomédicales (USPIOs) sont utilisés. Avant la mesure dans le système microfluidique, une mesure préalable des nanoparticules est réalisée pour estimer le seuil de détection en fonction de la réponse magnétique des particules.



### 7.1 Caractérisation avec nanoparticules magnétiques

L'expérience est réalisée en plaçant un tube de nanoparticules d'un volume de 180  $\mu\text{l}$ , dans le dispositif représenté sur la *figure 2. 24* puis en mesurant la différence de tension entre le signal, avec et sans échantillon. La configuration choisie est celle de la partie 3 (induction magnétique d'excitation suivant l'axe  $z$ ).

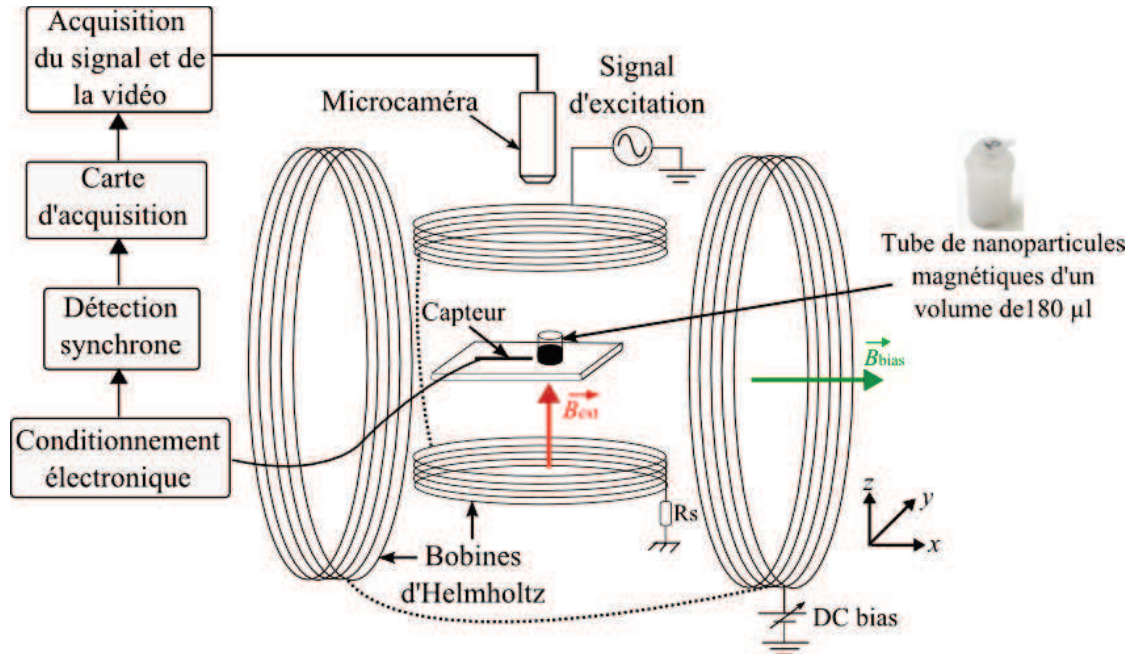


Figure 2. 24 : Schéma simplifié du dispositif expérimental utilisé pour la détection des nanoparticules magnétiques en statique.

Les nanoparticules magnétiques utilisées pour ces mesures sont des USPIOs d'un diamètre de 20 nm (*cf.* chapitre 1, tableau 1.4, échantillon numéro 2). La *figure 2. 25* ci-dessous illustre les résultats des mesures, pour différentes concentrations de ces nanoparticules magnétiques et pour un même volume de 180  $\mu\text{l}$ . Neuf échantillons de nanoparticules magnétiques ont été utilisés avec une concentration décroissante de 18 mmol (Fe)/l à 70  $\mu\text{mol}$  (Fe)/l, correspondant à une dilution d'un facteur  $\frac{1}{2}$  entre chaque échantillon. La ligne rouge à 1.7 nT dans la *figure 2. 25* représente le seuil de détection du système évalué avec le modèle (19) pour une bande passante de 1.6 Hz correspondant à celle de la mesure.

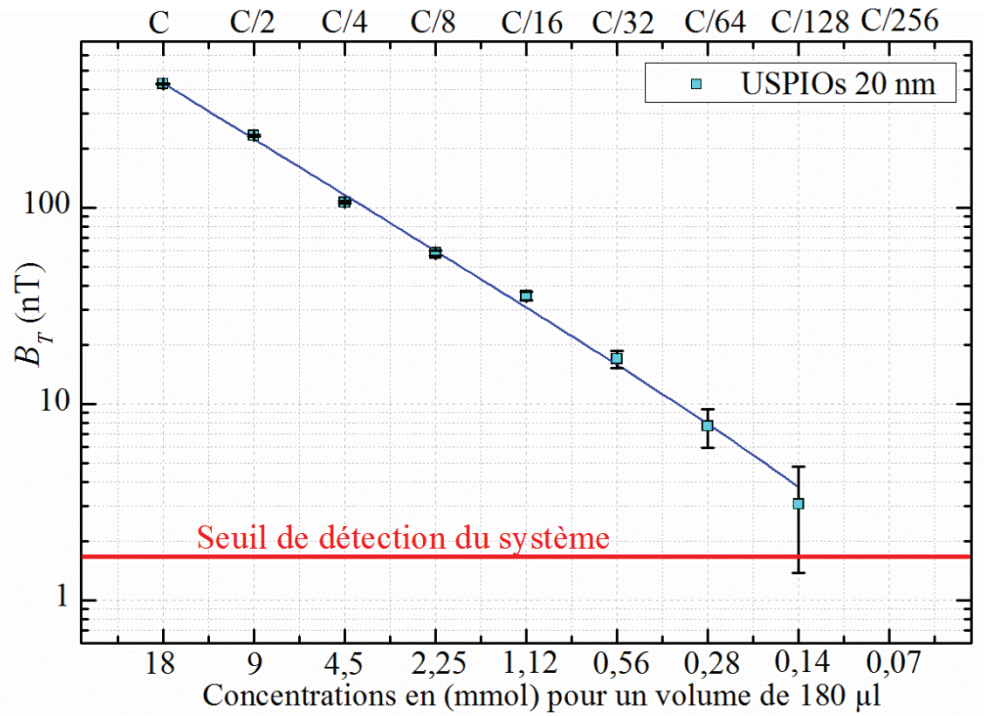


Figure 2. 25: Induction magnétique mesurée en statique, pour différentes concentrations de nanoparticules magnétiques. L'incertitude de mesure pour chaque échantillon est donnée sur le graphique.

Le signal mesuré et illustré sur la *figure 2. 25* est bien linéairement proportionnel à la concentration des nanoparticules magnétiques en accord avec la modélisation physique de la détection. La plus petite concentration détectée est de 140  $\mu\text{mol/l}$ . La limite du seuil de détection du système, ici pour une bande passante de 1.6 Hz, empêche la détection du dernier échantillon de 70  $\mu\text{mol/l}$ . Pour une application dans le domaine biomédical et plus particulièrement pour la détection en *in-vivo*, les concentrations et les volumes de nanoparticules magnétiques sont très faibles pour respecter les dosages maximum admissibles surtout lorsqu'elles sont injectées dans un corps humain (*cf.* chapitre 1, partie 3.2.3). L'optimisation du système de détection est fondamentale afin réduire la limite de détection. Des capteurs MIG utilisés dans des conditions optimales de limite de bruit et des alimentations plus puissantes permettent d'envisager 4 ordres de grandeur de réduction de la limite de détection.

## 7.2 Mesures dans le dispositif microfluidique

Cette partie présente des résultats expérimentaux avec le système microfluidique et les particules utilisées dans les applications biomédicales.

Le système microfluidique utilisé est le microcanal fabriqué en PDMS par l'équipe de l'IEMN de Lille (*cf.* partie 2). La configuration de détection utilisé est semblable à celle décrite en partie 3. La *figure 2. 26* présente le schéma du dispositif microfluidique complet, canaux et contacts électriques, et une photographie du dispositif.

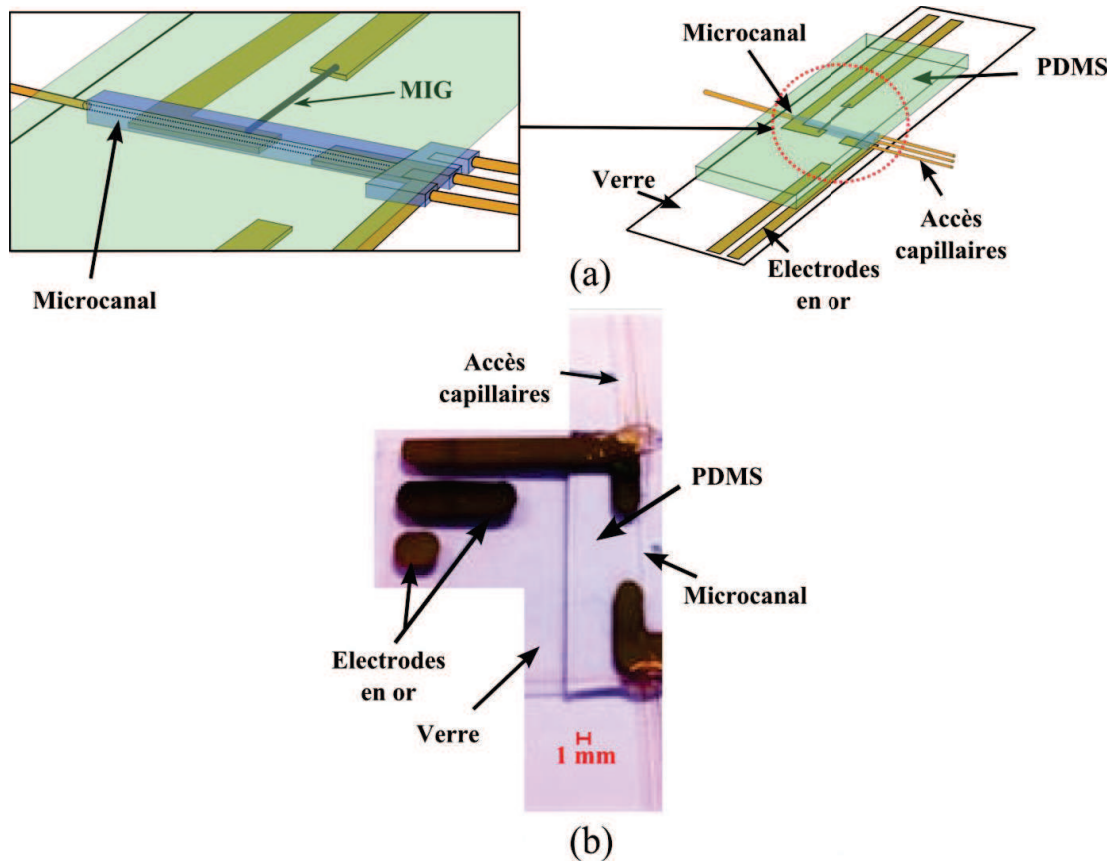


Figure 2. 26 : (a) Schéma complet du dispositif microfluidique (b) photographie du dispositif.

La figure 2. 26(a) montre le positionnement du capteur MIG par rapport au microcanal. Il est à noter que le capteur ne se trouve pas directement sous le PDMS mais sur la face opposé du substrat en verre du fait du procédé de fabrication. Le canal et la MIG sont alors séparés par une épaisseur de verre de  $150\ \mu\text{m}$ .

Les nanoparticules utilisées sont des USPIOs (UltraSmall Particles of Iron Oxyde) dont le diamètre est de  $20\ \text{nm}$  et la concentration de  $230\ \text{mmol (Fe)/l}$  (cf. chapitre 1, tableau 1.4, échantillon numéro 3). Afin de démontrer la capacité de détection de l'induction magnétique générée par ces USPIOs, des tronçons périodiques d'une même concentration, même longueur et même vitesse sont injectés dans le microcanal. Pour y parvenir, trois pompes à seringues automatisées sont utilisées pour générer des tronçons réguliers avec une longueur et une vitesse spécifique. Les seringues sont connectées aux capillaires du système microfluidique. Les capillaires qui se situent aux extrémités sont remplis d'une huile transparente alors que le capillaire central est rempli de nanoparticules magnétiques USPIOs, de sorte qu'à leur jonction se forment des tronçons réguliers d'USPIOs comme représenté sur la figure 2. 27 ci-dessous :

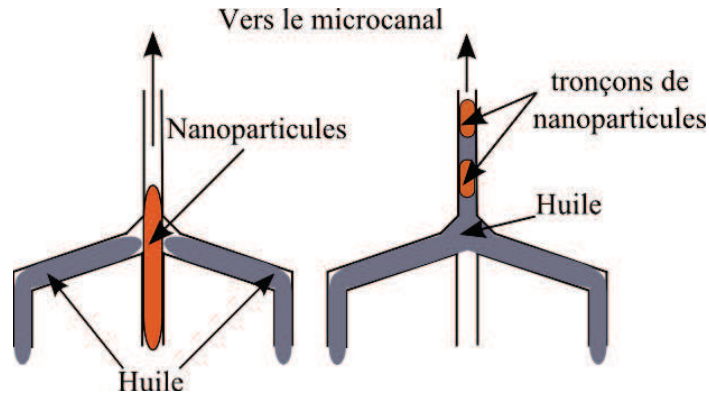


Figure 2. 27 : Méthode utilisée pour former des tronçons réguliers dans le microcanal à l'aide des capillaires.

Les débits sont contrôlés par les pompes à seringues et sont, respectivement, de  $0,9 \mu\text{l}/\text{mn}$  et  $0,8 \mu\text{l}/\text{mn}$  pour l'huile et les USPIOS. Dans ces conditions, les tronçons font  $2 \text{ mm}$  de long. Ils correspondent à un volume de nanoparticules magnétiques de  $20 \text{ nl}$  ( $70 \mu\text{m} \times 170 \mu\text{m} \times 2 \text{ mm}$ ).

En considérant ce dispositif expérimental, son niveau de bruit et sa configuration et en utilisant le modèle, la longueur théoriquement détectable pour une concentration de  $230 \text{ mmol}(\text{Fe})/\text{l}$  est de  $2 \text{ mm}$  avec un RSB de  $1,6$  (pour une bande passante de post-détection de  $7,8 \text{ Hz}$ ). Afin de discriminer toute contribution de bruit ou de pression au signal mesuré, au début de la mesure, uniquement de l'huile est injecté (liquide non magnétique). Par la suite, les tronçons d'USPIOS sont injectés. La figure 2. 28 présente un résultat de mesures.

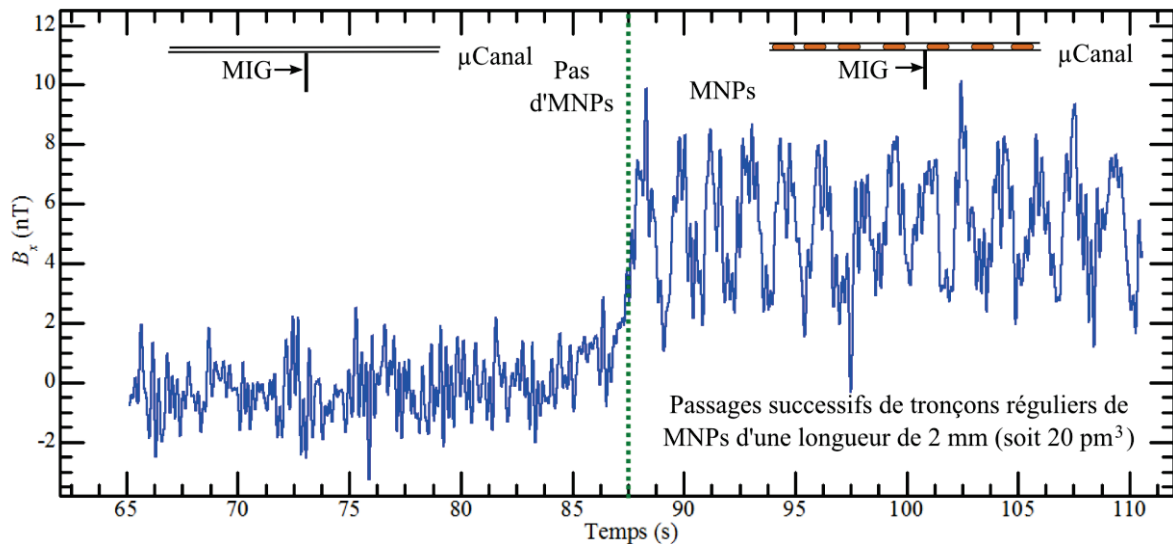


Figure 2. 28 : Induction magnétique mesurée, avant et après (tirets vert,  $87^{\text{ème}}$  seconde) l'injection de tronçons réguliers de nanoparticules magnétiques USPIOs d'une longueur de  $2 \text{ mm}$  et concentration de  $230 \text{ mmol}/\text{l}$ .

La mesure de la figure 2. 28 montre clairement qu'avant la  $87^{\text{ème}}$  seconde, quand uniquement de l'huile est injecté, seulement du bruit est enregistré. Le passage d'un liquide non magnétique ne provoque aucun signal significatif. Après la  $87^{\text{ème}}$  seconde (les tirets en vert sur la figure 2. 28), des tronçons d'USPIOs d'une longueur de  $2 \text{ mm}$  (volume de  $20 \text{ nl}$ ) sont injectés. Les passages successifs de ces tronçons sont alors détectés (pics réguliers sur la

figure 2. 28). Tel qu'attendu, les tronçons d'un volume de 20 nl et d'une concentration de 230 mmol/l sont détectables avec un RSB d'environ 2. Ceci représente le seuil de détection du système développé et il est désormais possible d'utiliser les modèles afin d'envisager les améliorations à y apporter et d'optimiser ce seuil. Les voies d'optimisations en dehors de sources d'alimentation plus puissante concernent essentiellement la mise en œuvre des capteurs MIG dans des conditions optimales. Une telle mise en œuvre, dans le contexte du dispositif de détection de nanoparticules, implique le développement de pièces mécaniques de précision. A travers des investissements relativement modestes, le seuil de détection pourrait être diminué de 4 à 5 ordres de grandeur.

## 8 Conclusion et perspectives

Afin d'illustrer l'utilité du système de détection développée et du modèle réalisé, reconsidérons comme application, la détection *in-vivo*, à l'intérieur de l'être vivant, des nanoparticules magnétiques en tant que marqueurs biologiques circulant dans une veine d'une main humaine. Dans ce cas, le rayon des bobines d'excitation doit être adapté pour y faire entrer la main même si le but est de détecter les nanoparticules dans une veine de dimension analogue au microcanal étudié. Des bobines dont le rayon est de 6 cm ou plus sont alors nécessaires. La puissance requise doit être adaptée en conséquence. En tenant compte du dosage maximal à ne pas dépasser correspondant à une concentration de 40  $\mu\text{mol}(\text{Fe})/\text{l}$  pour l'être humain, le seuil de sensibilité peut être défini. Connaissant ces contraintes, le modèle développé permet l'étude de la faisabilité de détection, le dimensionnement et l'optimisation d'un système. Supposons finalement que le *lift-off* minimal dans ce cas, altitude entre le capteur et la veine en tenant compte de l'épaisseur d'une main humaine, est de 0,5 cm pour une distance capteur/microcanal,  $x_1$ , nulle alors une première estimation grossière de la faisabilité de détection peut être faite.

Les bobines d'excitation dont le rayon est de 6 cm ont un transfert de 50 mT/A au lieu de 12 mT/A auparavant. Un diamètre de fil de cuivre de 2 mm au lieu 0,6 mm pour réduire la résistance série des bobines. Le bruit blanc de la MIG utilisée pour la mesure était de 100 pT/ $\sqrt{\text{Hz}}$ . Avec les avancées actuelles de la technologie des capteurs MIG, ce niveau peut être réduit d'un facteur 100. Dans ces conditions et en utilisant un générateur de tension d'excitation de 2000 V (et de puissance de 5000 W), un tronçon d'une longueur de 3 mm (volume de 180 nl) et d'une concentration de 40  $\mu\text{mol}/\text{l}$  pourrait être détecté avec un RSB de 2. Bien sûr, d'autres optimisations peuvent être envisagées. Cependant, en pratique, les nanoparticules magnétiques circulant dans le sang sont diluées et pas confinées sous forme de tronçons avec une concentration constante ! Pour le moment, l'application de la détection *in-vivo* reste difficilement envisageable. Par contre, pour des applications *ex-vivo*, en dehors du corps humain, où les contraintes sur la concentration sont nettement moins importantes, la détection est beaucoup plus simple et peut-être facilitée par l'utilisation de méthode de concentration des nanoparticules.

En effet, il est possible d'injecter des nanoparticules magnétiques en *in-vivo*, puis, d'analyser un échantillon de sang en *ex-vivo*. Supposons que l'on extrait un échantillon de

sang au travers d'une petite veine dont le diamètre est d'environ 3,5 mm via un cathéter. La vitesse du sang dans une petite veine est d'environ 20 cm/s, ce qui correspond à un débit de 1.9 ml/s. Le dosage maximal des nanoparticules magnétiques pour le corps humain étant d'environ 40  $\mu\text{mol/l}$ , il correspond, pour un débit de 1.9 ml/s, à 76 nmol/s. En concentrant *ex-vivo* les nanoparticules extraites à travers la veine grâce à un simple aimant des concentrations détectables peuvent être atteintes. Dans le cas présent, le nombre de moles détectables par le système développé est de 4,6 nmol. Ce nombre de mole est atteint au bout de seulement 60 ms (4.6/76). Un tel temps rend réaliste l'utilisation du système de détection développé pour des applications d'analyse *ex-vivo* utilisant les nanoparticules magnétiques comme marqueurs.

Le travail présenté dans ce chapitre, à travers la modélisation complète du système de détection permettant le dimensionnement et l'optimisation pour une application donnée, constitue un apport significatif et qualitatif à la problématique de la détection de nanoparticules magnétiques. Les cas particuliers des dispositifs microfluidiques développés et testés expérimentalement valident la démarche de modélisation globale du problème.

Le chapitre 3 suivant présente une modélisation et des mesures en 2D pour des applications d'imagerie magnétique avec nanoparticules magnétiques. Le cas 1D se révèle être un cas particulier de la 2D. Une modélisation plus générale est alors proposée pour le cas 2D. Les allures des signaux, comme celles présentées en *figure 2.17* ou *figure 2.18*, restent les mêmes et correspondent alors au balayage d'une surface de nanoparticules magnétiques sur un plan( $x, y$ ) avec un capteur fixe et une induction magnétique d'excitation sur un seul axe.

# Chapitre 3 : De la modélisation à la reconstruction spatiale en 2D

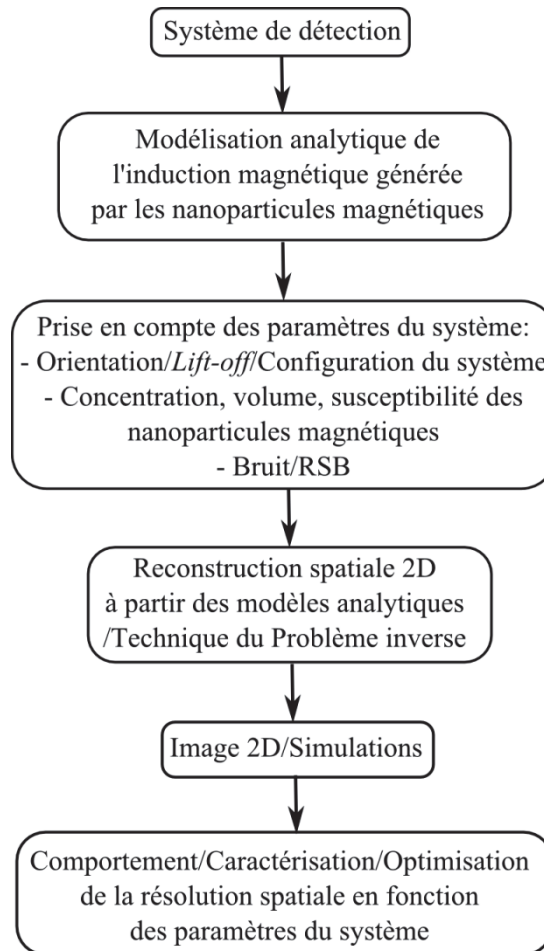
## Sommaire

1	Introduction .....	68
2	Le système de détection .....	69
2.1	Configuration .....	69
2.2	Induction magnétique induite par les nanoparticules magnétiques.....	70
3	Technique d'inversion : application à la reconstruction spatiale .....	72
3.1	Principe général.....	72
3.2	Modélisation de l'équation d'inversion.....	73
4	Etude, simulation et propriétés de la méthode de reconstruction en 2D .....	80
4.1	Mise en œuvre de la méthode.....	80
4.2	Etude la résolution spatiale du motif à l'aide de simulations.....	81
4.2.1	Résolution spatiale, $s$ , en fonction du <i>lift-off</i> , $z_0$ .....	81
4.2.2	Résolution spatiale, $s$ , en fonction de la concentration des NPMs et de $B_{ext}$ .....	83
5	Etude de la résolution spatiale ultime (pour un pixel).....	85
5.1	Evolution de la résolution spatiale, $s$ , en fonction du pas spatial d'échantillonnage ( $\Delta x$ ou $\Delta y$ ).....	85
5.2	Résolution spatiale ultime, $s$ , en fonction du rapport signal à bruit pic de l'image ( $RSB_{pic}$ ).....	86
5.3	Expression analytique simplifiée de la résolution spatiale pour un pixel .....	89
6	Dispositif expérimental et validation des modèles.....	98
7	Conclusion.....	102

## 1 Introduction

Avec une démarche comparable à celle du chapitre 2, ce chapitre présente une modélisation analytique des mesures magnétiques de dispositifs cette fois à deux dimensions (2D), *i.e.* dispositif d'imagerie magnétique de nanoparticules. La modélisation repose sur les mêmes modèles physiques que dans le cas à une dimension. Une méthode de reconstruction spatiale des images de nanoparticules à partir des mesures magnétiques –l'image magnétique- est décrite de façon analytique. Cette mise en équation permet d'étudier la variation de la résolution spatiale lors de la reconstruction de l'image de nanoparticules à partir de l'image magnétique, en fonction des paramètres du système (*lift-off*, bruit, etc..). Cette étude permet ainsi d'évaluer les limites en termes de résolution spatiale d'un tel système. La dernière partie de ce chapitre est consacrée à la validation des modèles à travers une comparaison entre les simulations et les mesures.

La *figure 3. 1* résume les différentes étapes d'analyse de ce chapitre, de la modélisation de l'induction magnétique générée par les nanoparticules magnétiques, l'image magnétique, à la reconstruction spatiale en 2D.



*Figure 3. 1 : Présentation des différentes étapes de modélisation, simulation et reconstruction spatiale dédiées à l'imagerie magnétique et appliquées à la détection nanoparticules magnétiques.*



## 2 Le système de détection

### 2.1 Configuration

L'objectif de la technique d'imagerie magnétique développée est de reconstruire des images correspondant à la répartition surfacique de nanoparticules magnétiques sur un plan  $(x, y)$  à partir de mesures d'induction magnétique induite par l'aimantation de ces dernières. L'induction magnétique est mesurée à l'aide d'un capteur magnétique. Par un balayage du plan, il est alors possible de créer une image magnétique de la surface qui pourra après traitement conduire à une image de la répartition des nanoparticules magnétiques.

Comme présentée précédemment (*cf.* chapitre 1), une induction magnétique d'excitation est nécessaire pour magnétiser les nanoparticules magnétiques. Elle est générée perpendiculairement à l'axe sensible du capteur magnétique afin d'obtenir une plus grande dynamique de mesure. Dans le système d'imagerie développé, le capteur se déplace sur un plan  $(x, y, z_0)$ , avec  $z_0$  le *lift-off* du capteur par rapport à la surface de l'échantillon. La configuration de cette mesure est présentée en *figure 3. 2*.

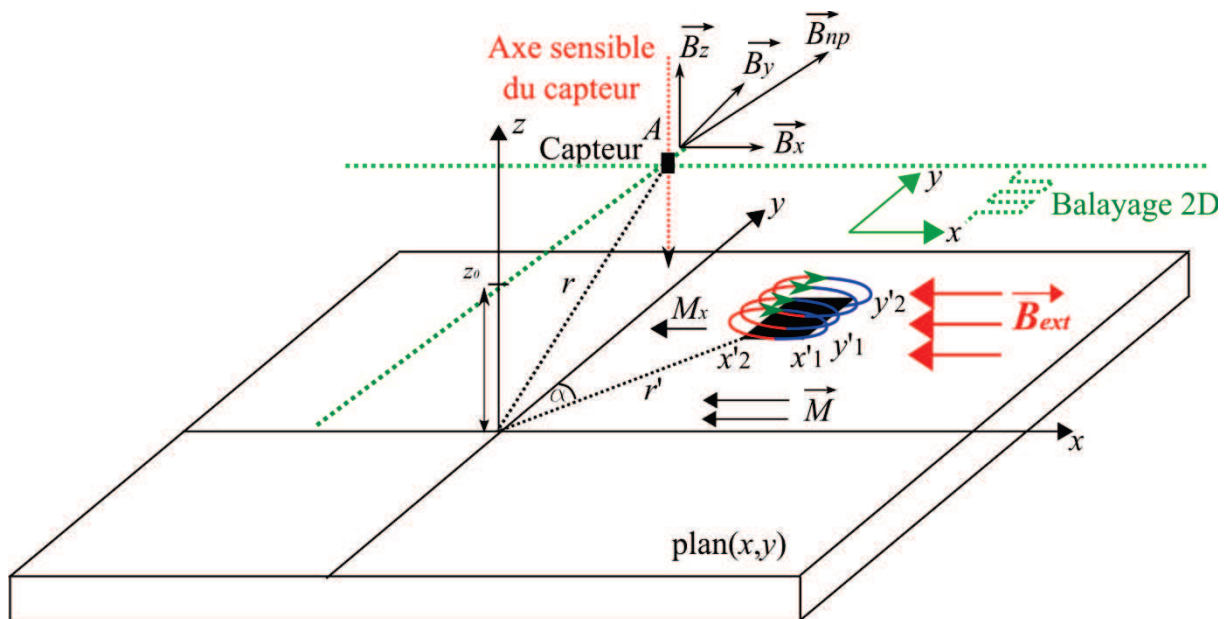


Figure 3. 2 : Présentation simplifiée de la configuration de mesure.

Comme présenté en *figure 3. 2*,  $\vec{B}_{np}$  est la résultante de l'induction magnétique ( $\vec{B}_x$ ,  $\vec{B}_y$  et  $\vec{B}_z$ ) créée au point A par un moment magnétique  $\vec{M}$  d'un agglomérat de nanoparticules magnétiques. Les dimensions de la distribution surfacique des nanoparticules magnétiques et la position du capteur sont données, respectivement, par les variables  $(x', y')$  et  $(x, y)$  et  $z_0$  le *lift-off* du capteur magnétique.

## 2.2 Induction magnétique induite par les nanoparticules magnétiques

L'induction magnétique d'excitation  $\overrightarrow{B_{ext}}$  est appliquée suivant l'axe  $x$ . Le capteur magnétique est supposé dans un premier temps ponctuel. L'axe sensible du capteur est porté par l'axe  $z$ . Le balayage s'effectue sur le plan  $(x, y, z_0)$ . L'induction magnétique créée au point au point A par des nanoparticules magnétiques, placées en  $(x', y', 0)$ , coordonnées du vecteur  $r'$ , est donnée par la relation :

$$\overrightarrow{B_{np}} = \frac{\mu_0}{4\pi} \overrightarrow{grad} \left( \frac{\overrightarrow{M} \cdot \overrightarrow{|r - r'|}}{|r - r'|^3} \right). \quad (1)$$

où  $|r - r'|$  est la distance séparant le capteur magnétique ponctuel du moment magnétique,  $\overrightarrow{M}$ . (comme mentionné dans le chapitre 1, ce dernier dépend de l'induction magnétique d'excitation, de la susceptibilité molaire, de la concentration et du volume total des nanoparticules magnétiques).

Afin d'appréhender au mieux les performances de cette technique d'imagerie magnétique appliquée à la détection de nanoparticules magnétiques, un modèle analytique est requis. En effet, ce type de modèle, présenté par la suite, exprimant analytiquement l'induction magnétique générée dans l'espace par les nanoparticules magnétiques permet de décrire les performances de détection de ce système en fonction de paramètres liés aux propriétés des nanoparticules magnétiques et à la configuration du système de détection.

Il est possible de simplifier les expressions précédentes. Soit :

$$\frac{\overrightarrow{M} \cdot \overrightarrow{|r - r'|}}{|r - r'|^3} = \frac{M_x \cdot \sin(\alpha)}{|r - r'|^2} \text{ avec } \overrightarrow{M} \cdot \overrightarrow{|r - r'|} = M_x \cdot |r - r'| \cdot \sin(\alpha). \quad (2)$$

avec  $\sin(\alpha) = \frac{(x-x')}{(r-r')}$  et  $|r - r'| = \sqrt{((x - x')^2 + (y - y')^2 + z_0^2)}$ .

L'équation 2 devient :

$$\frac{\overrightarrow{M} \cdot \overrightarrow{|r - r'|}}{|r - r'|^3} = \frac{M_x \cdot (x - x')}{\left( \sqrt{((x - x')^2 + (y - y')^2 + z_0^2)} \right)^3} = \frac{M_x \cdot (x - x')}{((x - x')^2 + (y - y')^2 + z_0^2)^{3/2}}. \quad (3)$$

L'axe sensible du capteur étant porté par l'axe  $z$  dans notre configuration, l'induction magnétique  $B_z$  est donnée par :

$$B_z|_{z=z_0} = \frac{\mu_0}{4\pi} \cdot \frac{\partial}{\partial z} \frac{M_x \cdot (x - x')}{((x - x')^2 + (y - y')^2 + z_0^2)^{3/2}}. \quad (4)$$

Soit :

$$B_z = \frac{\mu_0 M_x}{4\pi} \cdot \frac{-3 z_0 (x - x')}{((x - x')^2 + (y - y')^2 + z_0^2)^{5/2}}. \quad (5)$$

Un élément de moment magnétique  $dm = M_s dx' dy'$  est défini.  $M_s$ , le moment magnétique surfacique, est tel que :

$$M_x = \int_{x_1'}^{x_2'} \int_{y_1'}^{y_2'} M_s dx' dy' = (x_2' - x_1')(y_2' - y_1') M_s. \quad (6)$$

Le moment magnétique surfacique s'exprime par :

$$M_s = \frac{M_x}{(x_2' - x_1')(y_2' - y_1')}. \quad (7)$$

L'induction magnétique induite par un moment magnétique  $dm$  s'écrit :

$$B_z(dm) = \frac{\mu_0}{4\pi} \cdot \frac{-3 z_0 (x - x')}{((x - x')^2 + (y - y')^2 + z_0^2)^{5/2}} dm. \quad (8)$$

L'expression de l'induction magnétique totale est obtenue par intégration sur la surface de la distribution des nanoparticules :

$$B_z = \frac{\mu_0}{4\pi} \cdot \int_{x_1'}^{x_2'} \int_{y_1'}^{y_2'} \frac{-3 z_0 (x - x')}{((x - x')^2 + (y - y')^2 + z_0^2)^{5/2}} M_s(x', y') dx' dy'. \quad (9)$$

L'équation 9 est un produit de convolution entre la distribution surfacique des moments magnétiques  $M_s(x', y')$  et une fonction de pondération généralement appelée fonction de Green. Cette dernière ne dépend que de la distance entre  $r$  et  $r'$  (à savoir la distance entre le capteur et la répartition surfacique des nanoparticules magnétiques).

A partir des équations 7 et 9, l'expression analytique du champ induit est donnée par :

$$B_z = \frac{\chi_m \cdot C \cdot B_{ext} \cdot \mathcal{V}_t \cdot z_0}{4\pi (X_2 - X_1)(Y_2 - Y_1)} \cdot \left( \frac{1}{X_2^2 + z_0^2} \cdot \left( \frac{Y_2}{\sqrt{X_2^2 + Y_2^2 + z_0^2}} - \frac{Y_1}{\sqrt{X_2^2 + Y_1^2 + z_0^2}} \right) - \frac{1}{X_1^2 + z_0^2} \cdot \left( \frac{Y_2}{\sqrt{X_1^2 + Y_2^2 + z_0^2}} - \frac{Y_1}{\sqrt{X_1^2 + Y_1^2 + z_0^2}} \right) \right). \quad (10)$$

Afin d'alléger cette expression, nous posons :  $\mathbf{X}_i = (x_i - x')$  et  $\mathbf{Y}_i = (y_i - y')$ , ( $i \in \{1,2\}$ ) où  $\mathcal{V}_t = (x_2' - x_1') \cdot (y_2' - y_1') \cdot e$  est le volume de nanoparticules.  $e$  ( $\ll z_0$ ) est l'épaisseur de la distribution des nanoparticules magnétiques dans le plan. Ainsi, l'induction magnétique peut être évaluée, à l'aide de l'équation 10, en fonction de la concentration, du volume ou de

la susceptibilité des nanoparticules magnétiques, de l'induction magnétique d'excitation et de la position du capteur.

L'association du balayage dans le plan et de la mesure du champ magnétique conduit à une image magnétique de la distribution des nanoparticules magnétiques. L'objectif de l'imagerie magnétique est la représentation spatiale de la distribution des nanoparticules avec la meilleure résolution possible. Le passage de l'image magnétique à l'image de la répartition spatiale des nanoparticules, nommé par la suite déconvolution ou reconstruction spatiale, est un problème de traitement d'image non trivial à cause de l'allure des signaux magnétiques mesurés. Ils existent plusieurs méthodes permettant ce type de reconstruction spatiale (Filtre de Wiener, méthodes itératives...). Cependant, après simulations et essais, la plus appropriée est la méthode dite du problème inverse. Un intérêt supplémentaire de ce choix, en dehors de la stabilité vérifiée lors de simulations et essais préliminaires, est que cette technique permet de décrire analytiquement tout le système, y compris la dépendance de la résolution spatiale en fonction des paramètres du système d'imagerie. Pour cela, le calcul analytique est plus descriptif que les méthodes récursives telles que le filtrage Wiener par exemple.

### 3 Technique d'inversion : application à la reconstruction spatiale

#### 3.1 Principe général

Considérons une chaîne de mesure simplifiée telle que représentée sur la *figure 3.3* ci-dessous. L'inconnue est le signal d'entrée  $E(x)$ . Le signal de sortie du système  $S(x)$  correspond à la valeur mesurée. En considérant un filtre (ou opérateur) linéaire et invariant,  $H(x)$ , le signal de sortie  $S$  est relié à  $E$  par la relation  $S(x) = E(x) * H(x)$ , où '\*' est le produit de convolution.

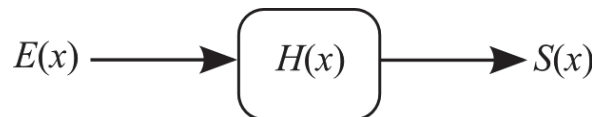


Figure 3. 3 : Schéma simplifié d'une chaîne de mesure quelconque.

La déconvolution permet connaissant  $H(x)$ , d'exprimer le signal d'entrée  $E(x)$  à partir de la sortie connue  $S(x)$ . Dans notre cas,  $E(x)$  correspond à l'image de la distribution des nanoparticules magnétiques recherchée. Cette image est à reconstituer à partir de la mesure de l'induction magnétique, ici,  $S(x)$ , *i.e.* l'imagerie magnétique.

La déconvolution utilisant le problème inverse s'appuie sur une transposition dans le domaine fréquentiel. Alors, afin de déduire  $E(x)$ , une transposition d'espace des signaux utiles à l'aide de la transformée de Fourier et un filtrage dans le domaine fréquentiel (fréquence spatiale  $k$ ) sont réalisés. Le produit de convolution devient alors dans le domaine fréquentiel une multiplication :  $s(k) = e(k) \cdot h(k)$ . Soit,  $e(k) = s(k) / h(k)$ . La transformée de Fourier inverse permet d'évaluer le signal d'entrée  $TF^{-1}[e(k)] = E(x)$ .

### 3.2 Modélisation de l'équation d'inversion

Le principe du problème inverse explicité dans le cas 1D (Transformée de Fourier 1D) s'applique en 2D (Transformée de Fourier 2D) [158, 159]. L'équation 9 exprime l'induction magnétique mesurée comme le produit de convolution d'une fonction de Green,  $G(x, y)$ , avec la distribution surfacique de moments magnétiques ou des nanoparticules magnétiques  $M_s(x', y')$  dans le plan. La fonction de Green est donnée par :

$$G(x, y) = \frac{-3 z_0 (x - x')}{((x - x')^2 + (y - y')^2 + z_0^2)^{5/2}}. \quad (11)$$

La *figure 3. 4* décrit les différentes étapes de reconstruction par la méthode du problème inverse.

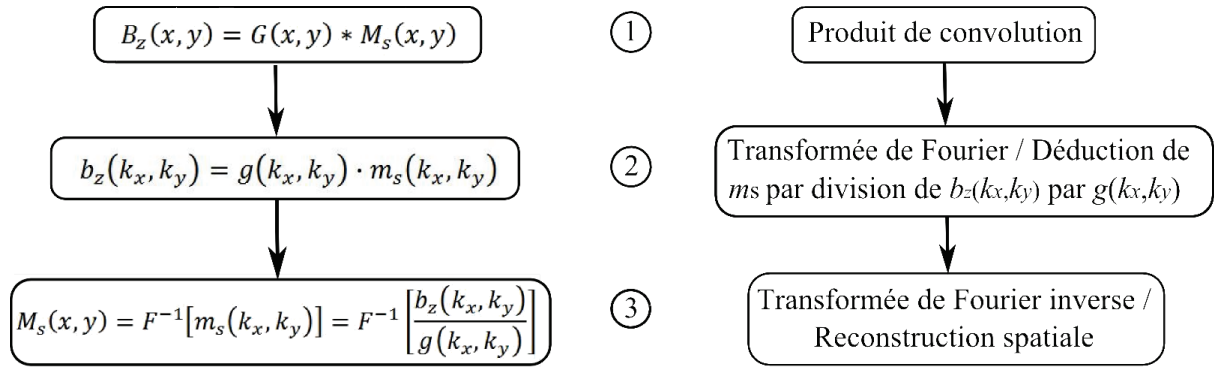


Figure 3. 4 : Présentation des trois étapes de reconstruction par la méthode du problème inverse.

Cette méthode se décompose en trois principales étapes. L'étape ① correspond à la mesure de la composante  $B_z$  ou à son évaluation à partir d'une simulation réalisée en utilisant le modèle ou de l'équation suivante :

$$B_z(x, y) = G(x, y) * M_s(x, y). \quad (12)$$

L'étape ② consiste à évaluer la transformée de Fourier 2D du signal  $B_z$ . Les fréquences spatiales  $k_x$  et  $k_y$  représentent, respectivement, l'inverse des coordonnées spatiales  $x$  et  $y$ . L'équation 12 s'écrit alors :

$$b_z(k_x, k_y) = g(k_x, k_y) \cdot m_s(k_x, k_y). \quad (13)$$

Lors de l'étape ③,  $M_s(x, y)$  est déduit à l'aide de la transformée de Fourier inverse appliquée à  $m_s(k_x, k_y)$ . Soit :

$$M_s(x, y) = TF^{-1}[m_s(k_x, k_y)] = TF^{-1} \left[ \frac{b_z(k_x, k_y)}{g(k_x, k_y)} \right]. \quad (14)$$

Cette évaluation peut se faire de manière analytique. Ainsi, cette méthode permet d'une part de retrouver directement la distribution spatiale des nanoparticules magnétiques sur le plan  $(x, y)$  par la connaissance de  $b_z(k_x, k_y)$  et d'autre part, de mettre en équation la dépendance de la résolution spatiale de l'image reconstruite avec tous les autres paramètres du système : le *lift-off*, le rapport signal à bruit magnétique, la taille du pixel (ou le pas de mesure), la concentration et le volume des nanoparticules magnétiques, l'induction magnétique d'excitation, le type de filtre utilisé, le rapport signal à bruit de l'image. Cette analyse permet également d'évaluer la résolution spatiale ultime d'un tel système d'imagerie.

Afin d'aboutir au calcul de l'équation 14, il est nécessaire de calculer la transformée de Fourier 2D de l'induction magnétique mesurée et de la fonction de Green, respectivement,  $b_z(k_x, k_y)$  et  $g(k_x, k_y)$ . Ces calculs ont été menés, en partie, à l'aide du logiciel Mathematica.

#### Evaluation de $b_z(k_x, k_y)$

Supposons la mesure de l'induction magnétique  $B_0$  ponctuelle au point  $(0, 0)$  de l'espace sur une surface infiniment petite et correspondant aux dimensions du pixel  $\Delta x \cdot \Delta y$  (Dirac).

La transformée de Fourier  $b_z(k_x, k_y)$  d'une source quasi-ponctuelle de champ placée en  $(0, 0)$  et de valeur  $B_0$  pour  $-\Delta x/2 < x < \Delta x/2$  et  $-\Delta y/2 < y < \Delta y/2$  (nulle pour tout autre point) est donnée par :

$$b_z(k_x, k_y) = \int_{-\Delta x/2}^{\Delta x/2} \int_{-\Delta y/2}^{\Delta y/2} B_0 \cdot e^{2\pi i(k_x \cdot x + k_y \cdot y)} dx dy$$

$$b_z(k_x, k_y) = B_0 \cdot A \frac{\sin(\pi \cdot k_x \cdot \Delta x)}{\pi \cdot k_x \cdot \Delta x} \cdot \frac{\sin(\pi \cdot k_y \cdot \Delta y)}{\pi \cdot k_y \cdot \Delta y}. \quad (15)$$

où  $A = \Delta x \Delta y$  est la surface d'un pixel. De façon analogue à un échantillonnage temporel, un pas de mesure (en  $\Delta x$  ou  $\Delta y$ ) implique un échantillonnage spatial du signal détecté. Il est alors nécessaire de respecter les conditions du théorème de Nyquist–Shannon afin d'éviter tout repliement spectral. Soit  $k_x \ll 1/\Delta x$  et  $k_y \ll 1/\Delta y$ . Ces conditions permettent de simplifier l'équation 15 par :

$$b_z(k_x, k_y) \approx B_0 \cdot A. \quad (16)$$

Calcul de la transformée de Fourier de la fonction de Green,  $g(k_x, k_y)$

Afin résoudre la transformée de Fourier de la distribution spatiale des nanoparticules magnétiques  $m_s(k_x, k_y)$ , il est nécessaire de calculer la transformée de Fourier de la fonction de Green,  $g(k_x, k_y)$  telle que :

$$g(k_x, k_y) = \iint_{-\infty}^{+\infty} (G(x, y, z_0) \cdot e^{2\pi i(k_x \cdot x + k_y \cdot y)}) dx dy$$

$$g(k_x, k_y) = -3 \iint_{-\infty}^{+\infty} \left( \frac{z_0 x}{(x^2 + y^2 + z_0^2)^{5/2}} \cdot e^{2\pi i(k_x \cdot x + k_y \cdot y)} \right) dx dy. \quad (17)$$

Le calcul de cette intégrale double n'est pas trivial. Une approximation de la fonction de Green  $G(x, y)$  par une fonction plus facilement intégrable, notée  $Fg(x, y)$  est nécessaire.

Approximation de la fonction de Green

La fonction choisie est :  $Fg(x, y) = p x e^{\left(\frac{-x^2}{d}\right)} e^{\left(\frac{-y^2}{d}\right)}$  où  $p = \frac{-3}{z_0^4}$  et  $d = \frac{z_0^2}{2}$ . Le détail des étapes de cette approximation est donné en annexe 2.

Cette fonction approximée est évaluée à partir des points spécifiques tout en faisant en sorte que les deux fonctions se superposent au niveau des extrema. La correspondance de ces extrema est privilégiée par rapport à l'erreur introduite entre les deux courbes. Ce choix se justifie par le fait que l'amplitude de ces maximums ou minimums dépend des caractéristiques des nanoparticules magnétiques (concentration ou volume) et de la configuration du système (*lift-off* par exemple). De plus, la position de ces extrema nous apporte des informations clés sur les dimensions et la position en termes de répartition spatiale des nanoparticules magnétiques.

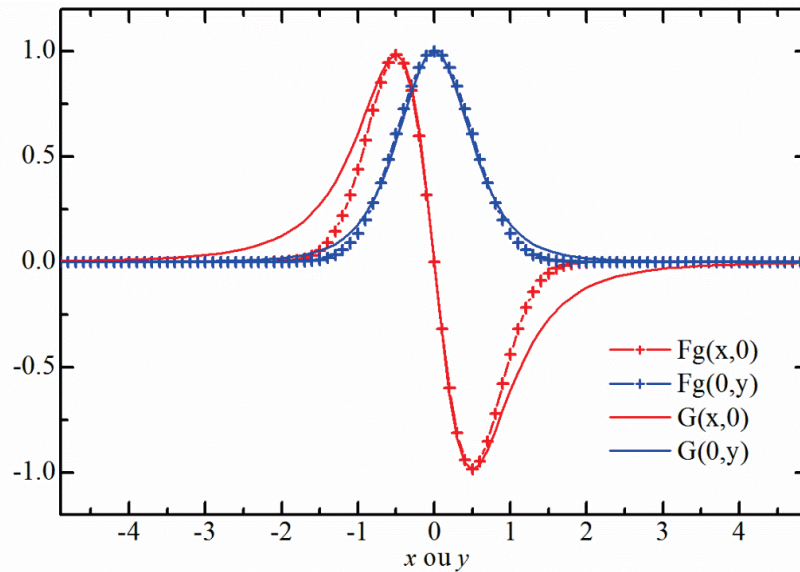


Figure 3. 5 : Comparaison (sur les axes  $x$  et  $y$ ) entre les tracés de la fonction de Green et les tracés de sa fonction approximée  $F_g$ .

Le graphique normalisé de la figure 3. 5 représente une comparaison entre les tracés de la fonction de Green suivant l'axe  $y$  (pour un  $x$  constant  $\neq 0$ ) et l'axe  $x$  (pour un  $y$  constant), en trait plein rouge et bleu respectivement, et les tracés de la fonction approximée suivant les mêmes axes en trait plein avec croix en rouge et en trait plein avec croix en bleu.

La figure 3. 6 représente le calcul de la variation relative en pour cent entre les deux fonctions répartie sur le plan  $(x, y)$ .

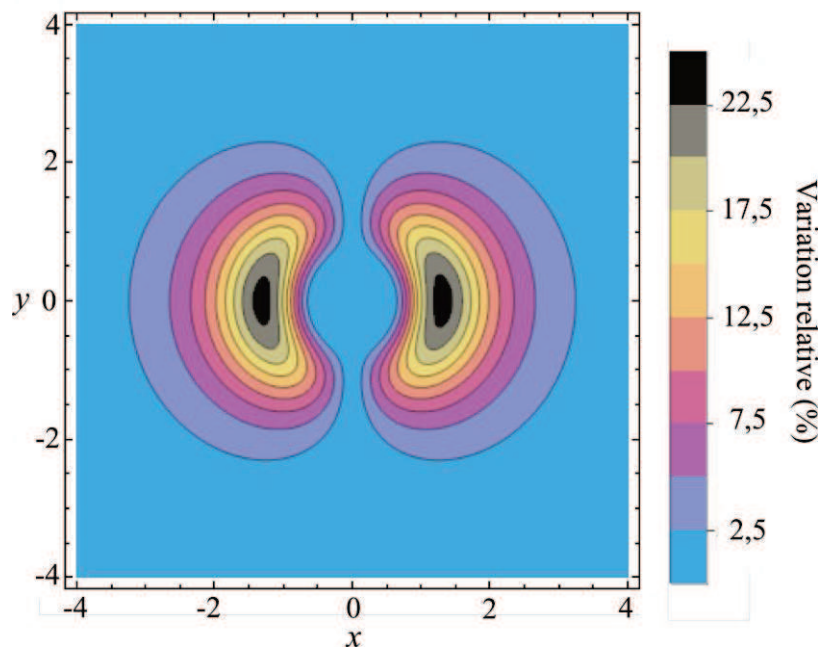


Figure 3. 6 : Variation relative en 2D en pour cent, entre la fonction de Green et sa fonction approximée  $F_g$ .

La figure 3. 6 montre que le maximum de variation relative dans l'espace est de 25%. Le calcul montre que la différence de l'énergie du signal est 25% dans cette zone. Cependant



dans notre cas, la zone d'intérêt pour la reconstitution des dimensions se situe aux extrema, et entre -0.5 et 0.5 (zone où les extrema se superposent) la variation relative est quasi-nulle. Par conséquent, avec la fonction approximée, 100% de l'énergie du signal dans la zone utile est conservé.

Le calcul de cette fonction de Green approximée est donné par :

$$fg(k_x, k_y) = \iint_{-\infty}^{+\infty} (Fg(x, y, z_0) \cdot e^{2\pi i(k_x \cdot x + k_y \cdot y)}) dx dy$$

$$fg(k_x, k_y) = \iint_{-\infty}^{+\infty} \left( p x e^{\left(\frac{-x^2}{d}\right)} e^{\left(\frac{-y^2}{d}\right)} \cdot e^{2\pi i(k_x \cdot x + k_y \cdot y)} \right) dx dy. \quad (18)$$

L'évaluation de cette intégrale double est détaillée, ci-après. Soit,  $xU(x)$ , une fonction sommable sur  $\mathbb{R}$  où  $x$  est un réel. Sa transformée de Fourier est dérivable sur  $\mathbb{R}$  et est égale à :

$$TF[xU(x)] = \frac{i}{2\pi} \frac{\partial u(k)}{\partial k}. \quad (19)$$

Le calcul de l'équation 18 est obtenu en appliquant ce théorème. Soit :

$$U(x) = p e^{\left(\frac{-x^2}{d}\right)} e^{\left(\frac{-y^2}{d}\right)}. \quad (20)$$

et

$xU(x) = p x e^{\left(\frac{-x^2}{d}\right)} e^{\left(\frac{-y^2}{d}\right)} = Fg(x, y, z_0)$ . Le calcul de la transformée de Fourier de  $U(x)$  se réduit alors à l'évaluation de  $u(k)$ . Soit :

$$u(k) = \iint_{-\infty}^{+\infty} \left( p e^{\left(\frac{-x^2}{d}\right)} e^{\left(\frac{-y^2}{d}\right)} \cdot e^{2\pi i(k_x \cdot x + k_y \cdot y)} \right) dx dy. \quad (21)$$

En effectuant un changement de variable en coordonnées cylindriques :  $x = r \cos(\varphi)$ ,  $y = r \sin(\varphi)$ ,  $k_x = k \cos(\theta)$ ,  $k_y = k \sin(\theta)$  et  $k = \sqrt{k_x^2 + k_y^2}$ , l'expression précédente s'écrit  $u(k) = \int_0^{+\infty} \int_0^{2\pi} p e^{\left(\frac{-(r \cos(\varphi))^2}{d}\right)} e^{\left(\frac{-(r \sin(\varphi))^2}{d}\right)} \cdot e^{2\pi i \cdot k \cdot r \cos(\theta - \varphi)} r dr d\varphi$

$$u(k) = d e^{-d(kx^2 + ky^2)\pi^2} p \pi. \quad (22)$$

En appliquant l'équation 19 à cette solution, la transformée de Fourier de la fonction  $Fg(x, y)$  est alors donnée par :

$$fg(k_x, k_y) = \frac{i}{2\pi} \cdot \frac{\partial}{\partial k_x} (d e^{-d(kx^2+ky^2)\pi^2} p \pi) = -i p \cdot d^2 e^{-d(kx^2+ky^2)\pi^2} k_x \pi^2.$$

où  $p \cdot d^2 = \frac{-3}{z_0^4} \frac{z_0^4}{4} = -\frac{3}{4}$  (cf. annexe 2). Cette simplification conduit à :

$$fg(k_x, k_y) = \frac{3}{4} i e^{-d(kx^2+ky^2)\pi^2} k_x \pi^2. \quad (23)$$

A l'aide de cette approche, la densité surfacique des nanoparticules est alors donnée par :

$$M_s(x, y) = TF^{-1}[m_s(k_x, k_y)] = TF^{-1}\left[\frac{b_z(k_x, k_y)}{g(k_x, k_y)}\right] \approx TF^{-1}\left[\frac{b_z(k_x, k_y)}{fg(k_x, k_y)}\right]. \text{ Soit :}$$

$$M_s(x, y) = TF^{-1}\left[\frac{4B_0 \cdot A}{3ie^{-d(kx^2+ky^2)\pi^2} k_x \pi^2}\right]. \quad (24)$$

et

$$M_s(x, y) = \iint_{-\infty}^{+\infty} \left( \frac{4B_0 \cdot A}{3ie^{-d(kx^2+ky^2)\pi^2} k_x \pi^2} \cdot e^{-2\pi i(k_x \cdot x + k_y \cdot y)} \right) dk_x dk_y$$

$$M_s(x, y) = \iint_{-\infty}^{+\infty} \left( -\frac{4ie^{d(kx^2+ky^2)\pi^2}}{3k_x \pi^2} \cdot B_0 \cdot A \cdot e^{-2\pi i(k_x \cdot x + k_y \cdot y)} \right) dk_x dk_y. \quad (25)$$

Il est à noter que cette double intégrale comporte une composante proportionnelle à  $e^k$ . Cela signifie que lorsque  $k$  augmente, cette intégrale diverge. Il est donc nécessaire de borner cette intégration à l'aide d'une fonction de fenêtrage (filtrage). La bande passante de ce filtre est bornée par la fréquence spatiale maximale  $k_m$ . Par la suite, il est montré que, quelque soit le type de filtre utilisé, la résolution spatiale ou la largeur à mi-hauteur «  $s$  » est toujours inversement proportionnelle à  $k_m$  ( $s \sim \frac{a}{k_m}$ ), où  $a$  est un coefficient qui dépend du filtre utilisé. En d'autres termes, plus  $k_m$  est grand, meilleure est la résolution spatiale. Cependant, cette valeur devra être pondérée afin de minimiser les effets de repliement. Le filtre utilisé est un filtre gaussien dont l'expression est donnée par :

$$h(k_x, k_y) = e^{-6d \frac{(k_x^2 + k_y^2)}{\beta}}. \quad (26)$$

Le paramètre  $\beta$  fixe la largeur de la fenêtre de filtrage car il varie avec  $k_m$  selon la relation :

$$\beta = \frac{6z_0^2 k_m^2}{\ln 2}. \text{ L'équation 25 devient :}$$

$$M_s(x, y) = \iint_{-\infty}^{+\infty} \left( -\frac{4ie^{d(kx^2+ky^2)\pi^2}}{3k_x \pi^2} \cdot e^{-6d \frac{(k_x^2 + k_y^2)}{\beta}} \cdot B_0 \cdot A \cdot e^{-2\pi i(k_x \cdot x + k_y \cdot y)} \right) dk_x dk_y. \quad (27)$$

Soit:

$$M_s(x, y) = -B_0 \cdot A \cdot \frac{e^{\frac{\beta \pi^2 y^2}{d(-6+b\pi^2)}}}{3\pi \sqrt{\frac{6d}{\beta\pi} - d\pi}} \operatorname{Erf} \left( \frac{\pi x}{\sqrt{\frac{6d}{\beta} - d\pi^2}} \right). \quad (28)$$

après simplification, sachant que  $d = \frac{z_0^2}{2}$  (cf. annexe 2) :

$$M_s(x, y) = -B_0 \cdot A \cdot \frac{e^{\frac{2\beta\pi^2 y^2}{z_0^2(-6+\beta\pi^2)}}}{3\pi \sqrt{\frac{3z_0^2}{\beta\pi} - d\pi}} \operatorname{Erf} \left( \frac{\pi x}{\sqrt{\frac{3z_0^2}{\beta} - \frac{z_0^2}{2}\pi^2}} \right). \quad (29)$$

En tenant compte des hypothèses, la fonction de déconvolution  $F_d(x, y)$  s'exprime alors par :

$$F_d(x, y) = -\frac{e^{\frac{2\beta\pi^2 y^2}{z_0^2(-6+\beta\pi^2)}}}{3\pi \sqrt{\frac{3z_0^2}{\beta\pi} - d\pi}} \operatorname{Erf} \left( \frac{\pi x}{\sqrt{\frac{3z_0^2}{\beta} - \frac{z_0^2}{2}\pi^2}} \right). \quad (30)$$

Afin de réaliser la reconstruction spatiale de l'image de la densité surfacique des nanoparticules magnétiques, il suffit alors d'effectuer un produit de convolution de l'induction magnétique mesurée avec la fonction  $F_d(x, y)$ . En tenant compte de l'échantillonnage spatial, cela conduit à évaluer :

$$M_s(x, y) = \frac{1}{N_x N_y} \sum_{i=1}^{N_x} \sum_{j=1}^{N_y} B_z(x - x_i, y - y_j) \cdot F_d(x_i, y_j) \quad (31)$$

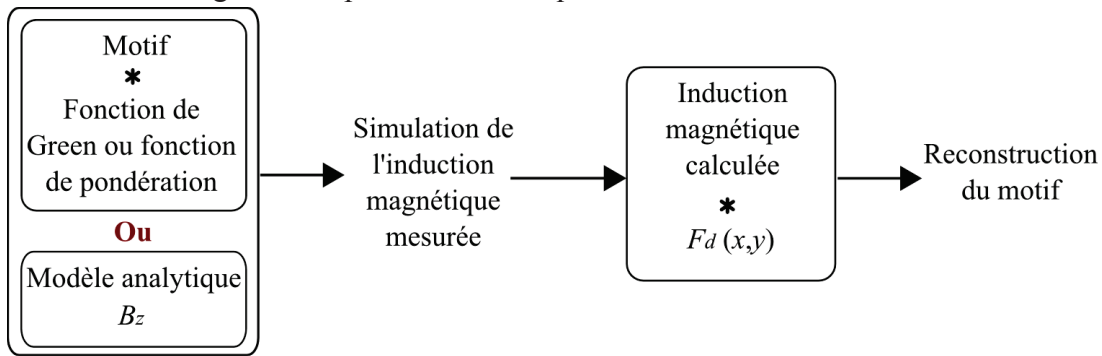
où  $N_x$  et  $N_y$  représentent, respectivement, le nombre de points de l'axe  $x$  et  $y$ , si le plan  $(x, y)$  est décrit par une matrice ayant pour indices  $i$ (ligne) et  $j$ (colonne).

Le paragraphe 4 ci-après récapitule les simulations numériques permettant de valider les hypothèses et calculs analytiques qui ont conduit de l'équation 9 à l'équation 31.

## 4 Etude, simulation et propriétés de la méthode de reconstruction en 2D

### 4.1 Mise en œuvre de la méthode

Le schéma de la *figure 3.7* explicite la méthode de simulation utilisée. L'induction magnétique,  $B_z$ , est mesurée (ou évaluée à l'aide d'équation 10) à partir d'un motif quelconque représentant une répartition surfacique de nanoparticules magnétiques (ici, un rectangle excentré, tel que représenté sur le schéma de la *figure 3.2*) tout en tenant compte des autres paramètres comme la concentration, la susceptibilité, ou le *lift off* par exemple. Cette image de l'induction magnétique est déconvoluée à l'aide de la fonction  $Fd(x,y)$  afin de reconstruire l'image de la répartition surfacique.



Avec \* : produit de convolution

Figure 3.7 : Schéma de principe de la méthode de reconstruction.

Le motif de test de la répartition spatiale (rectangulaire et excentré) de nanoparticules magnétiques est représenté sur la *figure 3.8(a)*. Sur la *figure 3.8(b)* est présentée l'induction magnétique évaluée à l'aide de l'équation 10, avec les paramètres suivant :  $x_2'-x_1'=3$  mm,  $y_2'-y_1'=8$  mm,  $B_{ext}=0,75$  mT,  $C=10$  mol/l,  $\chi_m=0,066$  emu/mol, une épaisseur  $e=100$   $\mu$ m, un pas d'échantillonnage ( $\Delta x$  et  $\Delta y$ ) de 100  $\mu$ m et un *lift-off*  $z_0$  de 500  $\mu$ m.

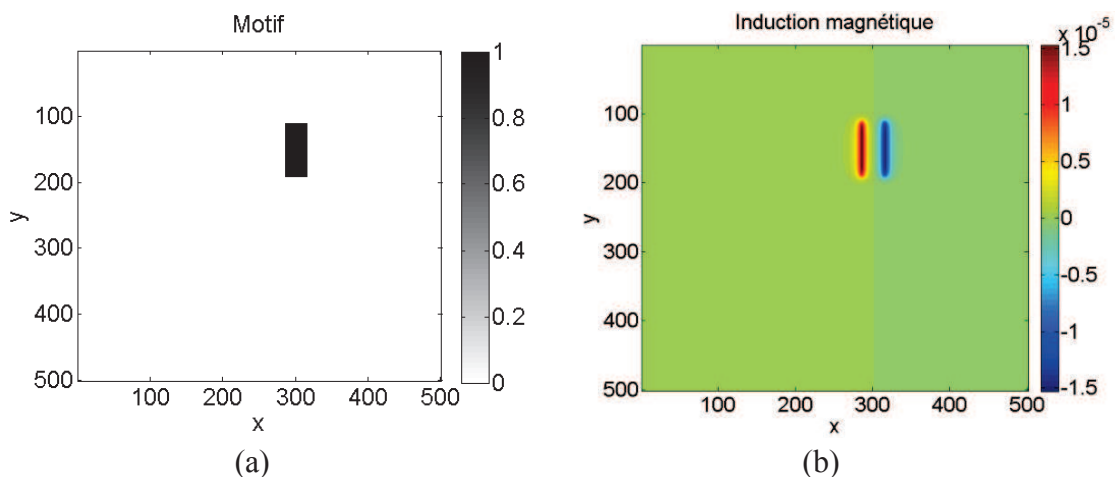


Figure 3.8 : Représentation (a) d'un motif de distribution surfacique des nanoparticules magnétiques, (b) de l'image magnétique correspondante.

Ces calculs numériques ou simulations sont réalisés avec le logiciel Matlab en utilisant les équations analytiques obtenues. La *figure 3. 8(b)* correspond au profil d'induction magnétique attendu pour une excitation magnétique suivant l'axe  $x$  et une mesure suivant l'axe  $z$  (axe sensible du capteur sur l'axe  $z$ ), tel que représenté schématiquement sur la *figure 3. 2* (lignes de champ rouge et bleu).

Ce profil comporte des extrema de signes opposés et s'annule dans l'axe central du motif. A partir de l'évaluation de cette induction magnétique, une déconvolution ou reconstruction spatiale en utilisant l'équation 31 est réalisée, le résultat est représenté sur la *figure 3. 9*.

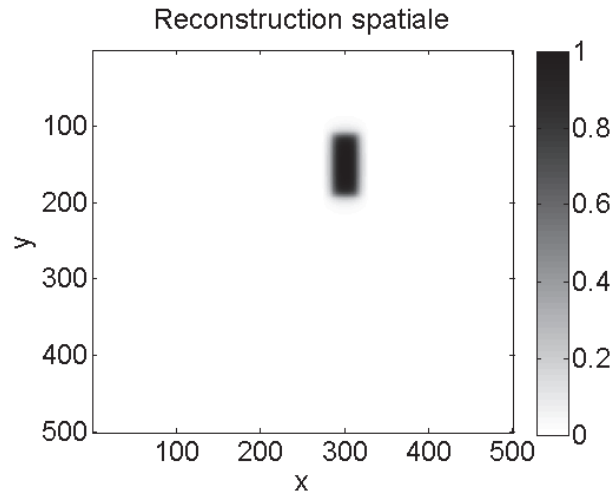


Figure 3. 9 : Reconstruction spatiale en 2D du motif décrit en figure 3. 8.

La reconstruction spatiale obtenue correspond bien à celle attendue, le motif de la *figure 3. 8(a)*. Cette reconstruction s'effectue avec une résolution spatiale «  $s$  » (ou largeur à mi-hauteur), qui dépend des principaux paramètres suivant : *lift-off*  $z_0$ , le pas  $\Delta x$  ou  $\Delta y$  et le rapport signal à bruit.

## 4.2 Etude la résolution spatiale du motif à l'aide de simulations

### 4.2.1 Résolution spatiale, $s$ , en fonction du *lift-off*, $z_0$

La résolution spatiale est un critère fondamental pour les applications relatives à l'imagerie magnétique. Dans le cas du contrôle non destructif, par exemple pour la détection de fissure sur des matériaux composites, la résolution spatiale est directement liée à la finesse de détection d'anomalies. Dans le cas d'une application biomédicale de suivi de croissance cellulaire par exemple avec des marqueurs magnétiques, la résolution spatiale quantifie le taux de croissance pouvant être mesuré.

Les *figures 3. 10(a), (b), (c) et (d)* montrent le résultat de reconstructions spatiales en 2D pour des *lift-off*,  $z_0$ , respectivement, de 0,5 mm et de 6 mm. Dans les deux cas, une coupe horizontale permet de visualiser les profils reconstruits.

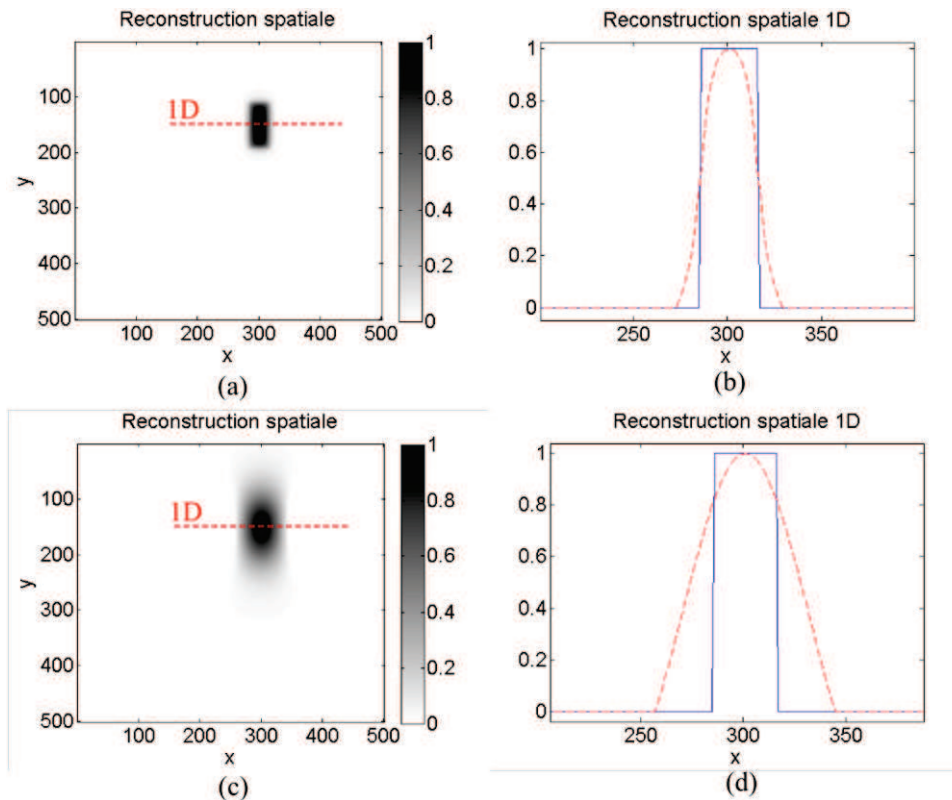


Figure 3. 10 : Reconstructions spatiales en 2D, (a) et (b), et profils 1D associés, (c) et (d), en rouge comparé au motif idéal en bleu. Avec pour (a) et (b)  $z_0=0,5$  mm, et pour (c) et (d),  $z_0=6$  mm.

Pour un *lift off* de 0,5 mm, la résolution spatiale obtenue est égale à la largeur du motif, soit 3 mm (cf. figure 3. 10(b)). Dans le second cas illustré, sur la figure 3. 10(d), la résolution spatiale est limitée par le *lift-off* élevé de 6 mm et atteint 6,5 mm.

La figure 3. 11 présente l'évolution simulée à l'aide du logiciel Matlab (200 points de simulation) de la largeur à mi-hauteur ou résolution spatiale en fonction du *lift-off*. Les simulations sont faites pour différentes largeurs du motif carré de 0,5 mm, 1 mm, 2 mm, 3 mm, 4 mm et 5 mm et pour un pas de déplacement dans le plan de 200  $\mu$ m.

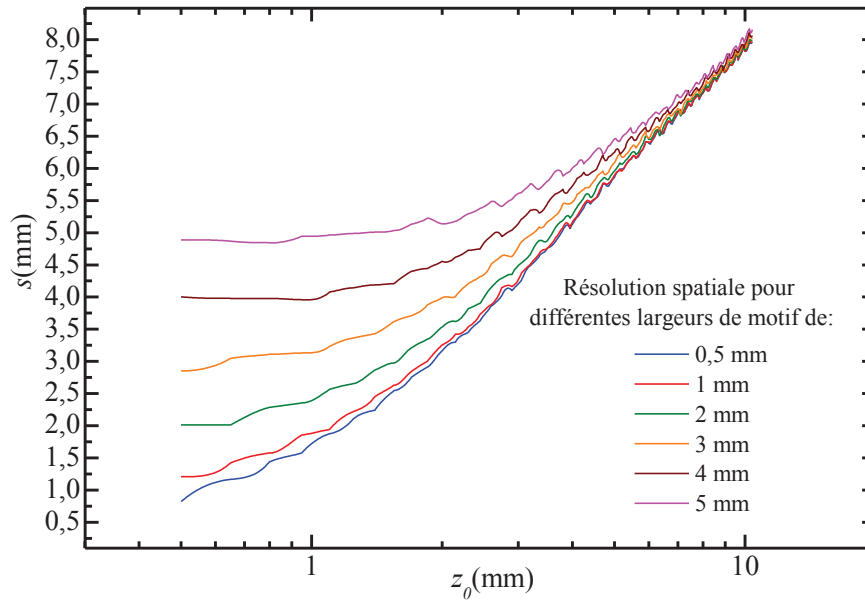


Figure 3. 11 : Evaluation « simulée » de la résolution spatiale en fonction du lift-off, pour différentes largeurs du motif carré de 0,5 mm, 1 mm, 2 mm, 3 mm, 4 mm et 5 mm.

La figure 3. 11 illustre que, comme attendu intuitivement, plus le *lift-off* est petit, meilleure est la résolution spatiale. La valeur du *lift-off* nécessaire pour reconstituer le motif dépend de la largeur de ce motif. Par exemple, sur cette figure, pour une largeur de motif de 5 mm et pour un *lift-off* variant de 0,5 mm à 2 mm, la résolution spatiale reste constante et donc un *lift-off* de 2 mm est suffisant pour une reconstitution correcte. Par contre, pour une largeur de motif de 0,5 mm un *lift-off* de 2 mm est insuffisant. En d'autres termes, comme règle générale pour une reconstruction correcte, il faut que le *lift-off* soit inférieur à la largeur du motif à reconstituer. Finalement, les courbes de la figure 3. 11 montrent que lorsque le *lift-off* tend vers zéro, la résolution spatiale tend vers la largeur du motif ( $x_2 - x_1$ ) et quand le *lift-off* tend vers l'infini, la largeur à mi-hauteur du motif reconstitué ou résolution spatiale tend vers la valeur du *lift-off*.

#### 4.2.2 Résolution spatiale, $s$ , en fonction de la concentration des NPMs et de $B_{ext}$

La synthèse des résultats de simulations présentée en figure 3. 12 montre la variation de la résolution spatiale en fonction de (a) l'amplitude de l'induction magnétique d'excitation  $b_{ext}$  pour une concentration constante de 10 mol/l et de (b) la concentration pour une induction magnétique d'excitation constante,  $B_{ext} = 6$  mT (la largeur du motif et le *lift-off* sont, respectivement, de 1 mm et 0,1 mm et le pas) et en présence d'un bruit magnétique  $b_n$  de variance  $5 \mu T_{rms}$ .

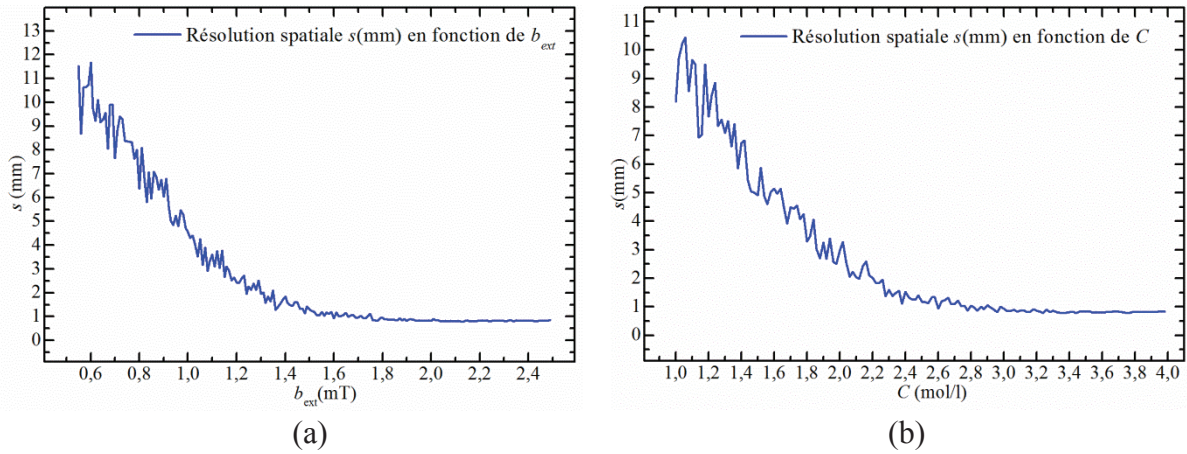


Figure 3. 12 : Résolution spatiale en fonction de (a) l'induction magnétique d'excitation  $b_{ext}$  et (b) la concentration des nanoparticules magnétiques, en présence de bruit magnétique. La largeur du motif est de 1 mm et la valeur efficace du bruit magnétique est de  $5 \mu T_{rms}$ .

Comme le montrent les courbes de la figure 3. 12, à partir d'un certain seuil (1,6 mT pour la figure 3. 12(a) et 2,8 mol/l pour la figure 3. 12(b)), la résolution spatiale en fonction de la concentration ou de l'induction magnétique d'excitation des nanoparticules magnétiques reste constante et tend vers la largeur du motif (1 mm dans ce cas). Dans les deux cas, l'augmentation de ces paramètres (induction magnétique ou concentration) augmente le signal utile et par conséquent améliore le rapport signal à bruit. L'amplitude du signal mesuré n'est observable que lorsque le rapport signal à bruit magnétique ( $RSB_m$ ) est proche de 1, cette limite correspond au point de départ gauche des graphiques. Le  $RSB_m$  correspond au maximum de signal d'induction magnétique sur la variance du bruit magnétique  $b_n$ , valeur obtenue en fonction des paramètres avec le modèle décrit au chapitre 2, section 6.1. Avec l'augmentation du signal et en conséquence du rapport signal à bruit, soit à travers l'augmentation de la concentration ou l'induction magnétique d'excitation, la largeur à mi-hauteur du signal reconstitué tend vers la largeur attendue du motif. Au-dessus d'un rapport signal à bruit de 3,5 ( $b_{ext} > 1,6$  mT ou  $C > 2,8$  mol/l), la largeur à mi-hauteur du signal reconstitué correspond à la largeur attendue du motif et vaut 1 mm. Cette analyse montre qu'un rapport signal à bruit minimum peut être défini pour garantir une reconstruction spatiale optimale.

Cette influence du rapport signal à bruit est primordiale et fait l'objet d'une étude approfondie dans le paragraphe suivant. Cette étude permet de définir les réelles limites du système en termes de détection en fonction des paramètres du système, mais également de la taille du motif à reconstruire. La plus petite taille de motif à reconstruire correspondant à un pixel unique, c'est ce motif élémentaire qui sert de référence pour introduire les notions de résolution spatiale ultime et les limites théoriques du système d'imagerie magnétique.



## 5 Etude de la résolution spatiale ultime (pour un pixel)

Pour cette partie, l'étude est réalisée pour un pixel unique en guise de motif. Autrement dit, le motif est un carré dont la dimension correspond à la taille d'un pixel. Dans ce cas, l'expression de la résolution spatiale obtenue en fonction des paramètres permet d'évaluer la résolution spatiale ultime atteignable du système.

### 5.1 Evolution de la résolution spatiale, $s$ , en fonction du pas spatial d'échantillonnage ( $\Delta x$ ou $\Delta y$ )

Le pas d'échantillonnage spatial (ou taille du pixel) a un impact direct sur la résolution spatiale ultime. Pour les simulations de la *figure 3. 13* ci-dessous, la taille du pixel est de  $200 \mu\text{m}$ . La résolution spatiale est ensuite calculée en faisant varier le pas d'échantillonnage de  $10 \mu\text{m}$  à  $1000 \mu\text{m}$ . Ces calculs ont été réalisés à l'aide du logiciel Matlab (800 points de simulation), avec un très faible *lift-off* de  $10 \mu\text{m}$  afin que la résolution spatiale ne soit pas limitée par ce paramètre (*figure 3. 11*).

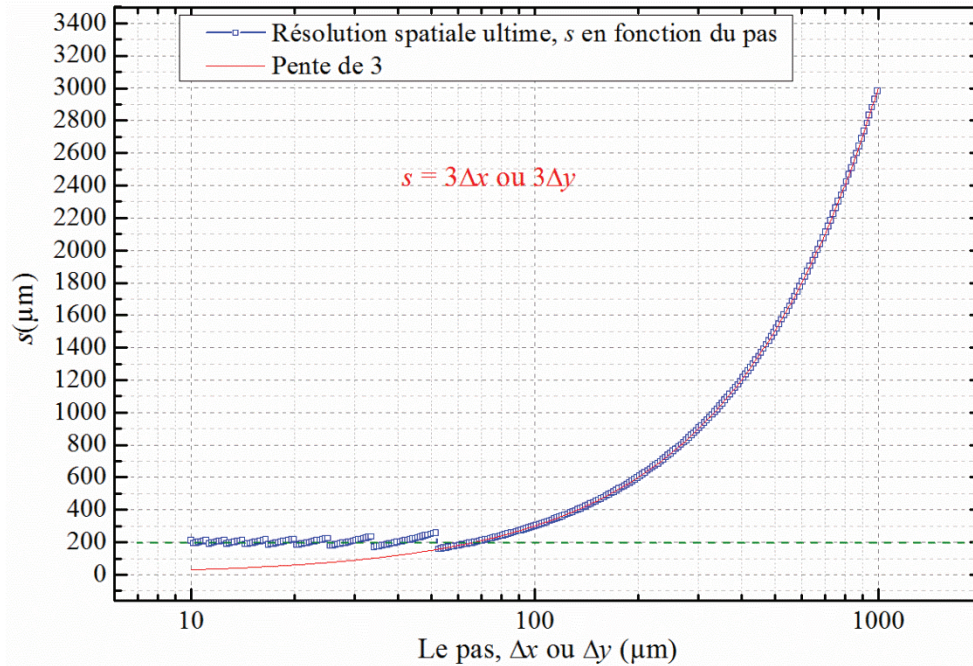


Figure 3. 13 : Evolution de la résolution spatiale en fonction du pas d'échantillonnage  $\Delta x$  ou  $\Delta y$ . La courbe en rouge représente une pente de 3.

Les résultats de la *figure 3. 13* montrent que la résolution spatiale minimale correspond à trois fois le pas d'échantillonnage ( $\Delta x$  ou  $\Delta y$ ). En effet, entre un pas de  $60 \mu\text{m}$  et  $1000 \mu\text{m}$  la pente de la courbe est de 3 et donc la résolution spatiale ultime correspond toujours à 3 fois le pas d'échantillonnage (ce qui correspond bien à la valeur théorique attendue, cf. paragraphe 5.3 - équation 37). La taille du pixel étant ici de  $200 \mu\text{m}$ , avec un pas de  $200 \mu\text{m}$ , la résolution spatiale ultime est de  $600 \mu\text{m}$ . Afin de résoudre la taille du pixel, il faut un pas dont la valeur multipliée par 3 soit inférieure au  $200 \mu\text{m}$  de la taille du pixel. Les résultats de simulation de la *figure 3. 13* illustrent bien qu'avec un pas de  $10 \mu\text{m}$  et  $60 \mu\text{m}$ , la résolution spatiale

correspond au  $200\ \mu\text{m}$  attendu (taille du pixel) (pointillés en vert. Sachant que le pas d'échantillonnage limite le temps de mesure ou du scan (plus le pas est petit, plus la mesure est longue), il existe alors un compromis à adopter entre la résolution spatiale ultime et le temps d'acquisition.

## 5.2 Résolution spatiale ultime, $s$ , en fonction du rapport signal à bruit pic de l'image ( $\text{RSB}_{\text{pic}}$ )

Dans le cadre de l'analyse de mesures expérimentales, il est extrêmement important d'introduire l'effet du bruit de la chaîne d'acquisition dans les modèles. En effet, ce dernier peut dégrader la résolution spatiale, comme illustrée en Figure 3.12 lorsque le rapport signal à bruit passe sous une valeur seuil nécessaire à la reconstruction correcte des motifs. Sur la *figure 3. 14* est représenté en (a) l'image idéale correspondant au pixel unique, dont la taille est de  $200\ \mu\text{m}$ , en (b) l'induction magnétique correspondante et en (c) l'image reconstituée du pixel. Le *lift-off* est de  $200\ \mu\text{m}$ .

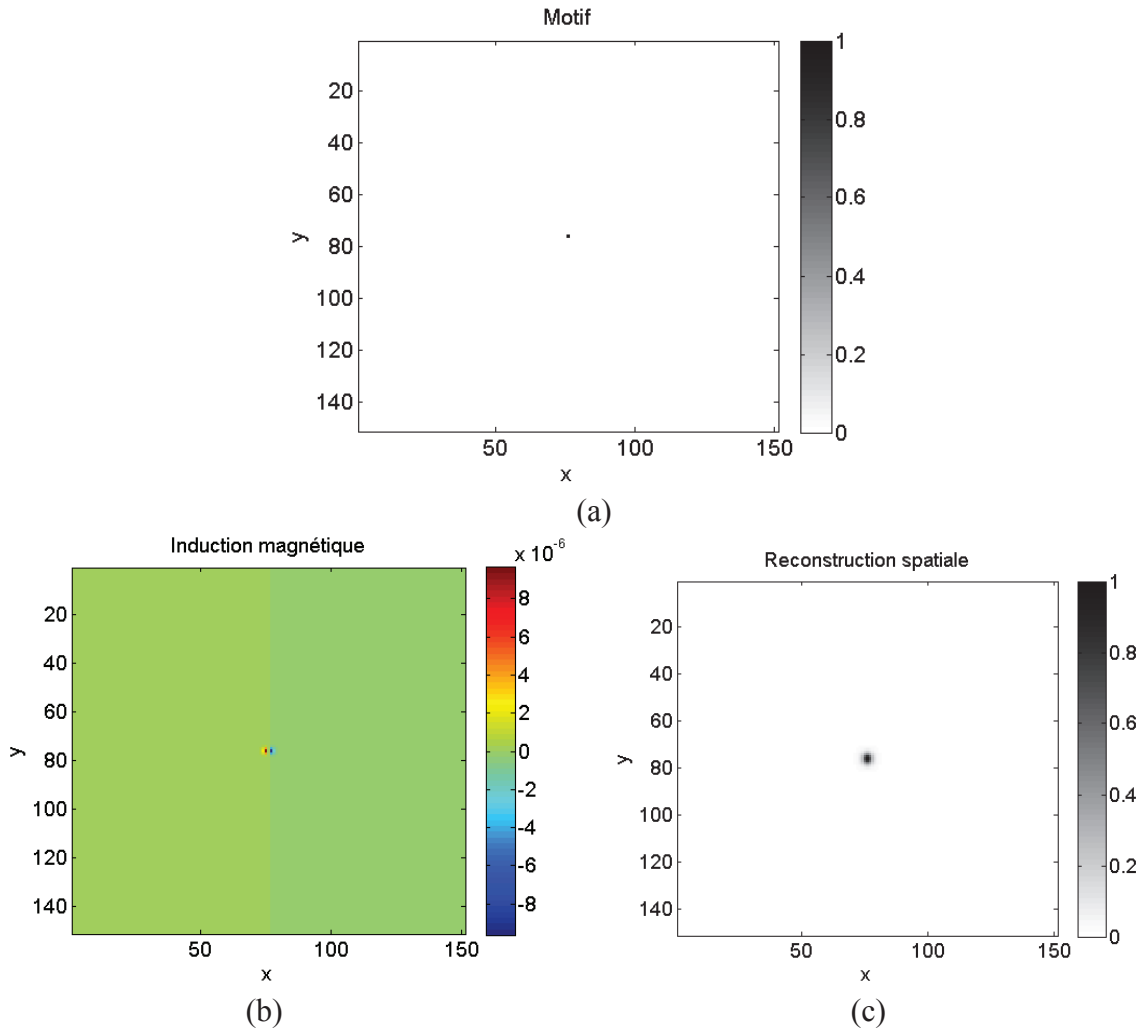


Figure 3. 14: (a) motif du pixel (b) l'induction magnétique générée et (c) la reconstruction spatiale du pixel.

Si un bruit magnétique est introduit dans la mesure de la *figure 3. 14(a)*, l'image reconstruite est également bruitée, telle que représentée sur la *figure 3. 15*. Dans la simulation, un bruit magnétique d'une variance de  $b_n = 0.1 \mu\text{T}$  est ajouté à l'induction magnétique calculée à partir du modèle de l'équation 10. L'induction magnétique d'excitation  $B_{ext} = 0.75 \text{ mT}$ ,  $C = 10 \text{ mol/l}$ ,  $\chi_m = 0,066 \text{ emu/mol}$ . Le pas de mesure  $\Delta x = \Delta y = 200 \mu\text{m}$ . Dans ces conditions, l'induction magnétique maximale générée est de  $9.6 \mu\text{T}$ . Le rapport signal à bruit magnétique  $RSB_m$  (défini comme étant l'induction magnétique maximale sur la variance du bruit magnétique), dans ce cas correspond donc à 96.

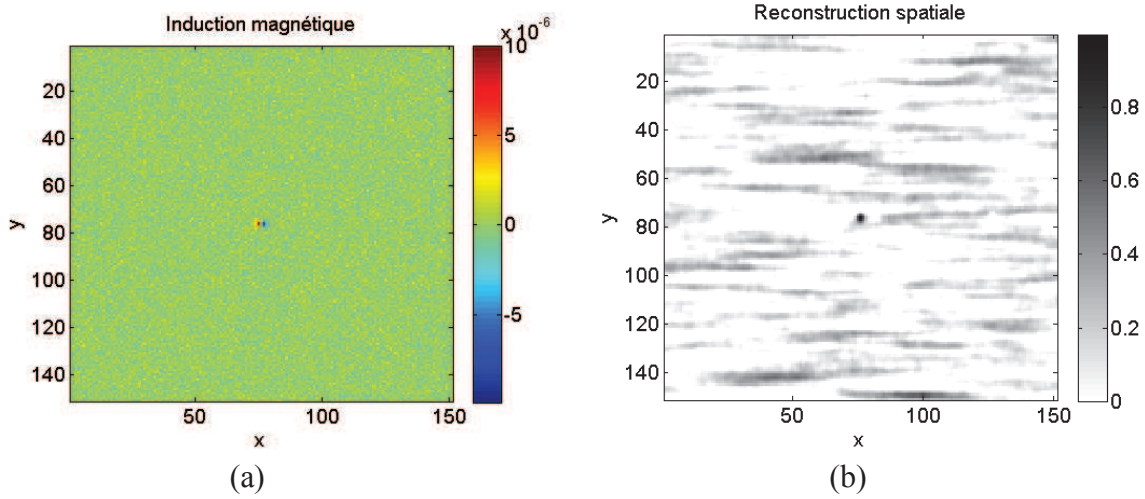


Figure 3. 15 : (a) induction magnétique bruitée (b) sa reconstruction spatiale en présence de bruit.

La *figure 3. 15* montre que l'image reconstituée présente un bruit image induit par le bruit magnétique.

Pour caractériser l'impact du bruit dans l'image reconstituée dû au bruit magnétique, la grandeur  $RSB_{pic}$  est introduite. Le  $RSB_{pic}$  est calculé à l'aide de la formule suivante [160] :

$$RSB_{pic} = \sqrt{\frac{\max\left(\text{image idéale}\left(\frac{N_x}{2}, \frac{N_y}{2}\right)\right)^2}{\frac{1}{N_x N_y} \sum_{x=1}^{N_x} \sum_{y=1}^{N_y} (\text{image idéale}(x, y) - \text{image reconstituée}(x, y))^2}}. \quad (32)$$

où  $\max\left(\text{image idéale}\left(\frac{N_x}{2}, \frac{N_y}{2}\right)\right)^2$  correspondant à la puissance maximale du pixel central à  $\left(\frac{N_x}{2}, \frac{N_y}{2}\right)$ ,  $\text{image idéale}(x, y)$  est le motif à reconstruire et  $\text{image reconstituée}(x, y)$  est l'image reconstituée avec une différence de résolution spatiale auquel s'ajoute la contribution du bruit magnétique.

Dans la *figure 3.16*, avec un rapport signal à bruit magnétique équivalent, les effets de filtrage, en d'autres termes la valeur de la fréquence spatiale maximale  $k_m$ , sur le rapport signal à bruit pic de l'image ( $RSB_{pic}$ ) et sur la résolution spatiale sont illustrés. Il est à noter que le rapport signal à bruit pic de l'image et la résolution spatiale sont étroitement liés.

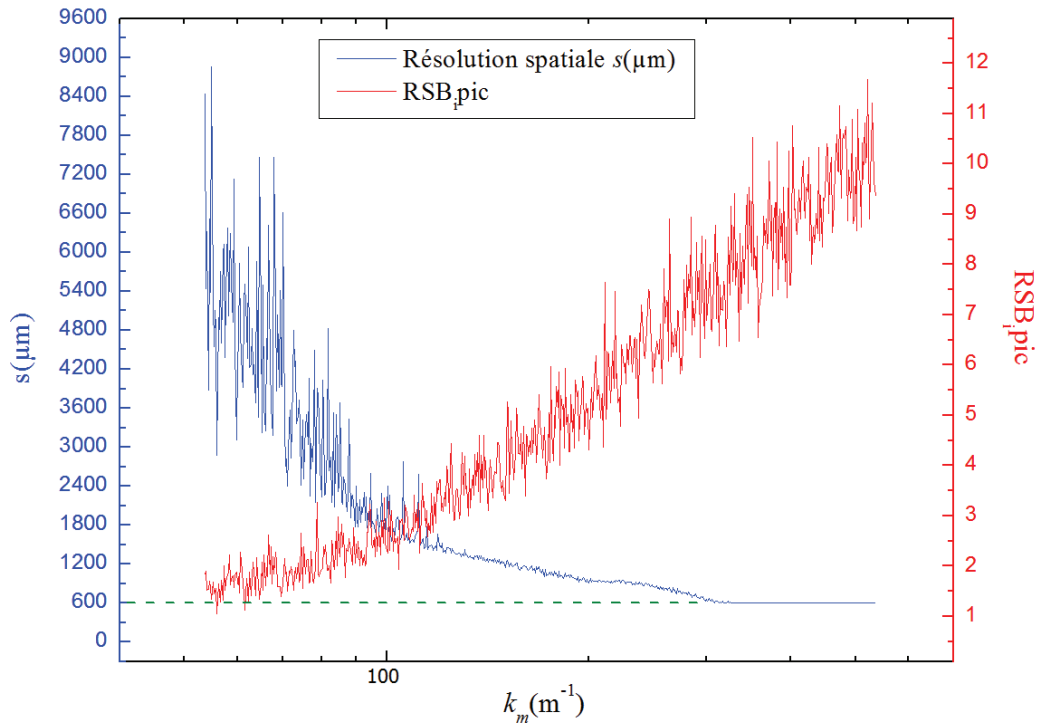


Figure 3. 16 : Evolution de la résolution spatiale (trait bleu) et du  $\text{RSB}_{\text{pic}}$  (trait rouge) en fonction de la fréquence spatiale  $k_m$  pour un  $\text{RSB}_m$  magnétique de 96.

A l'aide des paramètres de simulation choisis, la résolution spatiale ultime est de  $600 \mu\text{m}$  (limite en pointillés verts). Les résultats de simulation tendent bien vers cette valeur, comme mentionnée dans la partie 5.1. Sans surprise, la figure 3. 16 montre que la résolution spatiale,  $s$ , est inversement proportionnelle à  $k_m$  ( $s \sim a/k_m$ , cf. partie 3.2). Le  $\text{RSB}_{\text{pic}}$  dépend de la résolution spatiale et du bruit magnétique. La résolution spatiale s'améliore avec l'accroissement du  $\text{RSB}_{\text{pic}}$  car la différence entre la reconstruction du pixel et le pixel idéal peut être considérée comme un bruit. Il est à noter qu'en dessous de la valeur  $k_m = 100 \text{ m}^{-1}$ , la valeur de la résolution spatiale obtenue n'est plus pertinente.

Ces simulations apportent des informations sur le comportement et les voies d'optimisations de la résolution spatiale en fonction des paramètres du système. Cependant, il est difficile d'apprécier précisément à partir de ces simulations, les limites théoriques de la résolution spatiale en fonction de ces derniers. Afin d'y parvenir, un calcul analytique exprimant la dépendance de la résolution spatiale en fonction des paramètres est requis et est présenté dans le paragraphe suivant. Il permettra de conforter les résultats obtenus à partir des simulations.

### 5.3 Expression analytique simplifiée de la résolution spatiale pour un pixel

Afin d'affiner ces analyses, il est possible d'évaluer analytiquement d'une part, la dépendance de la résolution spatiale en fonction des paramètres du système et d'autre par le rapport signal à bruit image pic,  $RSB_{pic}$ . Pour rappel, ce dernier est donné par

$$RSB_{pic}^2 = \frac{M_s(x, y)^2}{\langle (\Delta M)^2 \rangle}. \quad (33)$$

où  $M_s(x, y)^2$  est la puissance du signal et  $\langle (\Delta M)^2 \rangle$  la moyenne de la puissance de bruit.

Calcul de la puissance du signal  $M_s(x, y)^2$

Pour simplifier cette approche théorique, le  $RSB_{pic}$  est calculé pour un pixel unique (de taille  $\Delta x \Delta y$ ) placé en  $(0, 0)$  sur le plan  $(x, y)$ .

En considérant un volume de nanoparticules magnétiques, infiniment petit sur l'axe  $x$  (un pixel). La reconstruction spatiale du moment magnétique pour une fréquence de coupure maximale  $k_m$  en considérant pour simplifier les calculs, un filtre parfait, c'est-à-dire 1 pour  $k < k_m$  et 0 pour  $k > k_m$ , (cf. *Tableau 1*) est donnée par la relation :

$$M_x(x, y) = \int_{-k_m}^{k_m} \chi_m \cdot C \cdot \mathcal{V}_t \cdot B_{ext} \cdot e^{-2\pi i k x} dk. \quad (34)$$

La puissance du signal est alors égale à :

$$M_x(x, y)^2 = (2 \cdot \chi_m \cdot C \cdot \mathcal{V}_t \cdot B_{ext} \cdot k_m)^2 \left( \frac{\sin(2\pi k_m x)}{2\pi k_m x} \right)^2. \quad (35)$$

Le tracé normalisé de la *figure 3. 17* présente la largeur à mi-hauteur,  $s$ , correspondant à la puissance du signal  $M_x(0,0)^2$  pour une fréquence de coupure spatiale maximale  $k_m$ .

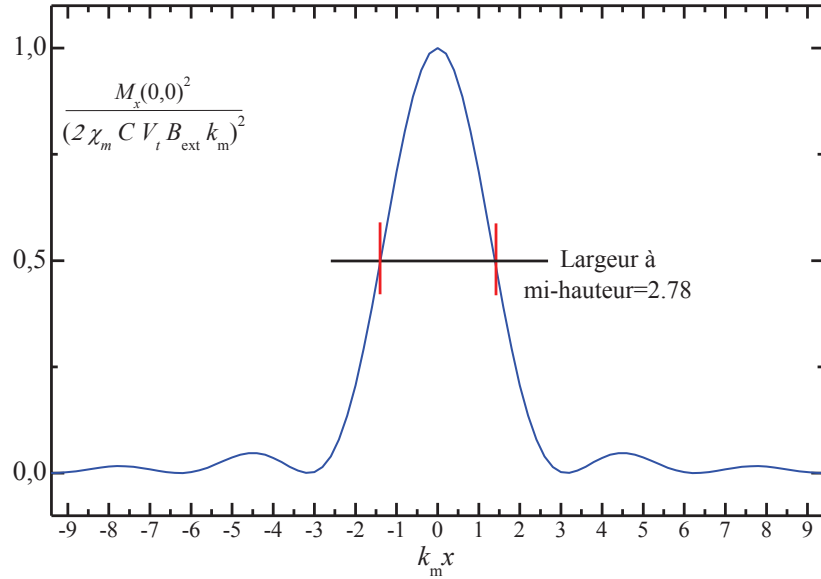


Figure 3. 17 : Largeur à mi-hauteur,  $s$ , correspondant à la puissance normalisée du signal  $M_x(0,0)^2$  pour une fréquence de coupure spatiale maximale  $k_m$  le long de l'axe  $x$ .

L'étude de cette courbe permet de déduire la relation entre la résolution spatiale  $s$  et la fréquence de coupure spatiale maximale  $k_m$ . Soit :

$$s = \frac{2,783}{k_m}. \tag{36}$$

De manière générale, cette relation s'écrit  $s = \frac{a}{k_m}$  où  $a$  est un facteur qui dépend des propriétés du filtre de fenêtrage utilisé, tel que représenté sur le tableau 3.1.

Tableau 3.1: Comparaison des résolutions spatiales pour différents filtres.

	Filtre	Résolution spatiale
Porte	$f(k) = \begin{cases} 1 \text{ pour }  k  \leq k_m \\ 0 \text{ pour }  k  > k_m \end{cases}$	$s = \frac{2,783}{k_m}$
Filtre utilisé	$f(k) = e^{-\frac{k^2}{k_m^2}}$	$s = \frac{2,75}{k_m}$
Hann	$f(k) = \begin{cases} 0.5 \left[ 1 + \cos\left(\pi \frac{k}{k_m}\right) \right] \text{ pour }  k  \leq k_m \\ 0 \text{ pour }  k  > k_m \end{cases}$	$s = \frac{4,526}{k_m}$
Gaussien	$f(k) = -\frac{1}{\sqrt{2\pi} k_m} e^{-\left(k^2/2k_m^2\right)}$	$s = \frac{1,664}{k_m}$

Il est à noter que la résolution spatiale est inversement proportionnelle à la fréquence de coupure maximale,  $k_m$ . Il est également possible de l'exprimer en fonction du pas d'échantillonnage. Soit :

$$k_m \ll \frac{1}{\Delta x} \rightarrow \frac{1}{k_m} \gg \Delta x \text{ et donc dans notre cas, } s > 2,75 \Delta x. \quad (37)$$

En d'autres termes, il n'est pas possible d'obtenir une résolution spatiale inférieure ou égale à  $2,75 \Delta x$ , ou  $a \Delta x$  dans les conditions expérimentales données. Ce résultat vient appuyer la discussion portant sur les simulations de la partie 5.1 précédente.

### Calcul de la moyenne quadratique $\langle(\Delta M)^2\rangle$

Le bruit magnétique contenu dans chacun des  $N$  pixels de l'image, en tenant compte d'une distribution moyenne quadratique aléatoire,  $\sigma_{Bi}$ , permet d'évaluer la puissance moyenne quadratique. Soit :

$$\langle(\Delta M)^2\rangle = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \sum_{i=1}^N M_s(x, y)^2 \frac{\sigma_{Bi}^2}{B_0^2}. \quad (38)$$

L'équation 38 est normalisée par la valeur du champ d'induction,  $B_0$  (cf. équation 15). Soit :

$$\langle(\Delta M)^2\rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{\sigma_{Bi}^2}{B_0^2} \int_{-L/2}^{L/2} \int_{-L/2}^{L/2} M_s(x, y)^2 \cdot \frac{N}{L^2} dx dy. \quad (39)$$

où  $L^2$  est la surface de l'image et  $N$  le nombre de points. Sachant que  $\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{\sigma_{Bi}^2}{B_0^2} = \frac{b_n^2}{B_0^2}$ , où  $b_n$  représente la variance du bruit magnétique. L'équation précédente se simplifie alors par :

$$\langle(\Delta M)^2\rangle = \frac{b_n^2}{B_0^2} \frac{N}{L^2} \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} M_s(x, y)^2 \cdot dx dy. \quad (40)$$

En appliquant, le théorème de Parseval, il vient :

$$\langle(\Delta M)^2\rangle = \frac{b_n^2}{B_0^2} \frac{N}{L^2} \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} m_s(k_x, k_y)^2 \cdot dk_x dk_y. \quad (41)$$

où

$$m_s(k_x, k_y)^2 = \left| -\frac{4ie^{d(kx^2+ky^2)\pi^2}}{3k_x\pi^2} \cdot B_0 \cdot A \right|^2. \quad (42)$$

Soit après simplification :

$$\langle(\Delta M)^2\rangle = \left(\frac{4}{3\pi^2}\right)^2 \frac{b_n^2}{B_0^2} \frac{N}{L^2} B_0^2 \cdot A^2 \int_0^{k_m} \int_0^{k_m} \frac{e^{2d(kx^2+ky^2)\pi^2}}{k_x^2} \cdot dk_x dk_y. \quad (43)$$

En tenant compte des hypothèses ( $L^2 = N A$  et  $A = \Delta x \cdot \Delta y$ , avec  $\Delta x = \Delta y$ ), l'équation 43 se réduit à :

$$\langle(\Delta M)^2\rangle = \left(\frac{4}{3\pi^2}\right)^2 (b_n \Delta x)^2 \int_0^{k_m} \int_0^{k_m} \frac{e^{2d(kx^2+ky^2)\pi^2}}{k_x^2} \cdot dk_x dk_y. \quad (44)$$

Cette intégrale est en théorie divergente lorsqu'elle est bornée entre 0 et  $k_m$ . Pour pallier à cette difficulté, l'intégrale est bornée entre  $k_l$  et  $k_2$ . Ces termes correspondent respectivement à la fréquence spatiale minimale et maximale, avec  $k_l$  différent de zéro. Soit :

$$\begin{aligned} \langle(\Delta M)^2\rangle &= \left(\frac{4}{3\pi^2}\right)^2 (b_n \Delta x)^2 \int_{k_1}^{k_2} \int_{k_1}^{k_2} \frac{e^{2d(kx^2+ky^2)\pi^2}}{k_x^2} \cdot dk_x dk_y \\ &= \left(\frac{4}{3\pi^2}\right)^2 (b_n \Delta x)^2 \left[ \frac{1}{9\sqrt{d}k_1 k_2 \pi^{9/2}} 4(\operatorname{Erfi}[\sqrt{2}\sqrt{d}k_1\pi] \right. \\ &\quad - \operatorname{Erfi}[\sqrt{2}\sqrt{d}k_2\pi]) (\sqrt{2}(-e^{2dk_2^2\pi^2} k_1 + e^{2dk_1^2\pi^2} k_2) \\ &\quad \left. + 2\sqrt{d}k_1 k_2 \pi^{3/2} (-\operatorname{Erfi}[\sqrt{2}\sqrt{d}k_1\pi] + \operatorname{Erfi}[\sqrt{2}\sqrt{d}k_2\pi])) \right]. \quad (45) \end{aligned}$$

La résolution spatiale est inversement proportionnelle à la fréquence spatiale maximale,  $k_2$ . Il est alors difficile de la déduire à partir de la fonction Erfi présente dans l'équation 45. Le calcul de l'intégrale de l'équation 44 est alors simplifié en utilisant le développement limité au voisinage de 0 de  $e^x$ , tel que :  $e^x = 1+x$  avec  $x = 2d(k_x^2 + k_y^2)\pi^2$ ,  $d = \frac{z_0^2}{2}$  et  $k_2^2 = k_x^2 + k_y^2$ . Soit  $x = z_0^2 k_2^2 \pi^2$ . Le facteur  $z_0 k_2$  est considéré petit devant 1. Par la suite, nous verrons les conditions qui vérifient cette hypothèse. L'intégrale de l'équation 44 devient alors :

$$\begin{aligned} \langle(\Delta M)^2\rangle &= \left(\frac{4}{3\pi^2}\right)^2 (b_n \Delta x)^2 \iint_{k_1}^{k_2} \frac{(1 + z_0^2(k_x^2 + k_y^2)\pi^2)}{k_x^2 \pi^4} dk_x dk_y \\ &= \left(\frac{4}{3\pi^2}\right)^2 (b_n \Delta x)^2 \frac{(k_1 - k_2)^2 (3 + z_0^2(k_1^2 + 4k_1 k_2 + k_2^2)\pi^2)}{3k_1 k_2 \pi^4}. \quad (46) \end{aligned}$$

Afin de vérifier l'hypothèse qui a amené à cette simplification, le calcul de l'équation 45 et son expression simplifiée (équation 46) sont tracés en fonction de  $k_2$  afin d'observer pour un  $z_0$  et un  $k_l$  donnés, à partir de quelle valeur de  $k_2$  cette simplification n'est plus acceptable. La



figure 3. 18 présente une comparaison entre la fonction de l'équation 45 (motifs pleins) et son expression simplifiée (motifs creux) pour différentes valeurs de  $z_0$  de 200  $\mu\text{m}$ , 400  $\mu\text{m}$  et 800  $\mu\text{m}$  avec  $k_1 = 10^{-4}$  en fonction de  $k_2$ .

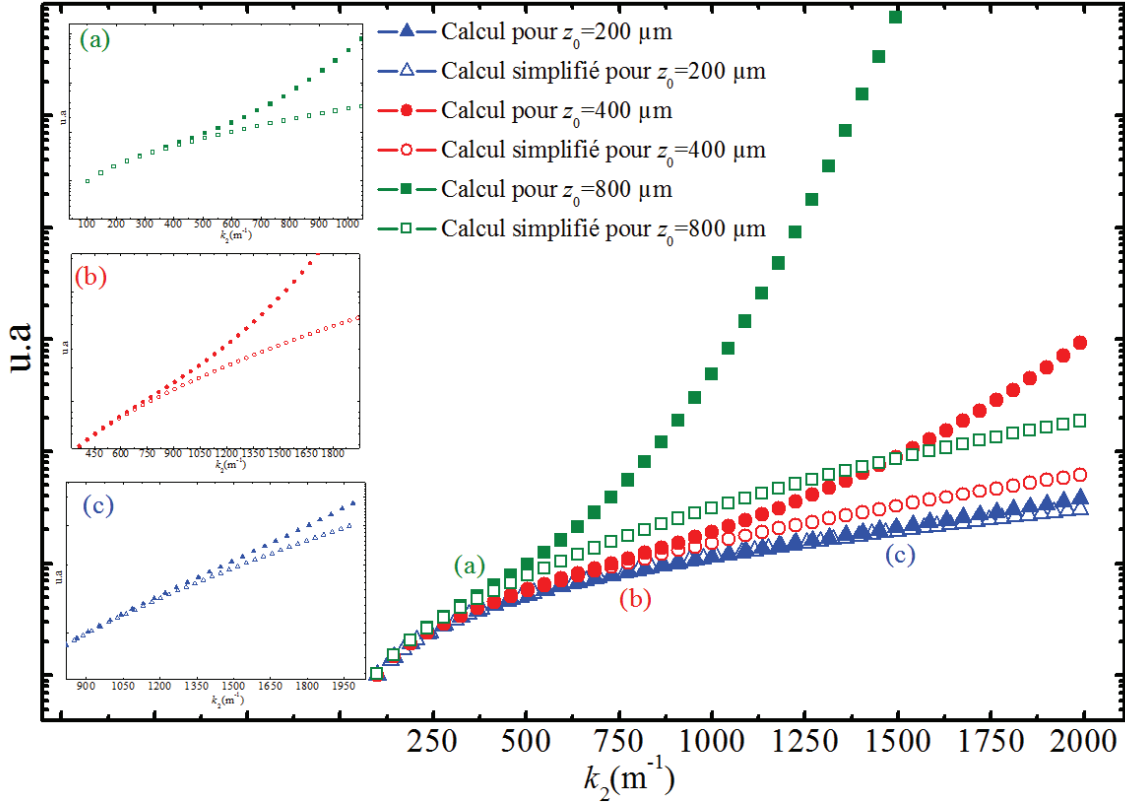


Figure 3. 18 : Comparaison entre le calcul de l'équation 45 (motifs pleins) et son expression simplifiée (équation 46 - motifs creux) en fonction de  $k_2$  pour différentes valeurs du lift-off  $z_0$  de 200  $\mu\text{m}$  en bleu, 400  $\mu\text{m}$  en rouge et 800  $\mu\text{m}$  en vert. Les trois inserts correspondent à un zoom des plages d'intérêt en (a), (b) et (c). Ces courbes permettent d'apprécier en fonction de  $k_2$  les limites du modèle simplifié.

Comme le montrent les courbes de la figure 3. 18, pour un  $z_0$  donné et à partir d'une certaine valeur de  $k_2$ , l'approximation du calcul de l'équation 46 n'est plus valable. Par la suite, il est nécessaire de prendre en compte ces valeurs seuils dans la comparaison des courbes théoriques et simulées. Il est à noter que plus  $z_0$  est petit, plus l'approximation est justifiée. En effet, le facteur  $k_2 z_0$  tend vers 0. Il est possible de le constater en comparant la limite de cette simplification entre les tracés verts avec motifs carrés ( $z_0 = 800 \mu\text{m}$ ) et les tracés en bleu avec des motifs triangulaires ( $z_0 = 200 \mu\text{m}$ ), sachant que (a), (b) et (c) représentent des zooms sur les courbes aux points spécifiques de divergences.

En tenant compte de l'hypothèse,  $k_2 = \frac{a}{s}$ , l'équation 46 devient alors :

$$\langle (\Delta M)^2 \rangle = \left( \frac{4}{3\pi^2} \right)^2 (b_n \Delta x)^2 \frac{(k_1 - \frac{a}{s})^2 s (3 + \frac{z_0^2 \pi^2 (a^2 + 4ak_1 s + k_1^2 s^2)}{s^2})}{3ak_1 \pi^4}. \quad (47)$$

La puissance du signal,  $M_s(x, y)^2 = (2 \cdot \chi_m \cdot C \cdot \mathcal{V}_t \cdot B_{ext} \cdot k_m)^2 \left( \frac{\sin(2\pi k_m x)}{2\pi k_m x} \right)^2$ , peut être simplifiée ( $k_m$  n'est autre que  $k_2$ ,  $k_2 x \approx 0$  et  $k_2 = \frac{a}{s}$ ), et s'exprime alors par :

$$M_s(0,0)^2 = (2 \cdot \chi_m \cdot C \cdot \mathcal{V}_t \cdot B_{ext} \cdot k_m)^2. \quad (48)$$

A partir de ces deux dernières équations et des hypothèses, le  $RSB_{i\text{pic}}$  en puissance et théorique est alors donné par :

$$RSB_{i\text{pic}}^2 = \frac{\left( \frac{2 \cdot \chi_m \cdot C \cdot \mathcal{V}_t \cdot B_{ext} \cdot a}{s} \right)^2}{\left( \frac{4}{3\pi^2} \right)^2 (b_n \Delta x)^2 \frac{(k_1 - \frac{a}{s})^2 s^3 \left( 3 + \frac{z_0^2 \pi^2 (a^2 + 4ak_1 s + k_1^2 s^2)}{s^2} \right)}{3ak_1 \pi^4}}. \quad (49)$$

Afin de comparer avec les simulations (équation 32), il est nécessaire de réduire l'équation 49 à la valeur efficace (rms) du  $RSB_{i\text{pic}}$ . Soit :

$$RSB_{i\text{pic}} = \sqrt{\frac{\gamma}{\left( k_1 - \frac{a}{s} \right)^2 s^3 \left( 3 + \frac{\pi^2 (a^2 + 4ak_1 s + k_1^2 s^2) z_0^2}{s^2} \right)}}. \quad (50)$$

$$\text{avec } \gamma = 27k_1 a^3 \left( \frac{\pi^2 \cdot B_{ext} \cdot C \cdot \mathcal{V}_t \cdot \chi_m}{2b_n \Delta x} \right)^2.$$

Dans le but de vérifier ce modèle analytique, des simulations sont réalisées pour étudier l'évolution de la résolution spatiale en fonction de paramètres comme le  $RSB_{i\text{pic}}$  ou le bruit magnétique  $b_n$ . Afin de comparer les résultats, il faut prendre en compte la valeur à partir de laquelle le modèle diverge comme discuté précédemment.

La *figure 3. 19* présente une simulation de l'évolution de la résolution spatiale en fonction de  $k_m$  (noté également  $k_2$ ), c'est-à-dire en fonction de la fenêtre de filtrage. La *figure 3. 19* montre que la comparaison de cette simulation avec le modèle est valide, car la valeur de  $k_m$  pour laquelle les hypothèses ne sont plus vérifiées est d'environ  $1000 \text{ m}^{-1}$  pour un  $z_0 = 200 \mu\text{m}$  (*figure 3. 18*). Cette limite est représentée par les tirets rouges sur la figure.

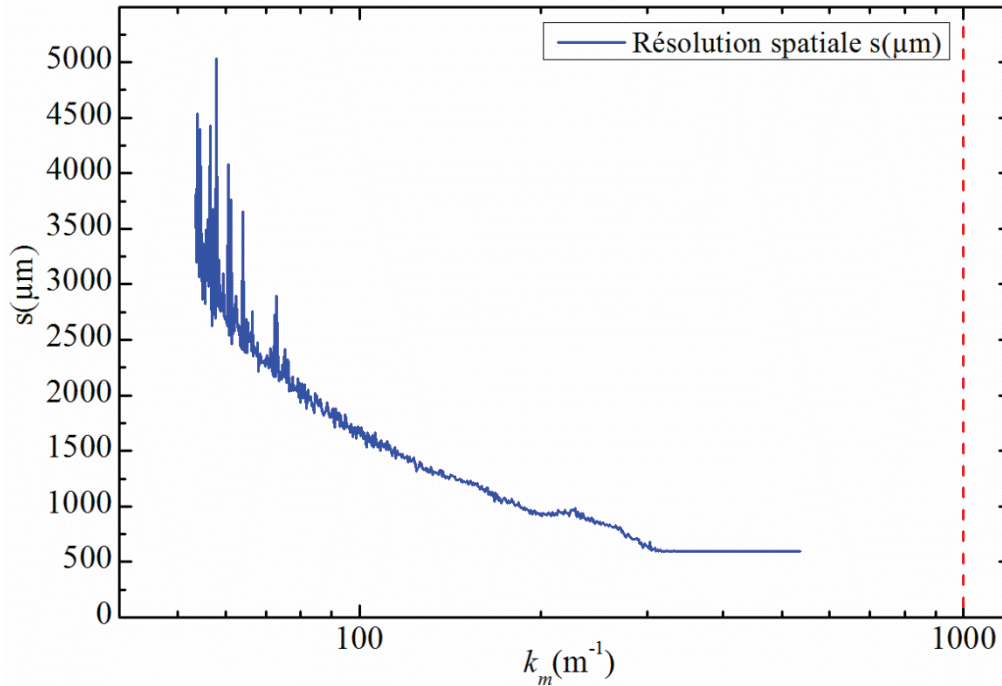


Figure 3. 19 : Simulation de l'évolution de la résolution spatiale,  $s$ , en fonction de  $k_m$ .

Afin de valider le modèle de l'équation 50, nous avons tracé l'évolution du  $RSB_{i\text{pic}}$  en fonction de la résolution spatiale,  $s$ , pour différentes variances du bruit magnétique,  $b_n$ . Les paramètres fixés seront les mêmes en simulation et en théorie. Soit :  $\chi_m = 0,066$ ,  $C = 10 \text{ mol/l}$ ,  $B_{\text{ext}} = 0,75 \text{ mT}$ , un volume de  $\mathcal{V}_t = (100 \text{ } \mu\text{m}) (200 \text{ } \mu\text{m}) (200 \text{ } \mu\text{m})$ ,  $\Delta x = 200 \text{ } \mu\text{m}$ ,  $z_0 = 200 \text{ } \mu\text{m}$ , et  $k_l = 10^{-4} \text{ m}^{-1}$ .

Les *figure 3. 20* ou la *figure 3. 21* montrent une comparaison entre les simulations (traits pleins) et le modèle théorique de l'équation 50 (croix) de l'évolution du  $RSB_{i\text{pic}}$  en fonction de la résolution spatiale,  $s$ , pour différentes variances de bruit magnétique (20 nT, 40 nT, 60 nT et 80 nT). Chacune de ces courbes représente 800 points de simulations. Il est à noter que le  $RSB_{i\text{pic}}$  est toujours normalisé par le nombre de points de la matrice  $\sqrt{N_x N_y}$ , ici 150.

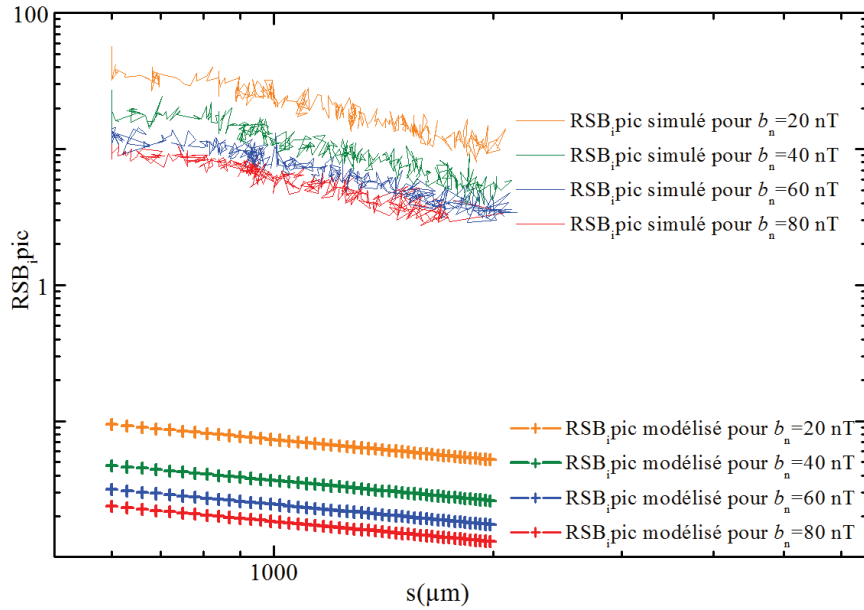


Figure 3. 20 : Comparaison entre les simulations (traits pleins) et le modèle théorique de l'équation 50 (croix) de l'évolution du  $RSB_{pic}$  en fonction de la résolution spatiale,  $s$ , pour différentes variances de bruit magnétique (20 nT, 40 nT, 60 nT, 80 nT).

Hormis les niveaux d'amplitudes, l'allure des courbes théoriques (la pente et la proportionnalité) est en bonne adéquation avec les simulations. Le  $RSB_{pic}$  est inversement proportionnel à la variance du bruit magnétique tel qu'attendu en équation 50. La figure 3. 21 ci-dessous présente les mêmes courbes, mais avec un facteur multiplicatif de 400 appliqué à la courbe du modèle théorique.

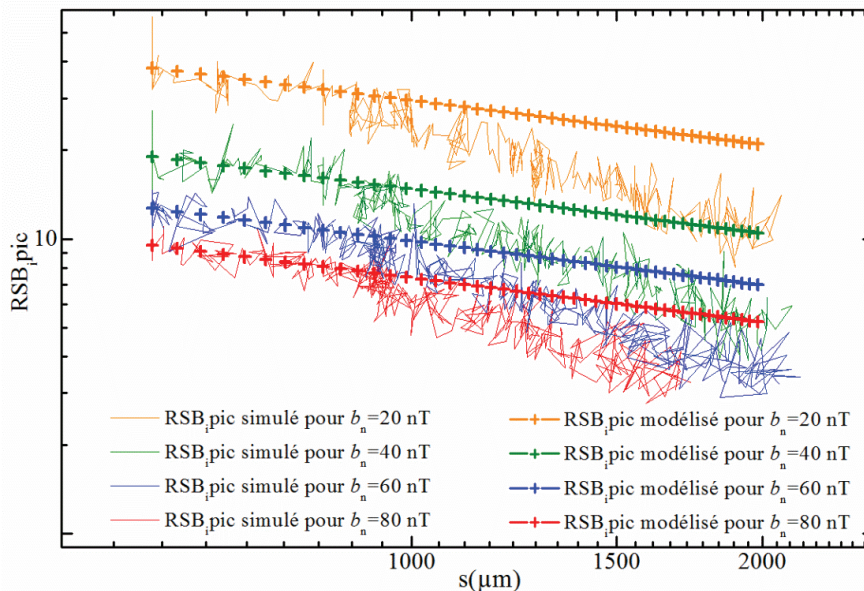


Figure 3. 21 : Comparaison entre les simulations (traits pleins) et le modèle théorique de l'équation 50 (croix) de l'évolution du  $RSB_{pic}$  en fonction de la résolution spatiale,  $s$ , pour différentes valeurs du bruit magnétique (20 nT, 40 nT, 60 nT, 80 nT) en multipliant toutes les courbes du modèle par le même facteur 400.

Lorsqu'un facteur correctif est appliqué, la pente des courbes et la proportionnalité en fonction de la variance sont en très bonne adéquation. Si la pente varie à partir de  $s = 1000 \mu\text{m}$ , cet effet est dû à l'impact du bruit (il induit une perte du pixel initial par filtrage). Par conséquent, à partir de ce seuil, seule la contribution en bruit intervient dans le calcul, comme discuté dans la partie 5.2. La différence d'amplitude entre les courbes de simulations et les courbes théoriques est due à la taille de la matrice choisie. En effet, les précédents résultats de simulation ont été réalisés avec une matrice de  $150 \times 150$  points, sachant que les hypothèses du calcul analytique ont conduit à fixer une fréquence spatiale minimale  $k_1$  qui tend vers zéro ( $1 \cdot 10^{-4} \text{ m}^{-1}$ ). Soit une grande dimension spatiale. Afin de s'approcher des conditions du calcul analytique, il est judicieux d'augmenter la taille de la matrice. Cette hypothèse est confirmée par les simulations de la *figure 3. 22* ci-dessous. Ces simulations correspondent au calcul du  $\text{RSB}_{\text{pic}}$  calculé précédemment (*figure 3. 20*) pour une variance de  $b_n$  de 20 nT mais avec différentes tailles de matrices de  $150 \times 150$  points à  $8000 \times 8000$  points. Chacune des courbes représente 800 valeurs de calcul de  $\text{RSB}_{\text{pic}}$  en fonction de la résolution spatiale, mis à part les calculs pour la matrice de  $8000 \times 8000$  pour laquelle, seules 200 valeurs ont été évaluées (réduction du temps global de simulation). Cette réduction du nombre de points implique également une réduction de sa longueur.

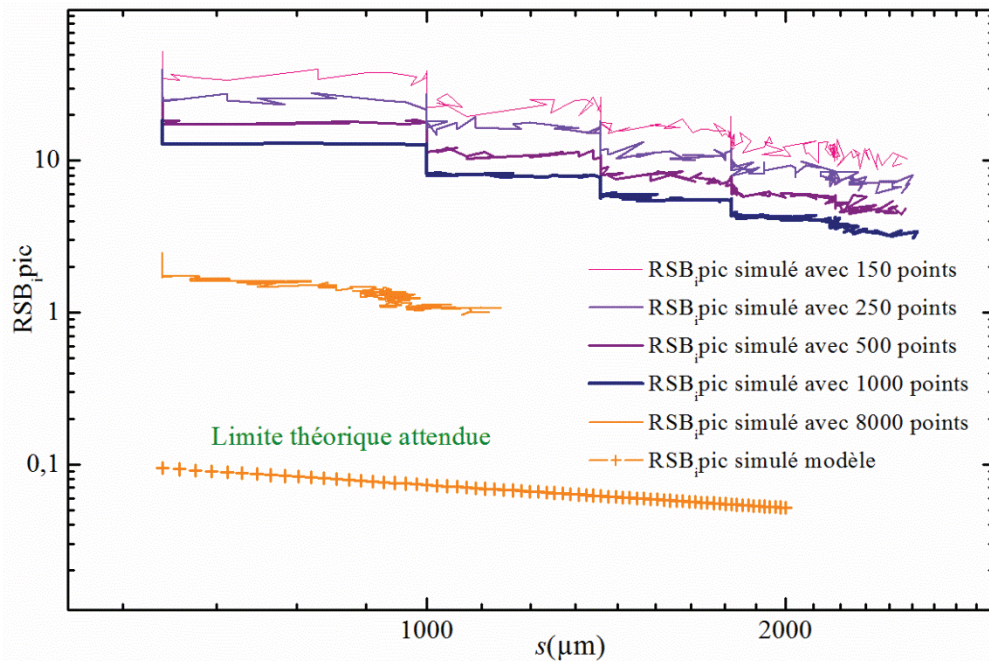


Figure 3. 22 : Simulation du  $\text{RSB}_{\text{pic}}$  en fonction de la résolution spatiale, correspondant à une variance  $b_n$  de 20 nT pour différentes tailles de matrice de  $150 \times 150$  points,  $250 \times 250$  points,  $500 \times 500$  points,  $1000 \times 1000$  points et  $8000 \times 8000$  points.

Les résultats de la *figure 3. 22* confirment et valident cette hypothèse. En effet, cette figure montre que, plus le nombre de points de la matrice est important, plus la simulation tend vers la limite théorique donnée par le calcul analytique. En effet, le facteur multiplicatif de 400 pour la matrice de  $150 \times 150$  points est réduit à 18 pour une matrice de  $8000 \times 8000$  points. Ces résultats montrent qu'il est alors possible d'exprimer analytiquement l'évolution de la résolution spatiale en fonction des paramètres du système à des fins d'optimisation.

La partie théorique, de la mesure magnétique à la reconstruction d'image magnétique étant intégralement décrite, un dispositif expérimental a été conçu pour la mesure afin de valider par l'expérience en partie les modèles calculés.

## 6 Dispositif expérimental et validation des modèles

Le dispositif expérimental est schématisé sur la *figure 3. 23*. Des bobines d'Helmholtz sont utilisées afin de générer l'induction magnétique d'excitation suivant l'axe  $x$ . Leur transfert est de 5 mT/A. Elles ont, respectivement, un rayon et une bande passante de 7 cm et 113 Hz (pour une résistance série de 10  $\Omega$ ).

Le capteur magnétique utilisé a été décrit précédemment au Chapitre 2. Son axe sensible est perpendiculaire à la direction de l'induction magnétique d'excitation et se trouve suivant l'axe  $z$ . Afin de s'assurer que les conditions expérimentales restent constantes durant le balayage (transfert, bruit du capteur), le capteur MIG reste fixe. La chaîne de mesure et le circuit de conditionnement de la MIG sont les mêmes que décrits dans le chapitre 2. Ici, l'échantillon se déplace sur le plan  $(x, y)$ . Ce déplacement automatisé est piloté par un moteur pas à pas (contrôleur ESP300). Ce dernier est commandé par ordinateur (plage et vitesse de déplacement, pas de mesure) grâce à un programme Labview.

Le motif expérimental à scanner est réalisé avec du ferrofluide dont la concentration est de 10 mol/l. Le ferrofluide est étalé sur une feuille de papier standard A4 d'une épaisseur de 100  $\mu\text{m}$ . Cette feuille est découpée afin de réaliser le motif souhaité. Une carte d'acquisition est utilisée afin d'enregistrer le signal mesuré en 2D. Ce dernier est proportionnel à l'induction magnétique générée par les nanoparticules magnétiques. La bande passante de la détection synchrone est de 4,2 Hz et son gain de 20 dB.

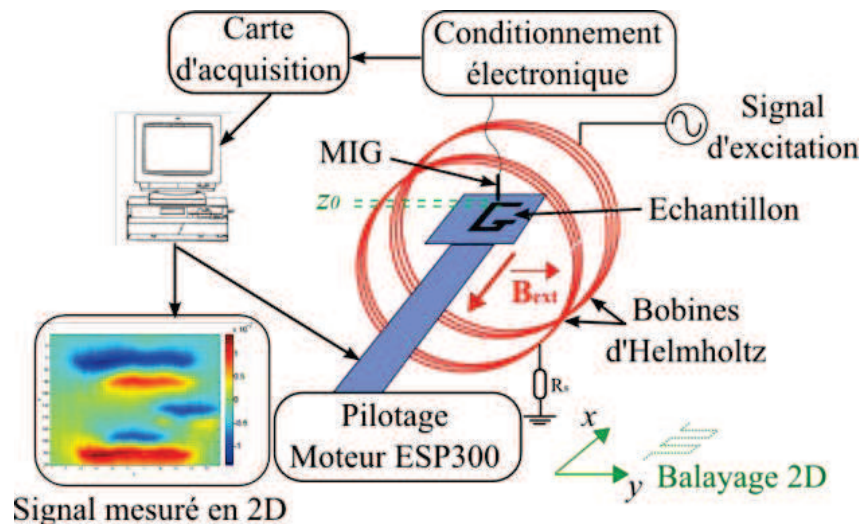


Figure 3. 23 : Schéma simplifié du dispositif expérimental.

La *figure 3. 24* ci-dessous montre une photographie du dispositif avec un zoom autour de la tête de lecture (le capteur MIG) et l'échantillon scanné.

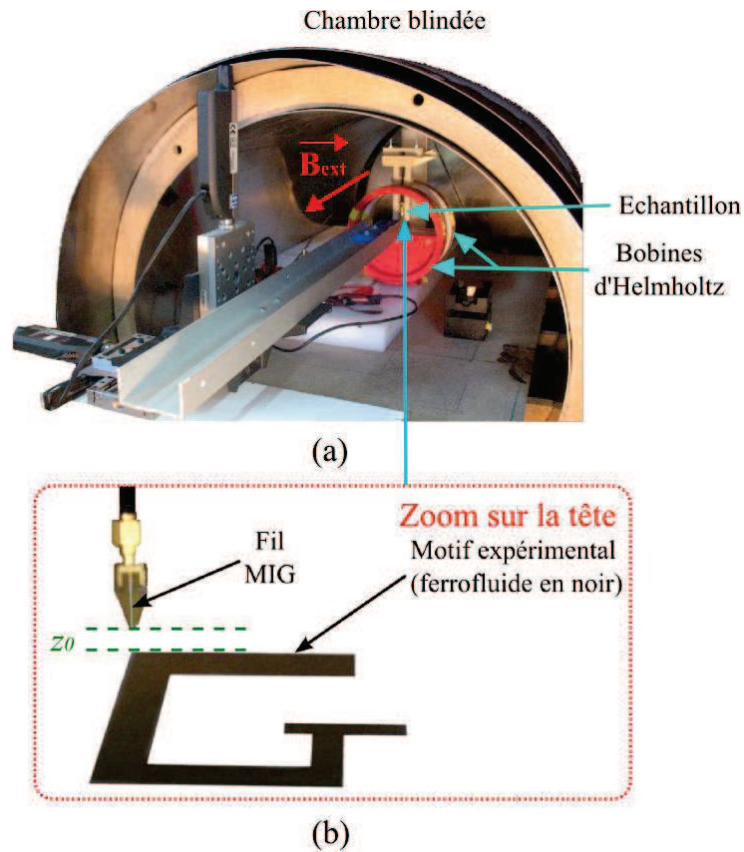


Figure 3. 24 : (a) Photographie du dispositif expérimental et (b) zoom sur la tête de lecture avec le capteur MIG et l'échantillon scanné.

Il est possible de voir sur la photographie de la *figure 3. 24(a)* les bobines d'Helmholtz en rouge. Leur support a été conçu avec une imprimante 3D et elles ont été bobinées au laboratoire. Les paramètres de ces bobines (rayon, nombre de tours, bande passante, etc.) ont été établis de sorte à obtenir un RSB optimal tel que discuté dans le chapitre 2 (*cf.* chapitre 2, partie 6.3). Le système a été placé dans une petite chambre blindée en mu-métal afin d'atténuer les perturbations magnétiques de l'environnement (y compris le champ terrestre), sachant que l'induction magnétique résiduelle est de  $7 \mu\text{T}$ .

La *figure 3. 25* présente une comparaison entre une simulation numérique tenant compte des conditions expérimentales et la mesure d'un motif correspondant à la lettre G. L'induction magnétique d'excitation est de  $B_{ext} = 0,75 \text{ mT}$ , la susceptibilité magnétique  $\chi_m = 0,066$ , la concentration  $C = 10 \text{ mol/l}$ , le *lift-off*  $z_0$  d'environ  $2,5 \text{ mm}$  et le pas de mesure  $\Delta x = \Delta y$  est de  $200 \mu\text{m}$ . La surface scannée est de  $35 \text{ mm} \times 35 \text{ mm}$ . La taille de la matrice est, respectivement, de  $150 \times 150$  points et de  $175 \times 175$  points pour la simulation et la mesure expérimentale. La durée d'acquisition totale est de 3 heures.

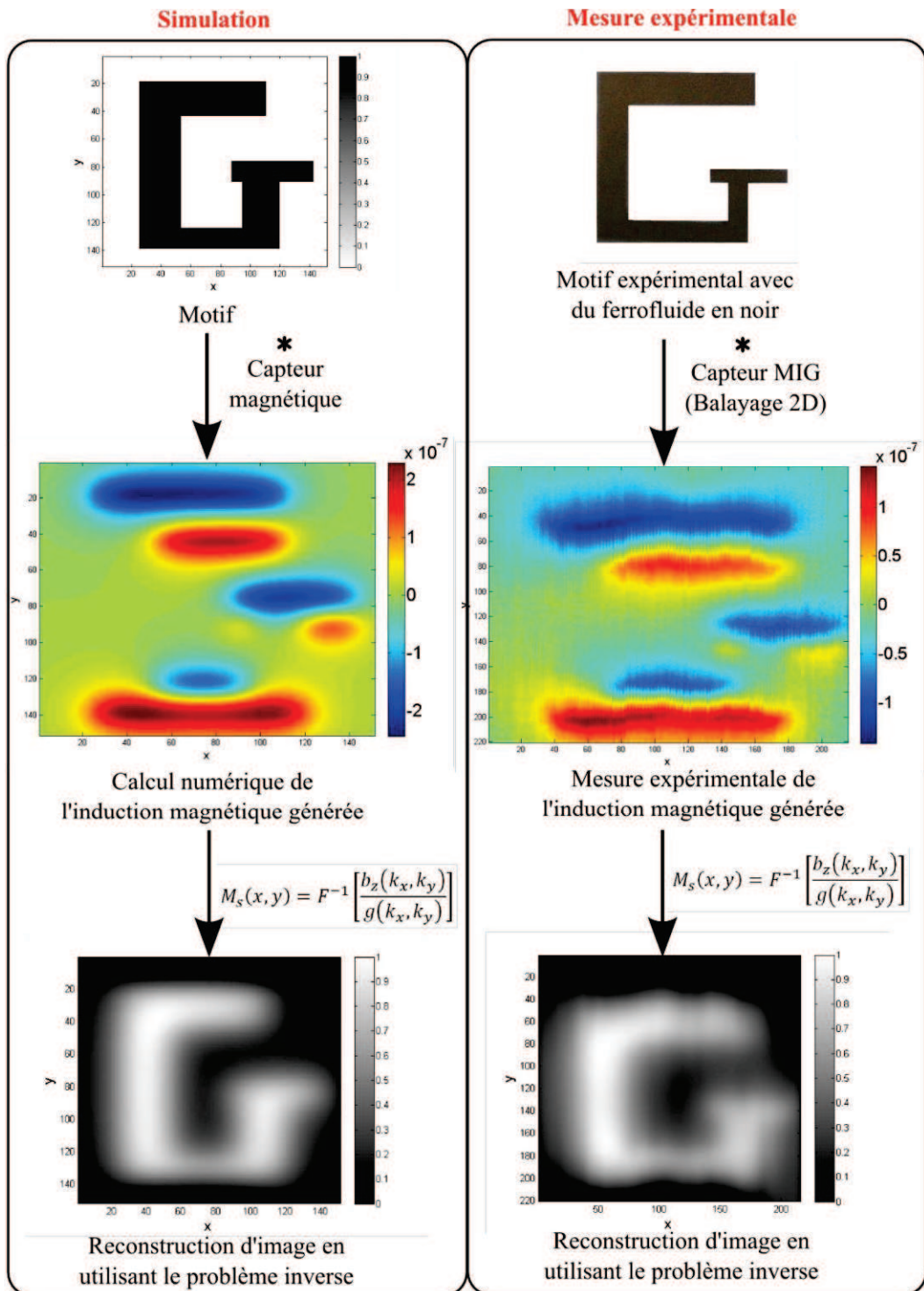


Figure 3. 25 : Comparaison entre la mesure expérimentale et les simulations de l'induction magnétique générée par un motif **G** et sa reconstruction spatiale. La surface scannée est de 35 mm × 35 mm. Le lift-off est ici d'environ 2,5 mm.

La figure 3. 25 montre la bonne adéquation (profil et amplitude du signal) entre l'induction magnétique calculée à l'aide du modèle et la mesure. Nous pouvons noter que la reconstruction spatiale du motif **G** est bien réalisée par l'utilisation de la technique du



problème inverse. Ici, au regard du *lift-off*, la résolution spatiale attendue est de 3 mm. La figure 3. 26 montre deux autres exemples de mesure dans les mêmes conditions expérimentales, seul, le *lift-off* est réduit à 800  $\mu\text{m}$ . Les motifs utilisés et formés avec du ferrofluide représentent un code-barre et l'acronyme GREYC. Les dimensions de la surface de balayage du code-barre est de 10 mm $\times$ 25 mm et de 20 mm $\times$ 35 mm pour l'acronyme GREYC.

Mesures expérimentales

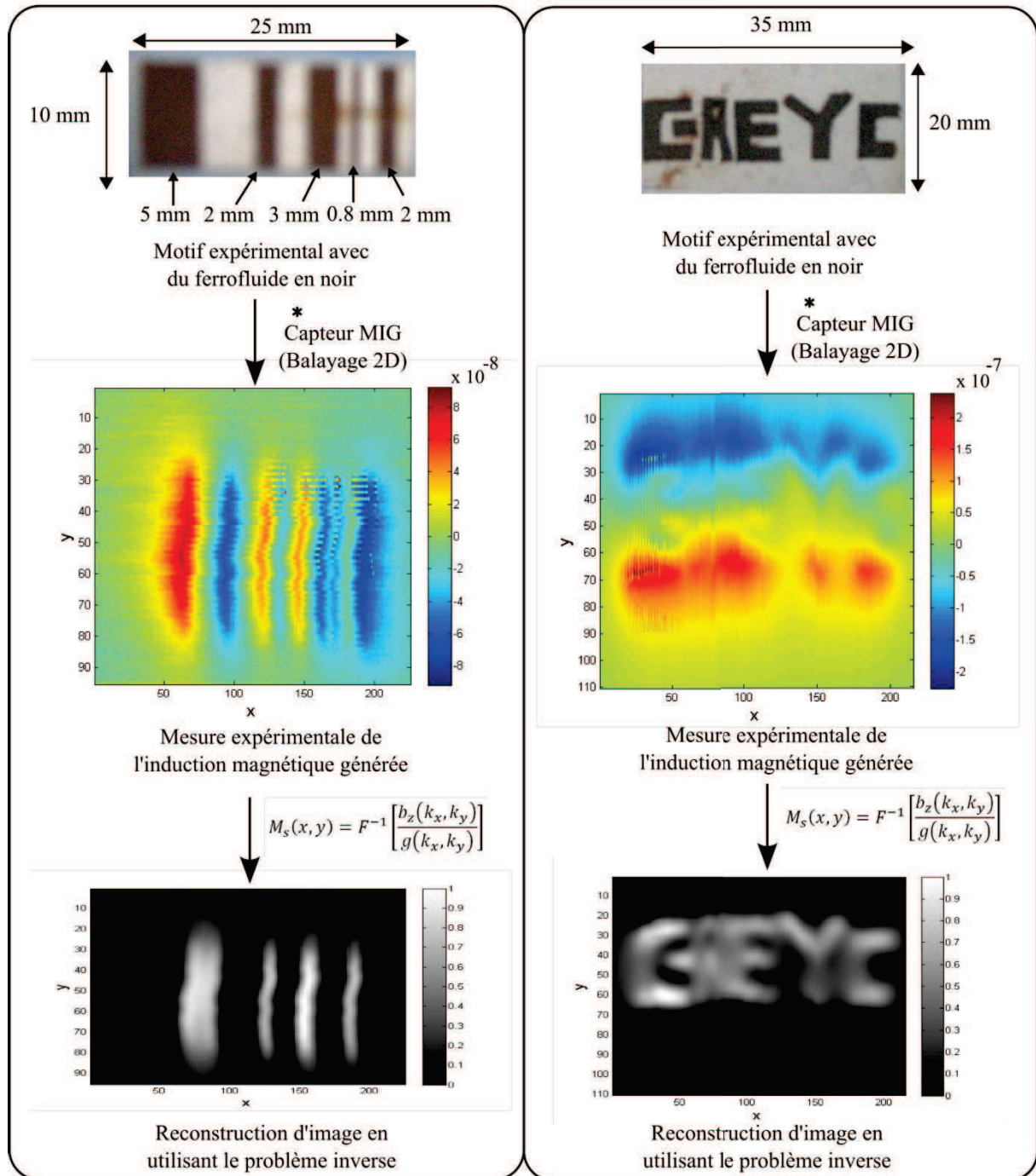


Figure 3. 26 : Mesure magnétique et reconstruction spatiale d'un motif type code barre et l'acronyme du GREYC formés par du ferrofluide. Le *lift-off* est ici d'environ 800  $\mu\text{m}$ .

Sur la *figure 3. 26*, sont représentés les motifs expérimentaux, l'image de la mesure magnétique en 2D et l'image de la reconstruction spatiale. Dans ces deux cas d'observation, la reconstruction spatiale est bien réalisée et correspond au motif attendu. Il est à noter que la résolution spatiale n'est pas suffisante pour reconstruire la barre la plus étroite de ce motif. Au regard des conditions expérimentales, elle est ici de  $800 \mu\text{m}$  ( $\approx$  *lift-off*).

## 7 Conclusion

Nous avons exprimé à partir du modèle de l'induction magnétique générée par les nanoparticules magnétiques, en tenant compte de la configuration du dispositif expérimentale, l'évolution de la résolution spatiale ultime du système en fonction de ses paramètres. A l'aide de la méthode du problème inverse, il est possible de réaliser des simulations permettant d'étudier la dépendance de la résolution spatiale en fonction de paramètres clés, tels que le *lift-off*,  $z_0$ , le pas d'échantillonnage  $\Delta x$ ,  $\Delta y$  et la variance du bruit magnétique équivalent de la chaîne de mesure,  $b_n$ . Afin de conforter ces simulations et de s'affranchir de leurs limites, une mise en équation de la résolution spatiale en fonction de ces paramètres a été menée et validée en confrontant cette modélisation aux simulations. Ceci nous a permis de démontrer que les calculs et hypothèses théoriques sont concordants et que tous les paramètres du système, de la détection à l'imagerie, sont très bien décrits.

De plus, une partie expérimentale de ces travaux valide les modèles établis. Ils permettent d'étudier les voies d'optimisation du système et d'en définir les limites en termes de détection, à savoir : quel volume et quelle concentration de nanoparticules magnétiques peuvent être détectés et pour quel pixel ou résolution spatiale ultime dans l'image.

## Conclusion générale

Les travaux de cette thèse se sont orientés vers deux axes majeurs impliquant l'utilisation de nanoparticules magnétiques dans le domaine biomédical. La détection dans les microsystèmes dans le chapitre 2 (problématique à une dimension), et l'imagerie magnétique utilisant les nanoparticules magnétiques dans le chapitre 3 (problématique à deux dimensions).

Dans le chapitre 2, une modélisation complète prenant en compte l'intégralité des paramètres clés du système de détection (la concentration, la susceptibilité magnétique et le volume des nanoparticules magnétiques, le positionnement du capteur magnétique, son altitude ou *lift-off* par rapport aux nanoparticules magnétiques, l'induction magnétique d'excitation, le bruit intrinsèque du capteur magnétique, le système électronique d'excitation et toute la chaîne de mesure) a été entreprise. Un banc expérimental a été réalisé afin de valider les modèles. Des mesures dans des systèmes microfluidiques ont été entreprises avec succès et ont permis de démontrer la totale adéquation des résultats expérimentaux avec le modèle présenté. La détection dynamique dans le microcanal d'un volume de nanoparticules magnétiques de 20 nl et de concentration de 230 mmol/l a été démontrée. La modélisation complète, en tant qu'outil afin d'appréhender l'influence des différents paramètres, a permis d'améliorer le système développé et d'anticiper les voies d'optimisation devant conduire à la limite de détection ultime au regard des performances des capteurs magnétiques utilisés.

Le chapitre 3 a introduit la modélisation pour une application en 2D d'imagerie magnétique utilisant les nanoparticules magnétiques, méthode alternative à la technique MPI. Le dispositif expérimental de cette nouvelle technique s'avère beaucoup plus simple à réaliser, moins encombrant et requérant moins de puissance.

Le modèle de l'induction magnétique générée par les nanoparticules magnétiques en concordance avec la configuration du dispositif expérimental 2D a été développé. A partir de ce modèle et en utilisant la méthode du problème inverse, il a été possible de réaliser des simulations se basant sur les calculs analytiques et d'étudier la dépendance de la résolution spatiale lors de la reconstruction d'image, en fonction de paramètres clés tels que le *lift-off*, le pas d'échantillonnage et le bruit magnétique,  $b_n$ . Afin de conforter les simulations et de s'affranchir de leurs limites, une mise en équation de la résolution spatiale en fonction de ces paramètres a été menée et validée en confrontant le résultat théorique aux simulations. Un banc de mesure expérimental a également été réalisé. Il nous a permis de valider et conforter les modèles établis précédemment. Une résolution spatiale inférieure au millimètre a été obtenue lors de la reconstruction d'image 2D. Ces résultats sont pleinement en adéquation avec les caractéristiques actuelles du banc de détection.

Ces travaux nous ont permis de décrire entièrement le système d'imagerie magnétique, de la détection jusqu'à l'imagerie de nanoparticules magnétiques. La description analytique complète permet de définir au mieux les voies d'optimisation du système et de caractériser ses limites de détection, à savoir, quel volume et quelle concentration de nanoparticules

magnétiques peuvent être détectés et pour quelle résolution spatiale ultime de l'image obtenue. L'ensemble des résultats expérimentaux est totalement cohérent avec la modélisation présentée.

Ces travaux ouvrent la voie, d'une part à l'optimisation et au développement des systèmes de détection microfluidiques faisant appel aux nanoparticules magnétiques, et d'autre part, à l'exploitation des résultats encourageants d'une technique d'imagerie alternative utilisant les nanoparticules magnétiques, par exemple, pour une application dans le domaine biomédical d'imagerie *ex-vivo*, beaucoup moins couteuse et encombrante ou pour une application de contrôle non destructif sur des matériaux composites.

## **Bibliographie**

- [1] S. P. Gubin, "Magnetic nanoparticles," ISBN: 978-3-527-40790-3, pp. 1–24, 2009.
- [2] K. M. Krishnan, "Advances in Magnetism Biomedical Nanomagnetism: A Spin Through Possibilities in Imaging, Diagnostics, and Therapy," vol. 46, no. 7, pp. 2523–2558, 2010.
- [3] X. Batlle and A. Labarta, "Finite-size effects in fine particles: magnetic and transport properties," *J. Applied. Phys.*, vol. 35, pp.15, 2002.
- [4] P. Tartaj, M.P. Morales, S. Veintemillas-Verdaguer, T. Gonzalez Carreno and C.J. Serna, "The preparation of magneticnanoparticles for applications in biomedicine," *J. Phys. D: Appl. Phys.*, vol. 36, pp. 182–197, 2003.
- [5] Y. X. J. Wang, S. M. Hussain and G. P. Krestin, "Superparamagnetic iron oxide contrast agents: physicochemical characteristics and applications in MR imaging," *Europ. Radio.* vol. 11, pp. 2319-2331, 2001.
- [6] J. Chatterjee, Y. Haik and C-J. Chen, "Size dependent magnetic properties of iron oxide nanoparticles,"*J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 257, no. 1, pp.113–118, 2003.
- [7] R.L. Bailey, "Lesser known applications of ferrofluids," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 39, pp. 178–182, 1983.
- [8] G. A. Van Ewijk, "Phase behavior of mixtures of magnetic colloids and non-adsorbing polymer," November 2001.
- [9] E. B. Altıntaş, L. Uzun, and A. Denizli, "Synthesis and characterization of monosize magnetic poly(glycidyl methacrylate) beads," *Chin. Partic.*, vol. 5, no. 1–2, pp. 174–179, Feb. 2007.
- [10] P. Głowala, A. Budniak, P. Krug, B. Wysocka, S. Berbeć, R. Dec, I. Dołęga, K. Kacprzak, J. Wojciechowski, J. Kawałko, P. Kęпка, D. Kępińska, K. Kijewska, and M. Mazur, "Incorporation of pyrene in polypyrrole/polystyrene magnetic beads.," *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 131, pp. 667–73, Oct. 2014.
- [11] A.K. Gupta and S. Wells, "Surface modified superparamagnetic nanoparticles for drug delivery: preparation, characterization and cytotoxicity studies," *IEEE Trans. Nanobiosci.*; vol. 3, no. 1, pp. 66–73, 2004.
- [12] Y. Zhang, N. Kohler and M. Zhang, "Surface modification of superparamagnetic magnetite nanoparticles and their intracellular uptake," *Biomater.*, vol. 23, no. 7, pp. 1553–1561, 2002.
- [13] A.K. Gupta and A.S.G. Curtis, "Surface modified superparamagnetic nanoparticles for drug delivery: interaction studies with human fibroblasts in culture," *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, vol. 15, no. 4, pp. 493–496, 2004.

- [14] CC. Berry and ASG. Curtis, "Functionalisation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine," *J. Phys. D: Appl. Phys.*, vol. 36, pp. 198–206, 2003.
- [15] CC. Berry, S. Wells, S. Charles and ASG. Curtis, "Dextran and albumin derivatised iron oxide nanoparticles: influence on fibroblasts in vitro," *Biomater.*, vol. 24(25), pp. 4551–4557, 2003.
- [16] GB. Shan, JM. Xing, MF. Luo, HZ. Liu and JY. Chen, "Immobilization of *Pseudomonas delafieldii* with magnetic polyvinyl alcohol beads and its application in biodesulfurization," *Biotech. Lett.*, vol. 25, no. 23, pp. 1977–1981, 2003.
- [17] K. Burugapalli, V. Koul and AK. Dinda, "Effect of composition of interpenetrating polymer network hydrogels based on poly (acrylic acid) and gelatin on tissue response: a quantitative in vivo study," *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 68A, no. 2, pp. 210–218, 2004.
- [18] M. Lewin, N. Carlesso, C-H. Tung, X-W. Tang, D. Cory, T. Scadden and R. Weissleder, "Tat peptide-derivatized magnetic nanoparticles allow in vivo tracking and recovery of progenitor cells," *Nat. Biotech.*, 2000.
- [19] K. Bhadriraju and LK. Hansen, "Hepatocyte adhesion, growth and differentiated function on RGD-containing proteins," *Biomater.*, vol. 21, no. 3, pp. 267–272, 2000.
- [20] JM. Ruiz and JP. Benoit, "In vivo peptide release from poly(lactic-co- glycolic acid) copolymer 50/50 microspheres," *J. Cont. Rel.*, vol. 16, pp. 177–186, 1991.
- [21] D. Olsen, C. Yang, M. Bodo, R. Chang, S. Leigh, J. Baez, D. Carmichael, M. Perala, ER. Hamalainen, M. Jarvinen and J. Polarek, "Recombinant collagen and gelatin for drug delivery," *Adv. Drug. Deliv.*, vol. 55, no. 12, pp. 1547–1567, 2003.
- [22] M. G. C. Dias, A. Hussain, AS. Marcos, and AC. Roque, "A biotechnological perspective on the application of iron oxide magnetic colloids modified with polysaccharides," *Biotech. Adv.*, vol. 29, no. 1, pp. 142–155, 2010.
- [23] A. K. Gupta and M. Gupta, "Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications," *Biomater.*, vol. 26, no. 18, pp. 3995–4021, Jun. 2005.
- [24] E-L. Florin, VT. Moy and HE. Gaub, "Adhesion forces between individual ligand–receptor pairs," *Sci.*, vol. 264, pp. 415, 1994.
- [25] A. Moore, J. Basilion, EA. Chiocca and R. Weissleder, "Measuring transferrin receptor gene expression by NMR imaging," *Biochim. Biophys. Acta.*, vol. 1402, pp. 239–249, 1998.
- [26] CC. Berry, S. Charles, S. Wells, MJ. Dalby and ASG. Curtis, "The influence of transferrin stabilised magnetic nanoparticles on human dermal fibroblasts in culture," *Int. J. Pharm.* vol. 269, no. 1, pp. 211–225, 2004.
- [27] JM. Nam, CS. Thaxton, CA. Mirkin, "Nanoparticle-based bio-bar codes for the ultrasensitive detection of proteins," *Sci.*, vol 301, pp. 1884–1886 2003.

- [28] AK. Gupta, C. Berry, M. Gupta and A. Curtis, "Receptor-mediated targeting of magnetic nanoparticles using insulin as a surface ligand to prevent endocytosis," *IEEE Trans Nanobiosci.*, vol. 2, no. 4, pp. 256–261, 2003.
- [29] MD. Boyle, MJ. Lawman, AP. Gee and M. Young, "Nerve growth factor: a chemotactic factor for polymorphonuclear leukocytes in vivo," *J. Immunol.*; vol. 134, no.1, pp.564–568, 1985.
- [30] L. Josephson, C-H. Tung, A. Moore and R. Weissleder, "High- efficiency intracellular magnetic labeling with novel superparamagnetic-Tat peptide conjugates," *Bioconj. Chem.*, vol. 10, no. 2, pp. 186–191, 1999.
- [31] Ferrofluide FERROTEC. <https://www.ferrotec.com/technology/ferrofluid/>
- [32] Q.A. Pankhurst, J. Connolly, S.K. Jones and J. Dobson, "Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine," *J Phys. D: Appl. Phys.*, vol. 36, pp. 167-181, 2003.
- [33] A.-H. Lu, E. L. Salabas, and F. Schüth, "Magnetic nanoparticles: synthesis, protection, functionalization, and application," *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, vol. 46, no. 8, pp. 1222–44, Jan. 2007.
- [34] R. V Ramanujan, "Biomedical Materials," pp. 477–491, 2009.
- [35] K. M. Krishnan, "Advances in Magnetism Biomedical Nanomagnetism: A Spin Through Possibilities in Imaging, Diagnostics, and Therapy," vol. 46, no. 7, pp. 2523–2558, 2010.
- [36] A Jordan, R. Scholz, P. Wust, H. Fa, and R. Felix, "Magnetic fluid hyperthermia (MFH): Cancer treatment with AC magnetic field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles," vol. 201, pp. 413–419, 1999.
- [37] C.S.S.R. Kumar and F. Mohammad, "Magnetic nanomaterials for hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 63, pp. 789-808, 2011.
- [38] R K. Gilchrist, R. Medal, WD. Shorey, R C. Hanselman, J C. Parrott and C B. Taylor, "Selective inductive heating of lymph nodes," *Ann. Surg.*, vol. 146, pp. 596–606, 1957.
- [39] W. C. Dewey, M. L. Freeman, and G. P. Raaphorst, "Cell biology of hyperthermia and radiation," pp. 589–621, 1980.
- [40] DCF. Chan, DB. Kirpotin and Jr PA. Bunn, "Synthesis and evaluation of colloidal magnetic iron oxides for the site specific radio-frequency-induced hyperthermia of cancer," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 122, pp. 374–378, 1993.
- [41] F. Matsuoka, M. Shinkai, H. Honda, T. Kubo, T. Sugita and T. Kobayashi, "Hyperthermia using magnetite cationic liposomes for hamster osteosarcoma," *Biomagn. Res. Technol.*, vol. 2, pp. 3–4, 2004.
- [42] T. Kobayashi, "Intracellular Hyperthermia Using Magnetic Nanoparticles: A Novel Method for Hyperthermia Clinical Applications," *Therm. Med.*, vol. 2, no 4, pp.113-129, 2008.

- [43] M. Suzuki, M. Shinkai, H. Honda and T. Kobayashi, "Anticancer effect and immune induction by hyperthermia of malignant melanoma using magnetite cationic liposomes," *Melanom. Res.*, vol. 13, pp. 129-135, 2003.
- [44] A. Ito, K. Tanaka, H. Honda, S. Abe, S. Yamaguchi and T. Kobayashi, "Complete regression of mouse mammary carcinoma with a size greater than 15mm by frequent repeated hyperthermia using magnetite nanoparticles," *J. Biosci. Bio. eng.*, vol. 96, pp. 364-369, 2003.
- [45] M. Yanase, M. Shinkai, H. Honda, T. Wakabayashi, J. Yoshida and T. Kobayashi, "Intracellular hyperthermia for cancer using magnetite cationic liposomes : an in vivo study," *Jpn J. Cancer Res.*, vol 89, pp. 463-469, 1998.
- [46] X.H. Li, P.F. Rong, H.K. Jin, W. Wang, and J.-T. Tang, "Magnetic fluid hyperthermia induced by radiofrequency capacitive field for the treatment of transplanted subcutaneous tumors in rats.," *Exp. Ther. Med.*, vol. 3, no. 2, pp. 279–284, Feb. 2012.
- [47] H. Matsuno, I. Tohnai, K. Mitsudo, K. Hayashi, M. Ito, M. Shinkai, T. Kobayashi, J. Yoshida and M. Ueda, "Interstitial hyperthermia using magnetite cationic liposomes inhibit to tumor growth of VX-7 transplanted tumor in rabbit tongue," *Jpn J. Hyperthermic. Oncol*, vol. 17, pp.141-149, 2001.
- [48] M. Urano, M. Kuroda, and Y. Nishimura, "For the clinical application of thermochemotherapy," *Int. J. Hyperther.*, vol. 2, pp. 79–107, 1999.
- [49] K. Maier-Hauff, F. Ulrich, D. Nestler, H. Niehoff, P. Wust, B. Thiesen, H. Orawa, V. Budach, and A. Jordan, "Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme.," *J. Neurooncol.*, vol. 103, no. 2, pp. 317–24, Jun. 2011.
- [50] C. Chouly, D. Pouliquen, I. Lucet, P. Jeune and JJ. Pellet, "Development of superparamagnetic nanoparticles for MRI: effect of particles size, charge and surface nature on biodistribution," *J. Micro encapsul.*, vol. 13, pp. 245–255, 1996.
- [51] SE. Pratsinis and S. Vemury, "Particle formation in gases," *Pow. Tech.*, vol. 88, pp. 267, 1996.
- [52] K J. Widder, RM. Morris, G A. Poore, D. Howard and A E. Pand Senyei, "Selective targeting of magnetic albumin microspheres containing low-dose doxorubicin—total remission in Yoshida sarcoma-bearing rats," *Eur. J. Cancer Clin. Oncol*, vol. 19, pp.135–139, 1983.
- [53] S. Goodwin, C. Peterson, C. Hob and C. Bittner, "Targeting and retention of magnetic targeted carriers (MTCs) enhancing intra-arterial chemotherapy," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol.19, pp. 132–139, 1999.
- [54] S C. Goodwin, C A. Bittner, C L. Peterson and G. Wong, "Single-dose toxicity study of hepatic intra-arterial infusion of doxorubicin coupled to a novel magnetically targeted drug carrier Toxicol.," *Sci.*, vol. 60, pp. 177–183, 2001.



- [55] C. Alexiou, W. Arnold, R.J. Klein, F.G. Parak, P. Hulin, C. Bergemann, W. Erhardt, S. Wagenpfeil and A. S. Lubbe, "Locoregional cancer treatment with magnetic drug targeting Cancer," *Res.*, vol 60, pp. 6641–6648, 2000.
- [56] A. S. Lubbe, C. Bergemann, J. Brock and D. G. McClure, "Physiological aspects in magnetic drug-targeting," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol.194, pp. 149–155, 1999.
- [57] S. K. Pulfer and J.M. Gallo, "Enhanced brain tumor selectivity of cationic magnetic polysaccharide microspheres," *J. Drug. Targ.*, 6 215–28, 1999.
- [58] S. K. Pulfer, S. L. Ciccotto and J.M. Gallo, "Distribution of small magnetic particles in brain tumor-bearing rats," *J. Neuro-Oncol*, vol. 41, pp. 99–105, 1999.
- [59] B. Chertok, A.E. David and V.C. Yang, "Polyethyleneimine-modified iron oxide nanoparticles for brain tumor drug delivery using magnetic targeting and intra-carotid administration," *Biomater.*, vol. 31, pp. 6317–6324, 2010.
- [60] Imagerie par résonance magnétique. Université Rennes 1. [http://www.med.univ-rennes1.fr/cerf/edicerf/BASES/BA004\\_cv\\_rb\\_9.html](http://www.med.univ-rennes1.fr/cerf/edicerf/BASES/BA004_cv_rb_9.html).
- [61] C. Corot, P. Robert, J.-M. Idée and M. Port, "Recent advances in iron oxide nanocrystal technology for medical imaging," *Adv Drug Deliv Rev.*, vol. 58, pp.1471–504, 2006.
- [62] Q.A. Pankhurst, N.K.T. Thanh, S.K. Jones and J. Dobson, "Progress in applications of magnetic nanoparticles in biomedicine," *J. Phys. D Appl. Phys.*; 2009.
- [63] R. Qiao, C. Yang and M. Gao, "Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: from preparations to in vivo MRI applications," *J. Mater. Chem.*, vol. 19, pp. 6274–6293, 2009.
- [64] C. W. Jung, "Surface properties of superparamagnetic iron oxide MR contrast agents Ferumoxides, Ferumoxtran, Ferumoxsil," *Magn. Res. Imag.*, vol 13, no.5, pp. 675-691, 1995.
- [65] S.-J. Lee, J.-R. Jeong, S.-C. Shin, J.-C. Kim, Y.-H. Chang, Y.-M. Chang, and J.-D. Kim, "Nanoparticles of magnetic ferric oxides encapsulated with poly(D,L lactide-co-glycolide) and their applications to magnetic resonance imaging contrast agent," *J. Magn. Mater. Mater.*, vol. 272–276, pp. 2432–2433, May 2004.
- [66] N. Nitin, L. E. W. LaConte, O. Zurkiya, X. Hu, and G. Bao, "Functionalization and peptide-based delivery of magnetic nanoparticles as an intracellular MRI contrast agent," *J. Biol. Inorg. Chem.*, vol. 9, no. 6, pp. 706–12, Sep. 2004.
- [67] C. Sun, J. S. H. Lee and M. Q. Zhang, "Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 60, no. 11, pp. 1252-1265, 2008.
- [68] P. Pouponneau, J.-C. Leroux, G. Soulez, L. Gaboury, and S. Martel, "Co-encapsulation of magnetic nanoparticles and doxorubicin into biodegradable microcarriers for deep tissue targeting by vascular MRI navigation," *Biomater.*, vol. 32, no. 13, pp. 3481–6, May 2011.
- [69] B. Gleich and J. Weizenecker, "Tomographic imaging using the non-linear response of magnetic particles," *Nat*, vol. 435, pp. 1214– 1217, 2005

- [70] J. Borgert, J. D. Schmidt, I. Schmale, J. Rahmer, C. Bontus, B. Gleich, B. David, R. Eckart, O. Woywode, J. Weizenecker, J. Schnorr, M. Taupitz, J. Haegele, F. M. Vogt, and J. Barkhausen, “Fundamentals and applications of magnetic particle imaging,” *J. Card. Comp. Tomo.*, vol. 6, no. 3, pp. 149–53, May 2012.
- [71] P. W. Goodwill, E. U. Saritas, L. R. Croft, T. N. Kim, K. M. Krishnan, D. V. Schaffer, and S. M. Conolly, “X-Space MPI: Magnetic Nanoparticles for Safe Medical Imaging,” *Adv. Mater.*, vol. 24, no. 28, pp. 3870–3877, Jul. 2012.
- [72] J. Weizenecker, B. Gleich, and J. Borgert, “Magnetic particle imaging using a field free line,” *J. Phys D: Appl. Phys.*, vol. 41, no. 10, May 2008.
- [73] T. F. Massoud and S.S Gambhir, “Molecular imaging in living subjects: Seeing fundamental biological precesses in a new light,” *Gen. Dev.*, vol 17, pp. 545-580, 2003.
- [74] J. Weizenecker, B. Gleich, J. Rahmer, H. Dahnke, and J. Borgert, “Three-dimensional real-time in vivo magnetic particle imaging,” *J. Phys. Med. and Bio*, vol. 54, no. 5, pp. L1–L10, Mar. 2009.
- [75] T. M. Buzug, G. Bringout, M. Erbe, K. Gräfe, M. Graeser, M. Grüttner, A. Halkola, T. F. Sattel, W. Tenner, H. Wojtczyk, J. Haegele, F. M. Vogt, J. Barkhausen, and K. Lüdtke-Buzug, “Magnetic Particle Imaging: Introduction to Imaging and Hardware Realization.,” *Z. Med. Phys.*, Aug. 2012.
- [76] B. Gleich, J. Weizenecker and J. Borgert “Experimental results on fast 2D-encoded magnetic particle imaging “*J. Phys. Med. and Bio.*, vol. 53, 2008.
- [77] J. Rahmer, B. Gleich, J. Weizenecker and J. Borgert, “3D Real-Time Magnetic Particle Imaging of Cerebral Blood Flow in Living Mice,” *Proc. Inter. Soc. Magn. Res. Med.*, vol. 18, pp. 714, 2010.
- [78] B. Gleich, J. Weizenecker, H. Timminger, C. Bontus, I. Schmale, J. Rahmer, J. Schmidt, J. Kanzenbach and J. Borgert, “Fast MPI Demonstrator with Enlarged Field of View,” *Proc. Inter. Soc. Magn. Res. Med.*, vol. 18, pp. 218, 2010.
- [79] I. Schmale, J. Rahmer, B. Gleich, J.K.J. Schmidt, C. Bontus, O. Woywode, et al, “First phantom and in vivo MPI images with an extended field of view,” *SPIE Sym. Med. Imag. Bio. Appl. Mol. Struct. Funct. Imag*, 2011.
- [80] J. Rahmer, B. Gleich, C. Bontus, I. Schmale, J. Schmidt, J. Kanzenbach, et al, “Rapid 3D in vivo Magnetic Particle Imaging with a Large Field of View,” *Proc. Inter. Soc. Magn. Res. Med.*, vol.19, pp. 3285, 2011.
- [81] J. Rahmer, B. Gleich, J. Schmidt, C. Bontus, I. Schmale, J. Kanzenbach, et al, “Continuous Focus Field Variation for Extending the Imaging Range in 3D MPI,” *Sprin. Proc. Phys.*, vol. 140, pp. 255–259, 2012.
- [82] T. Wawrzik, F. Ludwig and M. Schilling, “Assembly for One-dimensional Magnetic Particle Imaging,” *Inter. Fed. Med. Bio. Eng. Proc.*, vol.25, pp. 898–900, 2009.
- [83] T. Wawrzik, F. Ludwig and M. Schilling, “Two-dimensional magnetic particle imaging,” *Magn. NanoPart. Sci. Imag. Tech. Clin. Appl.*, vol 1, pp. 100–105, 2010.

- [84] T. Wawrzik, F. Ludwig and M. Schilling, “Three-dimensional scanner for magnetic particle imaging,” *Bio. Tech.*, vol. 56, 2011.
- [85] T. Wawrzik, F. Ludwig and M. Schilling, “Magnetic Particle Imaging: Exploring particle mobility,” *Sprin. Proc. Phys.*, vol. 140, pp. 21–25, 2012.
- [86] P. Klauer, MA. Rückert, P. Vogel, WH. Kullmann, PM. Jakob and VC. Behr, “Magnetic Particle Imaging: Linear Gradient Array for Imaging with a Traveling Wave,” *Proc. Inter. Soc. Magn. Res. Med.*, vol. 19, pp. 3783, 2011.
- [87] P. Vogel, MA. Rückert, P. Klauer, WH. Kullmann, PM. Jakob and VC. Behr, “Slicing Frequency Mixed Traveling Wave for 3D Magnetic Particle Imaging,” *Sprin. Proc. Phys.*, vol. 140, pp. 231–235, 2012.
- [88] P. Vogel, MA. Rückert, P. Klauer, WH. Kullmann, PM. Jakob and VC. Behr, “3D Magnetic Particle Imaging with a Traveling Wave,” *Proc. Inter. Soc. Magn. Res. Med.*, vol. 20, pp. 2742, 2012.
- [89] PW. Goodwill, GC. Scott, PP. Stang and SM. Conolly, “Narrowband Magnetic Particle Imaging,” *IEEE Trans. on Med. Imag.*, vol. 28, pp. 1231–1237, 2009.
- [90] P. Goodwill, G. Scott, P. Stang, GC. Lee, D. Morris and S. Conolly, “Direct Imaging of SPIOs in Mice using Magnetic Particle Imaging: Instrument Construction and 3D Imaging,” *Proc. Ings. Magne. Res. Med.*, vol. 17, pp. 596, 2009.
- [91] P. Goodwill and S. Conolly, “Experimental Demonstration of x-Space Magnetic Particle Imaging,” *Wor. Mol. Imag. Cong.*, 2009.
- [92] PW. Goodwill and SM. Conolly, “Multidimensional X-Space Magnetic Particle Imaging,” *IEEE Trans. on Med. Imag.*, vol. 30, pp. 1581–1590, 2011.
- [93] P. Goodwill, LR. Croft, JJ. Konkle, B. Zheng, K. Lu, EU. Saritas and S. Conolly, “Theory and Hardware of X-Space Magnetic Particle Imaging,” *Wor. Mol. Imag. Cong.*, 2011.
- [94] PW. Goodwill, K. Lu, B. Zheng and SM. Conolly, “An x-space magnetic particle imaging scanner,” *Rev.Sci. Instr.*, vol. 3, pp. 033708, 2012.
- [95] P. Goodwill, L. Croft, J. Konkle, K. Lu, E. Saritas, B. Zheng and S. Conolly, “Third generation X-space MPI mouse and rat scanner,” vol. 140, pp. 261–265, 2012.
- [96] P. Goodwill, J. Konkle, B. Zheng and ESS. Conolly, “Projection X-Space Magnetic Particle Imaging,” *IEEE Trans. on Med. Imag.*, vol. 31, pp. 1076–1085, 2012
- [97] P. Goodwill, J. Konkle, B. Zheng and S. Conolly, “Projection X-space MPI Mouse Scanner,” *Sprin. Proc. Phys.*, vol. 140, pp. 267–271, 2012.
- [98] J. Konkle, P. Goodwill, O. Carrasco-Zevallos and S. Conolly, “Experimental 3D X-space magnetic particle imaging using projection reconstruction,” *Sprin. Proc. Phys.*, vol. 140, pp. 243–247, 2012.
- [99] M. Erbe, TF. Sattel, T. Knopp, S. Biederer and TM. Buzug, “An optimized field free line scanning device for magnetic particle imaging,” *Bio. Tech.*, vol. 56, 2011.

- [100] M. Erbe, T. Knopp, TF. Sattel and TM. Buzug, "Influence of magnetic field quality optimization on image quality achieved for efficient radon-based reconstruction in field free line imaging in MPI," *Sprin. Proc. Phys.*, vol. 140, pp. 225–229, 2012.
- [101] TF. Sattel, T. Knopp, S. Biederer, B. Gleich, J. Weizenecker, J. Borgert, et al, "Single-Sided Device for Magnetic Particle Imaging," *J. Phys. D: Appl. Phys.*, vol. 42, pp. 1–5, 2009.
- [102] TF. Sattel, S. Biederer, T. Knopp, K. Lüdtke-Buzug, B. Gleich, J. Weizenecker, et al, "Single-Sided Coil Configuration for Magnetic Particle Imaging," *Wor. Cong. Med. Phys. Bio. Eng. Sprin. IFMBE Series*; vol. 25(VII), pp. 281–284, 2009.
- [103] T. Sattel, T. Knopp, S. Biederer, M. Erbe, K. Lüdtke-Buzug and T. Buzug, "Resolution Distribution in Single-Sided Magnetic," *Part. Imag. Magn NanoPart. Sci. Imag. Tech. Clin. Appl*, vol. 1, pp.106–112, 2010.
- [104] T. Knopp, S. Biederer, TF. Sattel, M. Erbe and TM. Buzug, "Prediction of the Spatial Resolution of Magnetic Particle Imaging Using the Modulation Transfer Function of the Imaging Process," *IEEE Trans. on Med. Imag*, vol. 30, pp. 1284–1292, 2011.
- [105] T. Sattel, M. Erbe, S. Biederer, T. Knopp, D. Finas, K. Diedrich, et al, "Single-sided magnetic particle imaging device for the sentinel lymph node biopsy scenario," *SPIE Sym. Med. Imag.: Bio. Appl. Mol. Struc. Funct. Imag.* 2012.
- [106] K. Gräfe, T. Sattel, K. Lüdtke-Buzug, D. Finas, J. Borgert and T. Buzug, "Magnetic Particle Imaging for Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer," *Sprin. Proc. Phys*, vol. 140, pp. 237–241, 2012.
- [107] J. F. Peter and A. M. Otto, "Magnetic particles as powerful purification tool for high sensitive mass spectrometric screening procedures," *Proteomics*, pp. 628-633, 2010.
- [108] N. Pamme, "On-chip bioanalysis with magnetic particles," *Curr. Opin. Chem. Biol.*, vol. 16, no. 3–4, pp. 436–443, Aug. 2012.
- [109] K. Mandel and F. Hutter, "The magnetic nanoparticle separation problem," *Nano Today*, 2012.
- [110] L. Borlido, AM. Azevedo, AC. Roque, and M. R. Aires-Barros, "Magnetic separations in biotechnology.," *Biotechnol. Adv.*, vol. 31, no. 8, pp. 1374–1385, Dec. 2013.
- [111] F. Ludwig, E. Heim, S. Mäuselein, D. Eberbeck, and M. Schilling, "Magnetorelaxometry of magnetic nanoparticles with fluxgate magnetometers for the analysis of biological targets," *J. Magn. Magn. Mater*, vol. 293, no. 1, pp. 690–695, May 2005.
- [112] E. Heim, F. Ludwig, and M. Schilling, "Binding assays with streptavidin-functionalized superparamagnetic nanoparticles and biotinylated analytes using fluxgate magnetorelaxometry," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 321, no. 10, pp. 1628–1631, May 2009.
- [113] M. Denoual, S. Saez, F. Kauffman and C. Dolabdjian, "Magnetorelaxometry using Improved Giant MagnetoResistance Magnetometer", *Sens. Actu. A: Phys*, vol. 159, pp. 184-188, 2010

- [114] B. Dufay, S. Saez, M. Denoual, C. Dolabdjian, F. Ludwig, E. Heim, M. Schilling, L. Melo, A. Yelon, and D. Menard, "Magnetorelaxometry of Nanoparticles Using a GMI Magnetometer", *Sens. Lett.*, 2009
- [115] R. Kötitz, W. Weitschies, L. Trahms, W. Brewer, and W. Semmler, "Determination of the binding reaction between avidin and biotin by relaxation measurements of magnetic nanoparticles," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 194, no. 1–3, pp. 62–68, Apr. 1999.
- [116] W. Weitschies, L. Trahms, W. Brewer, and W. Semmler, "Determination of the binding reaction between avidin and biotin by relaxation measurements of magnetic nanoparticles," vol. 194, pp. 62-68, 1999.
- [117] Haller, L. Trahms, W. Semmler, and W. Weitschies, "Magnetorelaxometry — a new binding specific detection method based on magnetic nanoparticles," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 252, pp. 381-383, 2002.
- [118] S. Wöhl-Bruhn, E. Heim, A. Schwoerer, A. Bertz, S. Harling, H. Menzel, M. Schilling, F. Ludwig, and H. Bunjes, "Fluxgate magnetorelaxometry: a new approach to study the release properties of hydrogel cylinders and microspheres.," *Inter. J. Pharma*, vol. 436, no. 1–2, pp. 677–684, Oct. 2012.
- [119] T. Q. Yang, M. Abe, K. Horiguchi, and K. Enpuku, "Detection of magnetic nanoparticles with ac susceptibility measurement," *Phys. C Supercond.*, vol. 412–414, pp. 1496–1500, Oct. 2004.
- [120] J. Connolly and T. G. S. Pierre, "Proposed biosensors based on time-dependent properties of magnetic fluids," vol. 225, pp. 156–160, 2001.
- [121] Jan Dieckhoff et al, "Protein detection with magnetic nanoparticles in a rotating magnetic field," *J. App.Phys*, 2013.
- [122] S. H. Chung, A. Hoffmann, S. D. Bader, C. Liu, B. Kay, L. Makowski, and L. Chen, "Biological sensors based on Brownian relaxation of magnetic nanoparticles," *Appl. Phys. Lett.*, vol. 85, no. 14, p. 2971-2973, 2004.
- [123] H. Chiriac, M. Tibu, A.-E. Moga, and D. D. Herea, "Magnetic GMI sensor for detection of biomolecules," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 293, no. 1, pp. 671–676, May 2005.
- [124] P. P. Freitas and H. A. Ferreira, "Spintronic Biochips for Biomolecular Recognition," *Handbook Magn. Adv. Magne. Mater*, vol. 4, pp. 1-29, 2007.
- [125] S. Ge, X. Shi, J. R. Baker, M. M. Banaszak Holl, and B. G. Orr, "Development of a remanence measurement-based SQUID system with in-depth resolution for nanoparticle imaging," *Phys. Med. Biol.*, vol. 54, no. 10, pp. N177–188, May 2009.
- [126] M. Denoual, M. Harnois, S. Saez, C. Dolabdjian, and V. Senez, "Microfluidic microsystem for magnetic sensing of nanoparticles with giant magneto-impedance technology," *Trans*, 2011
- [127] C. Marquina, J. M. de Teresa, D. Serrate, J. Marzo, F. a. Cardoso, D. Saurel, S. Cardoso, P. P. Freitas, and M. R. Ibarra, "GMR sensors and magnetic nanoparticles for

immuno-chromatographic assays,” *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 324, no. 21, pp. 3495–3498, Oct. 2012.

[128] G. Li, V. Joshi, R. L. White, S. X. Wang, J. T. Kemp, C. Webb, R. W. Davis, and S. Sun, “Detection of single micron-sized magnetic bead and magnetic nanoparticles using spin valve sensors for biological applications,” *J. Appl. Phys.*, vol. 7557, pp. 10–13, 2012.

[129] M. S. Katsura, T. Yasuda, K. Hirano, A. Mizuno, and S. Tanaka, “Development of a new detection method for DNA molecules,” *Sci. Technol.*, vol. 14, pp. 1131, 2001.

[130] L. Ejsing, M. F. Hansen, and A. Menon, “Magnetic microbead detection using the planar Hall effect,” *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 293, pp. 677–684, 2005.

[131] D. L. Graham, H. A. Ferreira, and P. P. Freitas, “Magnetoresistive-based biosensors and biochips,” *Trends Biotechnol.*, vol. 22, no. 9, pp. 455–462, Sep. 2004.

[132] I. Giouroudi and F. Keplinger, “Microfluidic biosensing systems using magnetic nanoparticles,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 14, no. 9, pp. 18535–18556, Jan. 2013.

[133] N. Pekas, M. D. Porter, M. Tondra, A. Popple, and A. Jander, “Giant magnetoresistance monitoring of magnetic picodroplets in an integrated microfluidic system,” *J. Appl. Phys.*, vol. 85, pp. 4783, 2004.

[134] H. A. Ferreira, N. Feliciano, D. L. Graham, and P. P. Freitas, “Effect of spin-valve sensor magnetostatic fields on nanobead detection for biochip applications,” *J. Appl. Phys.*, vol. 97, 2005.

[135] L. Ejsing, M. F. Hansen, A. K. Menon, H. A. Ferreira, D. L. Graham, and P. P. Freitas, “Planar Hall effect sensor for magnetic micro and nanobead detection,” *Appl. Phys. Lett.*, vol. 84, pp. 23, 2004.

[136] A. Garcia-Arribas, F. Martinez, E. Fernandez, I. Ozaeta, G. V. Kurlyandskaya, A. V. Svalov, J. Berganzo, and J. M. Barandiaran, “GMI detection of magnetic-particles concentration in continuous flow,” *Sens. Act.*, vol. A 172, pp. 103–108, March 2011.

[137] H. Yang, L. Chen, C. Lei, J. Zhang, et al, “Giant magnetoimpedance-based microchannel system for quick and parallel genotyping of human papilloma virus type 16/18,” *Appl. Phys. Lett.*, vol. 97, 2012.

[138] K. Fodil, M. Denoual, C. Dolabdjian, M. Harnois, and V. Senez, “Dynamic Sensing of Magnetic Nanoparticles in Microchannel Using GMI Technology,” vol. 49, no. 1, 2013.

[139] K. Fodil, M. Denoual, C. Dolabdjian et al “Model Calculation of the Magnetic Induction Generated by Magnetic Nanoparticles Flowing Into a Microfluidic System: Performance Analysis of the Detection,” *IEEE Trans. Magn.*, vol. 50, pp. 1–8, 2014.

[140] D.L. Graham, et al, “Single magnetic microsphere placement and detection on chip using current line designs with integrated spin valve sensors: biotechnological applications,” *J. Appl. Phys.*, vol. 91, pp. 7786–7788, 2002.

[141] H.A. Ferreira, et al, “Biodetection using magnetically labeled biomolecules and arrays of spin valve sensors,” *J. Appl. Phys.*, vol. 93, pp. 7281–7286, 2003.

- [142] D.L. Graham et al, “High sensitivity detection of molecular recognition using magnetically labeled biomolecules and magnetoresistive sensors,” *Biosens. Bioelectron*, vol. 18, pp. 483–488, 2003.
- [143] L. Lagae et al, “On-chip manipulation and magnetization assessment of magnetic bead ensembles by integrated spin-valve sensors,” *J. Appl. Phys*, vol. 91, pp. 7445–7447, 2002.
- [144] G. Li et al, “Detection of single micron-sized magnetic bead and magnetic nanoparticles using spin valve sensors for biological applications,” *J. Appl. Phys*, vol. 93, pp. 7557–7559, 2003.
- [145] M.M. Miller et al, “Detection of amicron-sized magnetic sphere using a ring-shaped anisotropic magnetoresistance-based sensor: a model for a magnetoresistance-based biosensor,” *Appl. Phys. Lett*, vol. 81, pp. 2211–2213, 2002.
- [146] P.A. Besse et al, “Detection of a single magnetic microbead using a miniaturized silicon Hall sensor,” *Appl. Phys. Lett*, vol. 80, pp. 4199–4201, 2002.
- [147] J. Schotter et al, “A biochip based on magnetoresistive sensors,” *IEEE Trans. Magn*, vol. 38, pp. 3365–3367, 2002.
- [148] D.R. Baselt et al, “A biosensor based on magnetoresistance technology. *Biosens. Bioelectron*,” vol. 13, pp. 731–739, 1998.
- [149] M.M. Miller et al, “A DNA array sensor utilizing magnetic microbeads and magnetoelectronic detection,” *J. Magn. Mater*, vol. 225, pp. 138–144, 2001.
- [150] C.R. Tamanaha et al, “Magnetic method for DNA detection on an arrayed solid state device. In *Micro Total Analysis Systems*,” *Acad. Publi*, pp. 444–446, 2001.
- [151] M. Alunni-Fabbroni and M. T. Sandri, “Circulating tumour cells in clinical practice: Methods of detection and possible characterization,” *Methods*, vol. 50, no. 4, pp. 289–97, Apr. 2010.
- [152] K. Hoshino, Y.-Y. Huang, N. Lane, M. Huebschman, J. W. Uhr, E. P. Frenkel, and X. Zhang, “Microchip-based immunomagnetic detection of circulating tumor cells,” *Lab Chip*, vol. 11, no. 20, pp. 3449–3457, Oct. 2011.
- [153] V. Dousset, C. Gomez, K. G. Petry, C. Delalande, and J. M. Caille, “Dose and scanning delay using USPIO for central nervous system macrophage imaging,” *Magma*, vol. 8, no. 3, pp. 185–189, Aug. 1999.
- [154] J. Marc Madou, “Fundamentals of Microfabrication : The Science of Miniaturization ,” CRC Press, ISBN 9780849308260, 2002
- [155] Basile Dufay, “Optimisation d’un magnétomètre à haute sensibilité à base de Magnéto-Impédance Géante (MIG ),”, thèse de doctorat, *Greyc électronique*, 2012.
- [156] Lehui Ding, “Etude et amélioration des performances en bruit de capteurs à MagnétoImpédance Géante : Application à la magnétométrie à très haute sensibilité,” thèse de doctorat, *Greyc électronique*, 2008.

[157] C. Cimelli and R. Bourgeron, "Guide du technicien en électronique", ISBN 2.01.16.7586.3

[158] B. Roth, N.G. Sepulveda, and J.P. Wikswo, "Using a magnetometer to image a two-dimensional current distribution," *J. Appl. Phys*, vol 65, pp. 361-372, 1989.

[159] S. Chatrathorn, E. F. Fleet, and F. C. Wellstood, "Relationship between spatial resolution and noise in scanning superconducting quantum interference device microscopy," *J. Appl. Phy.*, vol. 92, no. 8, p. 4731, 2002.

Ecole polytechnique fédérale de Lausanne, "<http://bigwww.epfl.ch/sage/soft/snr/>".



# Annexe

## Annexe 1

### Grandeurs géométriques et caractéristiques électriques associées aux bobines d'Helmholtz

Ci-dessous, la figure A.1 présente un schéma des bobines d'excitation d'Helmholtz afin de définir les grandeurs géométriques utilisées.

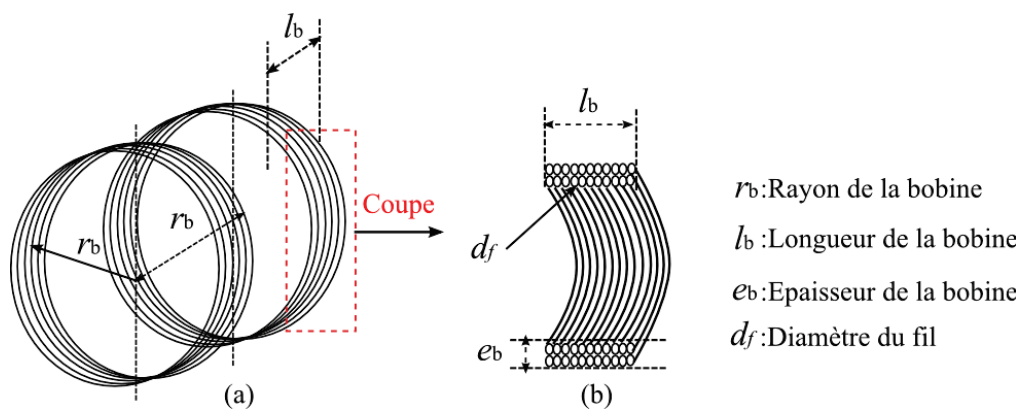


Figure A.1 : Grandeurs géométriques des bobines d'Helmholtz.

Le transfert en T/A des bobines d'Helmholtz est donné par la relation suivante :

$$Tr_b = \left(\frac{4}{5}\right)^{3/2} \cdot \mu_0 \cdot \frac{N}{r_b} \quad (\text{A. 1.1})$$

où  $N$  est le nombre de tours et  $r_b$  le rayon de la bobine.

L'inductance des bobines,  $L_b$ , peut être évaluée par la relation empirique [157] :

$$L_b = \frac{0.08 \cdot (2 \cdot r_b)^2 \cdot N^2}{6 \cdot r_b + 9 \cdot l_b + 10 \cdot e_b} \cdot 10^{-6}. \quad (\text{A. 1.2})$$

La résistance de la bobine  $R_b$  est obtenue par la relation classique :

$$R_b = \frac{\rho \cdot 2\pi \cdot r_b \cdot N}{s_f}. \quad (\text{A. 1.3})$$

où  $\rho$  est la résistivité du cuivre et  $s_f$  est la section du fil exprimée par :

$$s_f = \frac{\pi \cdot d_f^2}{4}. \quad (\text{A. 1.4})$$

L'inductance et la résistance des bobines associées avec la résistance en série  $R_s$  utilisée dans les dispositifs expérimentaux (*cf. figure 2.7*) fixent la bande passante  $B_p$  telle que :

$$B_p = \frac{2 \cdot R_b + R_s}{2\pi \cdot 2 \cdot L_b}. \quad (\text{A. 1.5})$$

## Annexe 2

### Approximation de la fonction de Green.

Pour rappel, la fonction de Green est donnée par :

$$G(x, y) = \frac{-3 z_0 (x - x')}{((x - x')^2 + (y - y')^2 + z_0^2)^{5/2}}. \quad (\text{A. 2.1})$$

Cette fonction est simplifiée par le polynôme  $P(x, y)$ . Soit :

$$P(x, y) = \frac{a x}{(x^2 + y^2 + b^2)^{5/2}} \quad (\text{A. 2.2})$$

où  $a$  et  $b$  sont des constantes. Les points caractéristiques de cette fonction sont portés par la pente à l'origine et les maxima. L'expression de la pente,  $p$ , de  $P(x, y)$  est donnée par :

$$p = \frac{\partial}{\partial x} P(x, y) = \frac{\partial}{\partial x} \frac{a x}{(x^2 + b^2)^{5/2}} = \frac{a(b^2 - 4x^2)}{(b^2 + x^2)^{7/2}}. \quad (\text{A. 2.3})$$

Cette fonction s'annule pour  $b = \pm 2 x$ . La valeur de  $a$ , pour laquelle la pente de  $P(x, y)$ ,  $p$ , est égal à 1, est donnée par  $a = (b^2)^{5/2}$ .

Par la suite, il est nécessaire de résoudre  $P(x, y) = 1$  pour  $x = 1$  (valeur réduite et normalisée). En d'autres termes, la valeur de  $a$  pour laquelle l'extrema de la courbe antisymétrique est égale à 1 ou  $p = 0$ . Soit :

$P(x, 0)|_{x=1} = 1$ . Cette égalité implique que  $a = (1 + b^2)^{5/2}$ . L'allure de ces courbes est présentée sur la *figure* A.2.1.

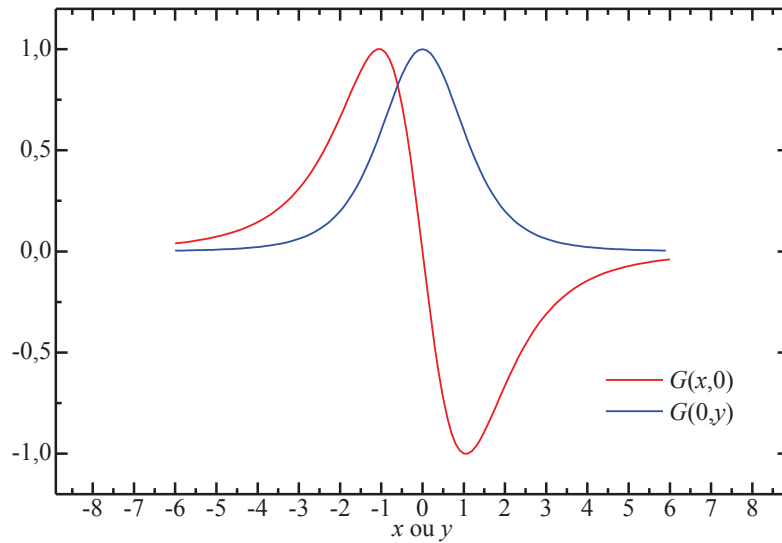


Figure A.2.1 : Tracé normalisé sur les axes de la fonction à simplifier.

A des fins de simplifications, la fonction approximée et choisie, notée  $F_g(x, y)$ , est le produit de deux fonctions exponentielles. Soit :

$$F_g(x, y) = p x e^{\left(\frac{-x^2}{d}\right)} e^{\left(\frac{-y^2}{d}\right)}. \quad (\text{A. 2.4})$$

où  $p$  est donnée par l'équation (A. 2.3) . Comme précédemment, la valeur de  $d$  pour laquelle le maxima de la courbe antisymétrique vaut 1 en  $x = 1$ , est recherchée. Cela revient à résoudre la valeur de  $d$  pour laquelle la pente de la fonction approximée  $F_g$  est nulle. Cette dernière est donnée par :

$$\frac{\partial}{\partial x} F_g(x, y) = \frac{\partial}{\partial x} p x e^{\left(\frac{-x^2}{d}\right)} = p e^{\left(\frac{-x^2}{d}\right)} - \frac{2 p}{d} e^{\left(\frac{-x^2}{d}\right)} x^2. \quad (\text{A. 2.5})$$

En  $x = 1$ , elle s'annule pour  $d=2$ . L'ensemble des coefficients étant évalué, les tracés (sur les axes  $x = 0$  ou  $y = 0$ ) de la fonction approximée,  $F_g$ , avec celui de la fonction de Green,  $G$ , sont représentés sur la *figure* A.2.2.

# Liste des figures

Figure 1. 1 : Alignement des moments magnétiques des nanoparticules magnétiques avec et sans un champ (ou une induction) magnétique d'excitation externe. .... 9

Figure 1. 2 : Réponses magnétiques avec et sans hystérésis respectivement en rouge et vert. Le volume de nanoparticules magnétiques se comporte selon la courbe verte au centre sans hystérésis. .... 9

Figure 1. 3: Nanoparticule magnétique avec son cœur (en magnétite par exemple), sa couche de polymère et quelques exemples de fonctionnalisation [22]..... 11

Figure 1. 4: Résumé des applications des nanoparticules magnétiques dans les domaines du biomédicale ou en biotechnologie. Les cases avec fond vert correspondent aux applications étudiées dans cette thèse. .... 13

Figure 1. 5: Principe du traitement de cellules tumorales par hyperthermie magnétique..... 14

Figure 1. 6: Schéma de principe de la délivrance de médicaments en utilisant les nanoparticules magnétiques..... 15

Figure 1. 7 : Relaxation longitudinale  $T_1$  : (a) allure de la relaxation longitudinale avec retour à l'équilibre de la composante  $M_z$ , (b) schéma symbolisant l'état du moment magnétique à  $t = 0$ , (c) schéma symbolisant le retour à l'équilibre du moment magnétique. La spirale représente la trajectoire du moment magnétique..... 17

Figure 1. 8 : Relaxation transversale  $T_2$  : (a) allure de la relaxation transversale avec retour à zéro de la composante transversale, (b) schéma symbolisant l'état du moment magnétique à  $t = 0$ , (c) schéma symbolisant le retour à l'équilibre du moment magnétique. La spirale représente la trajectoire du moment magnétique..... 17

Figure 1. 9 : Réponse de nanoparticules magnétiques à un champ d'excitation extérieur (a) lorsqu'elles ne sont pas saturées par un champ DC superposé, (b) lorsqu'elles sont saturées par un champ magnétique DC suffisamment fort et superposé au champ magnétique d'excitation..... 19

Figure 1. 10 : (a) Principe de la création du point à champ nul, Field Free Point (FFP) (b) distribution du gradient de champ sur l'axe horizontal..... 20

Figure 1. 11 : Résolution spatiale en fonction de la taille des nanoparticules magnétiques et du gradient de champ dans les systèmes MPI..... 21

Figure 1. 12 : Schéma de principe de la séparation magnétique. .... 24

Figure 1. 13 : Présentation des réponses observées en magnéto-relaxométrie. .... 25

Figure 1. 14 : Dépendance du temps de relaxation Brownien, de Néel et effectif en fonction du diamètre de la particule. La constante d'anisotropie est de  $K= 20 \text{ kJ/m}^3$  et la température  $T= 300 \text{ K}$  [115]. .... 26

Figure 1. 15 : Principe de la susceptibilité AC : (a) en trait plein rouge l'induction ou champ magnétique d'excitation, en pointillés verts la réponse magnétique d'une nanoparticule libre et en tirets bleus la réponse magnétique de cette même particule, mais reliée à une molécule biologique (b) schéma d'une nanoparticule libre et d'une nanoparticule liée..... 28

Figure 1. 16 : Variation de la partie imaginaire de la réponse magnétique d'une nanoparticule libre en pointillés verts et d'une nanoparticule liée en tirets bleus, en fonction de la fréquence. .... 28

Figure 1. 17 : Configuration de l'induction magnétique d'excitation par rapport à l'axe sensible du capteur selon les axes (a) parallèle et (b) perpendiculaire..... 29

Figure 1. 18 : Présentation (a) des deux configurations possibles d'excitation magnétique sur les axes  $z$  ou  $y$ , perpendiculaires à l'axe sensible du capteur  $x$ , (b) réponse magnétique attendue pour une excitation sur l'axe  $z$  et (c) réponse magnétique attendue pour une excitation sur l'axe  $y$ . ..... 30

Figure 1. 19 : Exemple d'application des méthodes explicitées. La détection de cellules tumorales circulantes [151], [152]...... 32

Figure 2. 1 : (a) Schéma du microcanal en verre (b) Photographie du microtube en verre. .. 35

Figure 2. 2 : (a) schéma du processus de fabrication du microcanal en PDMS (b) schéma du processus de fabrication des contacts électriques (c) dispositif complet (d) photographie du microcanal en PDMS. .... 36

Figure 2. 3 : Schéma de la configuration avec l'induction magnétique d'excitation selon l'axe  $z$ , perpendiculaire à la fois à l'axe du capteur et à l'écoulement dans le microcanal..... 37

Figure 2. 4 : Induction magnétique créée au point  $A$  dans l'espace par un moment magnétique  $M$  des nanoparticules magnétiques. .... 38

Figure 2. 5 :(a) Variation de l'induction magnétique théorique,  $B_T$ , induite par le déplacement de tronçons de nanoparticules magnétiques de différentes longueurs (de 0,1 mm à 16 mm), pour  $z_0 = 400 \mu\text{m}$ ,  $x_1 = 800 \mu\text{m}$ ,  $x_2 = 1,08 \text{ cm}$ . L'axe  $y$  correspond à la position du centre du tronçon. (b) tracé de l'évolution des amplitudes maximales de la figure 4(a) lorsque les tronçons sont centrés ( $y=0$ ). Cette courbe est normalisée par le carré du rayon du microcanal,  $r_h$ . ..... 40

Figure 2. 6 : Variation théorique de l'induction magnétique  $B_T$  pour un plug d'une longueur ( $y_2 - y_1$ ) de 0,3 mm (correspondant à un volume de 18 nl), en fonction du lift-off du capteur,  $z_0$ , et pour différentes valeurs de  $x_1$ . Les croix rouges représentent l'optimum de ces courbes. .. 41

Figure 2. 7 : Schéma simplifié du dispositif expérimental utilisé pour la détection des nanoparticules magnétiques..... 42

Figure 2. 8 : Schéma simplifié de la chaîne de mesure..... 43

Figure 2. 9 : Comparaison entre la modélisation et la mesure expérimentale de l'induction magnétique induite par le déplacement de deux tronçons successifs de ferrofluide d'une longueur de 0,3 mm et 0,9 mm et espacés de 4 mm. Les trois photographies sont extraites de l'enregistrement vidéo..... 45

Figure 2. 10 : Comparaison entre la modélisation et la mesure expérimentale de l'induction magnétique induite par le déplacement de trois tronçons successifs de ferrofluide d'une longueur de 7 mm, 3,5 mm et 0,5 mm. .... 46

Figure 2. 11 : Induction magnétique créée au point  $A$  dans l'espace par un moment magnétique  $M$  des nanoparticules magnétiques et pour une induction magnétique d'excitation appliquée sur l'axe  $y$ . ..... 47

Figure 2. 12 : (a) Variation de l'induction magnétique théorique,  $B_T$ , induite par le déplacement de tronçons de nanoparticules magnétiques de différentes longueurs (de 0,1 mm à 16 mm), pour  $z_0 = 400 \mu\text{m}$ ,  $x_1 = 800 \mu\text{m}$ ,  $x_2 = 1.08 \text{ cm}$ . (b) tracé de l'évolution des amplitudes maximales de la figure 2. 12(a) en fonction de leur position,  $y$ . ..... 48

Figure 2. 13 : Variation de l'induction magnétique $B_T$ , calculée pour un tronçon d'une longueur $(y_2 - y_1) = 1,5 \text{ mm}$ , en fonction du lift-off du capteur $z_0$ , et une distance entre le capteur magnétique et le microcanal, $x_1$ , de $800 \mu\text{m}$ .	49
Figure 2. 14 : Schéma simplifié du dispositif expérimental utilisé pour la détection des nanoparticules magnétiques avec une induction magnétique d'excitation placé selon l'axe $y$ .	50
Figure 2. 15 : Comparaison entre une mesure et la modélisation de l'induction magnétique induite par le déplacement d'un tronçon de ferrofluide d'une longueur de $3 \text{ mm}$ . Les trois photographies sont extraites de l'enregistrement vidéo.	50
Figure 2. 16: Schéma simplifié du dispositif expérimental utilisé pour la détection des nanoparticules magnétiques avec induction magnétique d'excitation sur l'axe $y$ et $z$ .	51
Figure 2. 17: Mesures de l'induction magnétique induite par le déplacement de trois tronçons successifs de ferrofluide d'une longueur de $1 \text{ mm}$ , $2 \text{ mm}$ et $5 \text{ mm}$ avec une double induction magnétique d'excitation (axes $y$ et $z$ ). Les trois photographies sont extraites de l'enregistrement vidéo.	52
Figure 2. 18: Mesure de l'induction magnétique induite lors de l'aller-retour d'un tronçon de ferrofluide d'une longueur de $5 \text{ mm}$ . La photographie est extraite de l'enregistrement vidéo.	53
Figure 2. 19 : Schéma des interactions apparaissant dans le programme Matlab développé et utilisé pour la modélisation.	57
Figure 2. 20: RSB et RSB normalisé sur la concentration ( $RSB/C$ ) du système en fonction de la fréquence d'excitation, pour un volume de nanoparticules magnétiques de $18 \text{ nl}$ ( $y_2 - y_1 = 0,3 \text{ mm}$ ), pour différents rayons de bobines d'excitation ( $1,5 \text{ cm}$ , $3 \text{ cm}$ , $6 \text{ cm}$ et $12 \text{ cm}$ ), pour un même transfert de bobines de Helmholtz et pour une même tension d'excitation de $10 \text{ V}$ (avec (petits cercles) et sans (lignes solides) limitation de courant).	58
Figure 2. 21: RSB et RSB normalisé sur la concentration en $\text{mol/l}$ ( $RSB/C$ ) du système en fonction de la fréquence d'excitation, pour un volume de nanoparticules magnétiques de $18 \text{ nl}$ ( $y_2 - y_1 = 0,3 \text{ mm}$ ), pour différents rayons de bobines d'excitation ( $1,5 \text{ cm}$ , $3 \text{ cm}$ , $6 \text{ cm}$ et $12 \text{ cm}$ ), pour un même transfert de bobine et pour différentes tensions d'excitation (adaptée pour chacun des rayons, respectivement, de $10 \text{ V}$ , $120 \text{ V}$ , $1200 \text{ V}$ et $10\,000 \text{ V}$ ), avec (petits cercles) et sans (lignes solides) limitation de courant.	59
Figure 2. 22 : RSB et RSB normalisé sur la concentration en $\text{mol/l}$ ( $RSB/C$ ) du système en fonction de la puissance, pour un volume de nanoparticules magnétiques de $18 \text{ nl}$ ( $y_2 - y_1 = 0,3 \text{ mm}$ ), pour différents rayons de bobines d'excitation ( $1,5 \text{ cm}$ , $3 \text{ cm}$ , $6 \text{ cm}$ et $12 \text{ cm}$ ), pour des tensions d'excitation adaptées pour chacun des rayons, respectivement, de $10 \text{ V}$ , $120 \text{ V}$ , $1200 \text{ V}$ et $10\,000 \text{ V}$ , avec (petits cercles) et sans (lignes solides) limitation de courant.	59
Figure 2. 23 : Puissance dissipée nécessaire en fonction des rayons des bobines d'excitation ( $1,5 \text{ cm}$ , $3 \text{ cm}$ , $6 \text{ cm}$ et $12 \text{ cm}$ ), pour un même transfert des bobines, pour un volume de nanoparticules magnétiques de $18 \text{ nl}$ et pour différents RSB de $1$ , $10$ , $100$ et $200$ .	60
Figure 2. 24 : Schéma simplifié du dispositif expérimental utilisé pour la détection des nanoparticules magnétiques en statique.	61
Figure 2. 25: Induction magnétique mesurée en statique, pour différentes concentrations de nanoparticules magnétiques. L'incertitude de mesure pour chaque échantillon est donnée sur le graphique.	62

Figure 2. 26 : (a) Schéma complet du dispositif microfluidique (b) photographie du dispositif.	63
Figure 2. 27 : Méthode utilisée pour former des tronçons réguliers dans le microcanal à l'aide des capillaires.	64
Figure 2. 28 : Induction magnétique mesurée, avant et après (tirets vert, 87 <sup>ème</sup> seconde) l'injection de tronçons réguliers de nanoparticules magnétiques USPIOs d'une longueur de 2 mm et concentration de 230 mmol/l.	64
Figure 3. 1 : Présentation des différentes étapes de modélisation, simulation et reconstruction spatiale dédiées à l'imagerie magnétique et appliquées à la détection nanoparticules magnétiques.	68
Figure 3. 2 : Présentation simplifiée de la configuration de mesure.	69
Figure 3. 3 : Schéma simplifié d'une chaîne de mesure quelconque.	72
Figure 3. 4 : Présentation des trois étapes de reconstruction par la méthode du problème inverse.	73
Figure 3. 5 : Comparaison (sur les axes x et y) entre les tracés de la fonction de Green et les tracés de sa fonction approximée Fg.	76
Figure 3. 6 : Variation relative en 2D en pour cent, entre la fonction de Green et sa fonction approximée Fg.	76
Figure 3. 7 : Schéma de principe de la méthode de reconstruction.	80
Figure 3. 8 : Représentation (a) d'un motif de distribution surfacique des nanoparticules magnétiques, (b) de l'image magnétique correspondante.	80
Figure 3. 9 : Reconstruction spatiale en 2D du motif décrit en figure 3. 8.	81
Figure 3. 10 : Reconstructions spatiales en 2D, (a) et (b), et profils 1D associés, (c) et (d), en rouge comparé au motif idéal en bleu. Avec pour (a) et (b) $z_0=0,5$ mm, et pour (c) et (d), $z_0=6$ mm.	82
Figure 3. 11 : Evaluation « simulée » de la résolution spatiale en fonction du lift-off, pour différentes largeurs du motif carré de 0,5 mm, 1 mm, 2 mm, 3 mm, 4 mm et 5 mm.	83
Figure 3. 12 : Résolution spatiale en fonction de (a) l'induction magnétique d'excitation $b_{ext}$ et (b) la concentration des nanoparticules magnétiques, en présence de bruit magnétique. La largeur du motif est de 1 mm et la valeur efficace du bruit magnétique est de $5 \mu T_{rms}$ .	84
Figure 3. 13 : Evolution de la résolution spatiale en fonction du pas d'échantillonnage $\Delta x$ ou $\Delta y$ . La courbe en rouge représente une pente de 3.	85
Figure 3. 14: (a) motif du pixel (b) l'induction magnétique générée et (c) la reconstruction spatiale du pixel.	86
Figure 3. 15 : (a) induction magnétique bruitée (b) sa reconstruction spatiale en présence de bruit.	87
Figure 3. 16 : Evolution de la résolution spatiale (trait bleu) et du $RSB_{pic}$ (trait rouge) en fonction de la fréquence spatiale $k_m$ pour un $RSB_m$ magnétique de 96.	88
Figure 3. 17 : Largeur à mi-hauteur, s, correspondant à la puissance normalisée du signal $Mx0,02$ pour une fréquence de coupure spatiale maximale $k_m$ le long de l'axe x.	90
Figure 3. 18 : Comparaison entre le calcul de l'équation 45 (motifs pleins) et son expression simplifiée (équation 46 - motifs creux) en fonction de $k_2$ pour différentes valeurs du lift-off $z_0$ de 200 $\mu m$ en bleu, 400 $\mu m$ en rouge et 800 $\mu m$ en vert. Les trois inserts correspondent à un	



zoom des plages d'intérêt en (a), (b) et (c). Ces courbes permettent d'apprécier en fonction de  $k_2$  les limites du modèle simplifié. .... 93

Figure 3. 19 : Simulation de l'évolution de la résolution spatiale,  $s$ , en fonction de  $k_m$ ..... 95

Figure 3. 20 : Comparaison entre les simulations (traits pleins) et le modèle théorique de l'équation 50 (croix) de l'évolution du  $RSB_{pic}$  en fonction de la résolution spatiale,  $s$ , pour différentes variances de bruit magnétique (20 nT, 40 nT, 60 nT, 80 nT)..... 96

Figure 3. 21 : Comparaison entre les simulations (traits pleins) et le modèle théorique de l'équation 50 (croix) de l'évolution du  $RSB_{pic}$  en fonction de la résolution spatiale,  $s$ , pour différentes valeurs du bruit magnétique (20 nT, 40 nT, 60 nT, 80 nT) en multipliant toutes les courbes du modèle par le même facteur 400..... 96

Figure 3. 22 : Simulation du  $RSB_{pic}$  en fonction de la résolution spatiale, correspondant à une variance  $b_n$  de 20 nT pour différentes tailles de matrice de  $150 \times 150$  points,  $250 \times 250$  points,  $500 \times 500$  points,  $1000 \times 1000$  points et  $8000 \times 8000$  points..... 97

Figure 3. 23 : Schéma simplifié du dispositif expérimental. .... 98

Figure 3. 24 : (a) Photographie du dispositif expérimental et (b) zoom sur la tête de lecture avec le capteur MIG et l'échantillon scanné. .... 99

Figure 3. 25 : Comparaison entre la mesure expérimentale et les simulations de l'induction magnétique générée par un motif  $\mathbf{G}$  et sa reconstruction spatiale. La surface scannée est de  $35 \text{ mm} \times 35 \text{ mm}$ . Le lift-off est ici d'environ 2,5 mm. .... 100

Figure 3. 26 : Mesure magnétique et reconstruction spatiale d'un motif type code barre et l'acronyme du GREYC formés par du ferrofluide. Le lift-off est ici d'environ 800  $\mu\text{m}$ . .... 101



# De la détection à l'imagerie de nanoparticules magnétiques

## Résumé

Il existe un certain nombre d'applications faisant appel aux nanoparticules magnétiques (NPMs). Elles sont généralement utilisées comme marqueurs, agents de ciblage ou agents de contraste. Les travaux de cette thèse se concentrent sur les performances de méthodes magnétiques permettant leur détection. Les potentialités de détection des systèmes développés en termes de localisation et d'évaluation de concentrations dans le cadre de mesure à une ou deux dimensions (1D, 2D) sont les points clefs. Deux systèmes ont été développés, ils portent sur la détection de NPMs dans des  $\mu$ canaux pour des applications biomédicales (1D) et l'imagerie magnétique de nanoparticules magnétiques (IMNP) (2D) à l'aide de magnétoimpédance géante. Pour chacune de ces méthodes, une modélisation de l'induction magnétique générée par les nanoparticules magnétiques a été entreprise. Le rapport signal à bruit (RSB) des systèmes de détection est également décrit. Il tient compte des propriétés des NPMs, du bruit intrinsèque du capteur magnétique, du système électronique d'excitation et de l'ensemble de la chaîne de mesure. Cette modélisation permet d'une part, d'évaluer les seuils théoriques de détection au regard du volume et de la concentration des NPMs en fonction des paramètres du dispositif expérimental et d'autre part, de décrire la résolution spatiale ultime qu'il est possible d'obtenir, après reconstruction, en fonction de paramètres clés tels que le lift-off, la taille du pixel observé et du bruit magnétique équivalent apparaissant lors de la mesure. Afin de valider ces analyses, les modèles théoriques ont été confrontés à des mesures expérimentales en 1D et 2D. La détection dans un  $\mu$ canal d'un volume de NPMs de 20 nl et de concentration de 230 mmol/l, ainsi que la reconstruction d'image 2D avec une résolution spatiale inférieure au mm ont pu être démontrées. L'ensemble des résultats obtenus est en total adéquation avec les modèles théoriques.

**Mots-clés :** nanoparticules magnétiques, mesures expérimentales 1D/2D, capteurs magnétiques, reconstruction spatiale, problème inverse, résolution spatiale.

---

## Abstract

There exist several applications of magnetic nanoparticles (MNPs). They are commonly used as a label, targeting or contrast agents. This thesis is focused on the performance of magnetic methods for their detection. The sensing capability of the developed detection systems in terms of location and evaluation of concentrations as part of 1D and 2D measurements are the key points. Two detection systems were performed, involving sensing into a microfluidic microchannel for biomedical application (1D) and magnetic imaging using MNPs (MNPI) (2D) by using giant magnetoimpedance. Regarding both 1D and 2D cases, an analytical model of the magnetic induction generated by MNPs is performed. The signal to noise ratio (SNR) of the detection systems is also described, according to the MNPs properties, intrinsic noise of the magnetic sensor, the excitation device and all the measurement chain. This model allows on the one hand, to evaluate the theoretical detection threshold for a given volume and concentration of MNPs, according to the system parameters, and on the other hand, to express the ultimate spatial resolution that can be achieved according to the key parameters such as the lift-off, the pixel size and the equivalent magnetic noise. In order to validate this analysis, the theoretical models were confronted to the 1D and 2D experimental measurements. Sensing of a volume of 20 nl of MNPs concentrated at 230 mmol/l and 2D image reconstruction with spatial resolution below 1 mm were successfully demonstrated. The overall results are in total adequacy with the theoretical models.

**Key-words :** magnetic nanoparticles, 1D/2D experimental measurements, magnetic sensor, spatial reconstruction, inverse problem, spatial resolution.