



**HAL**  
open science

# Développement de polymères composites auto-organisés pour la mise en oeuvre de fonctions magnétiques en microsystemes fluidiques.

Samir Mekkaoui

## ► To cite this version:

Samir Mekkaoui. Développement de polymères composites auto-organisés pour la mise en oeuvre de fonctions magnétiques en microsystemes fluidiques.. Micro et nanotechnologies/Microélectronique. Université Claude Bernard Lyon 1, 2019. Français. NNT: . tel-02986874v2

**HAL Id: tel-02986874**

**<https://hal.science/tel-02986874v2>**

Submitted on 9 Nov 2020

**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.



N° d'ordre NNT : 2019LYSE1317

## THÈSE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

Opérée au sein de **l'Université Claude Bernard Lyon 1**

**École Doctorale N°160 :**  
**Électronique Électrotechnique et Automatique**

**Spécialité de doctorat :** Sciences pour l'ingénieur

Soutenue publiquement le 05/12/2019, par :

**Samir Mekkaoui**

---

### **Développement de polymères composites auto-organisés pour la mise en œuvre de fonctions magnétiques en microsystèmes fluidiques.**

---

Devant le jury composé de :

|  |                     |
|--|---------------------|
| <b>Cugat Orphée</b> , Directeur de recherche, G2ELab                     | Rapporteur          |
| <b>Descroix Stéphanie</b> , Directrice de recherche, Institut Curie      | Rapporteuse         |
| <b>Dumas-Bouchiat Frédéric</b> , Maître de Conférences, IRCER            | Examineur           |
| <b>Ferrigno Rosaria</b> , Professeure des universités, Université Lyon 1 | Examinatrice        |
| <b>Deman Anne-Laure</b> , Maître de conférences, INL                     | Directrice de thèse |
| <b>Le Roy Damien</b> , Maître de conférences, ILM                        | Co-directeur        |
| <b>Audry Marie-Charlotte</b> , Maître de conférences INL                 | Invitée             |
| <b>Blaire Guillaume</b> , CTO MagIA Diagnostics                          | Invité              |







# Sommaire

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Introduction générale.....</b>   | <b>7</b>  |
| <b>Chapitre I Magnétophorèse en microsystèmes fluidiques .....</b>                                  | <b>9</b>  |
| I. Microfluidique : contexte et enjeux pour l'analyse biologique.....                               | 10        |
| 1. Fonctions passive en microsystèmes fluidiques.....   | 12        |
| 2. Approche ou fonctions active en microsysteme fluide.....   | 15        |
| II. Magnétophorèse dans les Lab-On-Chip .....   | 18        |
| 1. Matériaux magnétiques et propriétés physiques .....  | 18        |
| 2. Effet du champ démagnétisant .....   | 22        |
| 3. Mise en œuvre de la magnétophorèse en microsystèmes .....  | 25        |
| 4. Bilan des forces dans un microsysteme .....  | 26        |
| III. Procédés d'intégration d'éléments magnétiques en microsystèmes .....                           | 29        |
| 1. Différentes approches .....  | 29        |
| 2. Méthodes de microfabrication standard des matériaux magnétiques en microsystèmes ..              | 32        |
| 3. Mise en œuvre de fonctions magnétiques pour des applications biomédicales.....                   | 35        |
| IV. Intégration de matériaux composites en Lab-on-chip .....  | 41        |
| 1. Mise en œuvre de PDMS composite en microsysteme .....  | 41        |
| 2. Mise en œuvre des composites magnétiques pour la magnétophorèse.....                             | 43        |
| Conclusions.....  | 46        |
| Références.....   | 47        |
| <b>Chapitre II Méthodes expérimentales pour la fabrication et la caractérisation du i-PDMS.....</b> | <b>51</b> |
| I. Techniques de caractérisations dédiées.....  | 52        |
| 1. Tomographie d'absorption à rayons X .....  | 52        |
| 2. Magnétomètre SQUID .....   | 53        |
| II. Préparation du composite i-PDMS .....   | 54        |
| 1. Carbonyle de fer (Fe-C).....   | 54        |
| 2. Polydimethylsiloxane (PDMS) .....  | 56        |
| 3. Polymère composite (i-PDMS) .....  | 57        |
| III. Membranes de i-PDMS auto organisée .....   | 58        |
| 1. Auto-organisation des particules dans le plan du film composite .....                            | 58        |
| 2. Auto-organisation des particules hors du plan de la membrane .....                               | 59        |
| IV. Fabrication de dispositifs intégrant des réseaux de micropièges .....                           | 61        |
| Conclusion .....  | 62        |

|   |           |
|---|-----------|
| Références.....   | 63        |
| <b>Chapitre III Caractérisation du i-PDMS microstructuré .....</b>                            | <b>65</b> |
| I. Auto-organisation des particules par interactions dipolaires .....                         | 66        |
| II. Le i-PDMS, un matériau polyvalent .....   | 70        |
| III. Micropièges magnétiques en i-PDMS .....  | 73        |
| 1. Caractérisation par microscopie optique .....  | 73        |
| 2. Analyse de la microstructure du composite par Tomographie à rayons X .....                 | 79        |
| IV. Propriétés magnétiques de pièges.....   | 84        |
| V. Étude de l'état de surface des composites.....   | 85        |
| VI. Les microstructures magnétiques dans la littérature .....                                 | 86        |
| Conclusions.....  | 87        |
| Références.....   | 88        |
| <b>Chapitre IV Effet de la microstructure sur les performances magnétiques du i-PDMS.....</b> | <b>91</b> |
| I. Modélisation de la physique des polymères i-PDMS .....                                     | 92        |
| 1. L'aimant permanent NdFeB .....   | 92        |
| 2. Les billes superparamagnétiques .....  | 93        |
| 3. Les microstructures de Fe-C .....  | 95        |
| II. Influence de la morphologie de l'agglomérat .....   | 96        |
| 1. Effet de la longueur d'une chaîne $L$ .....  | 97        |
| 2. Effet du diamètre de la chaîne .....   | 99        |
| 3. Effet de la distance interparticulaire $d_i$ .....   | 100       |
| III. Influence d'un réseau de microstructures .....   | 101       |
| 1. Profil de champ au-dessus d'un réseau de chaînes .....                                     | 102       |
| 2. Nombre de voisins nécessaire pour décrire un réseau .....                                  | 104       |
| 3. Effets de bord du réseau .....   | 105       |
| 4. Effet de la distance premier voisin.....   | 105       |
| 4. Calcul de la force magnétique sur une microbille.....                                      | 106       |
| IV. Microscopie à Force Atomique (AFM).....   | 108       |
| 1. Principe de fonctionnement.....  | 108       |
| 2. Techniques d'imagerie .....  | 109       |
| V. Microscopie à Force Magnétique (MFM).....  | 109       |
| 1. Principe de la MFM.....  | 109       |
| 2. Mise en œuvre des mesures MFM.....   | 110       |
| 3. Avantages et limitation des caractérisations par MFM .....                                 | 112       |
| VI. Mesure directe des forces magnétiques par AFM à sonde colloïdale .....                    | 113       |

|      |   |            |
|------|---|------------|
| 1.   | Principe général des mesures de force par AFM à sonde colloïdale.....       | 113        |
| 2.   | Fabrication des sondes colloïdales superparamagnétique .....                | 114        |
| 3.   | Conception du dispositif d'aimantation externe.....                         | 114        |
| 4.   | Déroulement des mesures de force et résultats.....                          | 115        |
| 5.   | Confrontation des résultats expérimentaux avec la modélisation .....        | 117        |
| VII. | Comparaison des performances avec l'état de l'art .....                     | 119        |
|      | Conclusion .....  | 121        |
|      | Références.....   | 122        |
|      | <b>Chapitre V Piégeage de microbilles magnétiques en microsysteme .....</b> | <b>125</b> |
| I.   | Méthode expérimentale.....  | 126        |
| 1.   | Microbilles magnétiques .....   | 126        |
| 2.   | Banc expérimental.....  | 126        |
| II.  | Piégeage de Microbilles magnétiques en microsysteme .....                   | 127        |
| 1.   | Description du microsysteme.....  | 127        |
| 2.   | Études préliminaires démontrant le piégeage de billes.....                  | 128        |
| 3.   | Dynamique de piégeage d'un réseau de micropièges i-PDMS 5 wt%.....          | 130        |
| 4.   | Performances de piégeage d'un réseau de micropièges i-PDMS 5 wt%.....       | 131        |
| III. | Mesures des forces magnétiques générées par les micro-pièges .....          | 137        |
| 1.   | Dispositif dédié à la mesure de forces .....                                | 137        |
| 2.   | Resultats .....   | 138        |
| 3.   | Analyse des résultats.....  | 139        |
|      | Conclusion .....  | 143        |
|      | Références.....   | 144        |
|      | <b>Conclusion générale et perspectives .....</b>                            | <b>146</b> |
|      | <b>Liste de publications .....</b>  | <b>148</b> |
|      | <b>Liste de communications .....</b>  | <b>148</b> |

# Introduction générale

La microfluidique est une science récente dérivée des procédés technologiques de la microélectronique. Cette discipline repose sur l'étude et la manipulation de fluides à l'échelle micrométrique. Elle couvre de nombreux domaines exploratoires, en chimie, physique ou biologie. Une partie des activités de l'équipe LOCI (Lab-On-Chip & Instrumentation) à l'INL, dans laquelle s'inscrit cette thèse, est orientée vers l'utilisation de la microfluidique pour des applications biomédicales. Dans ce contexte, les microsystèmes peuvent associer des fonctions dédiées à la manipulation de liquides (valves, pompes, mélangeurs) et des fonctions dédiées à la manipulation de micro-objets (guidage, séparation, piégeage, concentration, organisation sur un substrat ...). Ces dispositifs, appelés laboratoires sur puce, visent à manipuler de faibles volumes de liquide et ainsi réduire le temps et le coût des analyses, tout en offrant des systèmes portables. Les dimensions sub-millimétriques des microcanaux sont particulièrement adaptées à la manipulation de cellules ou de microbilles fonctionnalisées.

L'utilisation de forces magnétiques permet la manipulation de micro-objets (cellules, billes fonctionnalisées) sans contact, à relativement longue distance et à travers des membranes fermées. Plus précisément, la *magnétophorèse* désigne la mise en mouvement d'un objet dans un gradient de champ magnétique. La mise en œuvre en microsystèmes de sources de gradient de champ magnétique performant constitue un enjeu important pour le développement de cette approche. En effet, il s'agit souvent d'associer des structures métalliques dans des dispositifs en polymères, ce qui pose des problèmes d'intégration hétérogène.

Dans ces travaux de thèse, nous nous intéressons à la microstructuration d'un matériau composite, le i-PDMS (microparticules Fe-C dans une matrice PDMS), permettant de former des réseaux de micro-concentrateurs de flux magnétique dans une matrice polymère. L'utilisation du i-PDMS dans des systèmes microfluidiques présente plusieurs avantages :

- Le i-PDMS peut être structuré par lithographie douce, offrant une large gamme d'épaisseurs et de géométries par moulage.
- Comme le PDMS, le i-PDMS peut être collé par plasma d'oxygène sur verre, PDMS ou silicium de manière étanche et irréversible.
- C'est un matériau à bas coût.
- L'auto-organisation des particules Fe-C peut être contrôlée pendant la réticulation du PDMS, ce qui permet de moduler les propriétés magnétiques du composite.

Ce manuscrit est organisé en cinq chapitres.

Le premier chapitre de ce manuscrit aborde des notions bibliographiques et théoriques afin d'exposer le contexte général de nos recherches. Nous y décrivons les approches jusqu'alors explorées pour intégrer des matériaux magnétiques dans des systèmes dédiés à la magnétophorèse. Nous mettrons ainsi en évidence les atouts que présentent les polymères composites pour le développement de systèmes microfluidiques.

Le chapitre 2 est consacré aux moyens expérimentaux utilisés dans ces travaux, pour la caractérisation structurale et magnétique du i-PDMS, mais aussi pour sa fabrication, sa microstructuration et son intégration en microsystèmes.

## Introduction générale

Le chapitre 3 porte sur l'étude de la microstructure du i-PDMS auto-organisé. Nous y décrivons le procédé d'auto-organisation de particules ferromagnétiques dans des matrices polymères. Nous discuterons l'influence de la concentration sur les propriétés magnétiques, en nous intéressant plus particulièrement aux faibles concentrations.

Le chapitre 4 est dédié aux propriétés magnétiques du i-PDMS auto-organisé et à faible concentration. Nous y présentons les résultats de modélisation par l'outil de simulation COMSOL, visant à faire le lien entre la microstructure du i-PDMS et ses propriétés magnétiques. En particulier, l'effet de la morphologie des agglomérats et leurs interactions sur le gradient de champ magnétique rayonné ont été modélisés. Une seconde partie de ce chapitre est consacrée aux mesures de forces magnétiques exercées par nos micropièges sur des microbilles magnétiques modèles. Nous avons cartographié, par des mesures MFM (Magnetic Force Microscopy) conventionnelles, les gradients de champ à la surface de l'échantillon, associés aux pièges magnétiques. Nous avons aussi réalisé une étude quantitative des forces magnétiques, en utilisant des mesures d'AFM par sonde colloïdale. Les résultats obtenus expérimentalement sont confrontés aux calculs COMSOL.

Dans le chapitre 5, nous nous intéressons aux performances de systèmes microfluidiques intégrant le i-PDMS. Deux types de dispositifs ont été développés et utilisés. Le premier permet d'estimer la force magnétique atteignable par le i-PDMS dans des conditions microfluidiques, en étudiant la résistance du piégeage contre l'écoulement. Le second vise à évaluer les performances de piégeage, en particulier en termes de vitesse de piégeage, et de densité d'objets piégés.

Nous concluons ce manuscrit par un bilan des résultats obtenus et les perspectives pour l'optimisation de ces systèmes microfluidiques intégrant le i-PDMS. La mise en application du i-PDMS pour le piégeage et la séparation de populations cellulaires semble être une approche prometteuse.

# Chapitre I

## Magnétophorèse en microsystemes fluidiques

La microfluidique, et plus largement les laboratoires sur puces (Lab-On-Chip), présentent une solution privilégiée pour la démocratisation d'analyses biologiques et plus largement dans le cadre biomédical. En effet, la microfluidique permet la miniaturisation de tests conventionnels dans des microsystemes. Parmi ses nombreux avantages, nous pouvons citer : (i) la manipulation de faibles volumes d'analytes, facilitant l'analyse d'échantillons rares ou coûteux (ii) les dimensions micrométriques des canaux, permettant de mener des études à l'échelle de la cellule unique ; (iii) la réduction des coûts, aussi bien grâce à la diminution de quantité d'échantillons nécessaire que par les matériaux utilisés pour leur fabrication, le plus souvent du Polydimethylsiloxane (PDMS) ou thermoplastiques (PMMA, COC,...) ; (iv) la possibilité d'intégrer plusieurs fonctions (mélange, concentration, tri, piégeage, détection...) au sein d'un même dispositif et ainsi de développer des laboratoires sur puce ; (v) la portabilité des systemes microfluidiques qui permettent d'envisager des diagnostics délocalisés (point-of-care) [1].

Dans ce chapitre nous allons d'abord présenter le contexte général entourant le diagnostic médical utilisant la microfluidique. Ensuite nous expliquerons les aspects théoriques de l'utilisation de la magnétophorèse en microfluidique. Nous décrivons dans un troisième temps les procédés classiques d'intégration de matériaux magnétiques et leur application en microsysteme. Enfin nous introduirons l'approche des polymères composites magnétiques comme alternative à des alliages ferromagnétiques usuels.

### I. Microfluidique : contexte et enjeux pour l'analyse biologique

La microfluidique est une science récente, pluridisciplinaire, qui peut faire appel à des notions de physique, d'ingénierie, de chimie et de biologie. Elle peut être vue à la fois comme une science qui étudie les fluides aux échelles submillimétriques, mais aussi comme un moyen de réaliser des analyses sur des échantillons de petits volumes. Ainsi, le développement récent des microsystèmes fluidiques a ouvert de nouvelles perspectives dans le domaine de la biologie, en particulier pour des applications biomédicales. Les avantages apportés par les microsystèmes fluidiques sont en effet nombreux :

- Diminution du volume de l'échantillon et donc du temps et du coût d'analyse,
- Caractérisation à l'échelle de la cellule unique,
- Portabilité des systèmes,
- Multiplexage de plusieurs fonctions sur une seule puce (mélange, séparation ...)

Ainsi, plusieurs opérations réalisées en laboratoire d'analyses peuvent être mises en œuvre dans un microsystème dit laboratoire sur puce ou « Lab on a chip » (LOC). La portabilité des systèmes permet d'envisager la réalisation du diagnostic médical au chevet du patient ou dans des zones où l'accès aux laboratoires d'analyses est restreint (déserts médicaux, pays en voie de développement, ...). De plus, la possibilité de réaliser des caractérisations à l'échelle de la cellule unique en microsystème s'inscrit dans les stratégies thérapeutiques actuelles qui tendent vers la personnalisation des traitements pour améliorer la prise en charge de certaines maladies (cancer, maladies dégénératives, ...).

Pour le traitement de nombreuses pathologies et notamment du cancer, il a été observé qu'un traitement unique ne convient pas à tous les patients (Tableau 1). En effet, des traitements efficaces sur certains patients le seront moins sur d'autres, voire provoqueront des effets secondaires inconfortables [1].

| Champ thérapeutique  | Taux d'efficacité des traitements |
|----------------------|-----------------------------------|
| Alzheimer            | 30%                               |
| Asthme               | 60%                               |
| Arythmies cardiaques | 60%                               |
| Dépression           | 62%                               |
| Diabètes             | 57%                               |
| Oncologie            | 25%                               |

Tableau 1 : Taux de réponse des patients aux médicaments principaux selon chaque champ thérapeutique

Vu l'hétérogénéité des réponses des patients, il paraît évident qu'une approche visant le développement d'un traitement unique pour toute la population n'est pas la plus optimale. Cette observation a mené au développement d'une approche dite de " médecine personnalisée ". Cette approche permet d'adapter la posologie du traitement selon le patient et ses particularités.

À titre d'exemple, ce type de médecine s'intègre très bien dans le diagnostic et le traitement du cancer. Le cancer est aujourd'hui la deuxième cause de mortalité dans le monde d'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [2]. Actuellement, la principale méthodologie de diagnostic formel des cancers se base sur une biopsie des tissus. Le médecin prélève un échantillon de tissus qui provient de la tumeur présumée et l'examine au microscope pour vérifier s'il contient des cellules cancéreuses. Selon l'emplacement de la tumeur présumée, cette biopsie de tissus peut nécessiter de lourdes

## Chapitre I : Magnétophorèse en microsystemes fluidiques

interventions chirurgicales. De plus, elle est généralement effectuée lorsque le patient présente déjà des symptômes et si la tumeur présumée est suffisamment grosse pour être détectée.

Un diagnostic précoce peut être réalisé à l'aide de la biopsie liquide et peut permettre d'améliorer la prise en charge du patient, voire de pouvoir retirer la tumeur plus aisément, cette dernière étant à un stade précoce de son évolution. La biopsie liquide repose sur l'isolation et l'analyse de cellules tumorales circulantes (CTCs) à partir d'un prélèvement sanguin. Les CTCs désignent les cellules cancéreuses échappées de la tumeur initiale et qui se retrouvent dans la circulation sanguine. Elles sont souvent responsables de la formation de nouvelles tumeurs (métastases). La biopsie liquide est une technique de diagnostic non invasive comparée à son homologue tissulaire puisque ne nécessitant qu'une prise de sang.

Toutefois, l'étude des CTCs pose de nombreux défis. Tout d'abord leur rareté, il y a entre 1 et 1000 CTCs par mL pour  $10^7$  globules blancs (GB) et  $10^9$  globules rouges [3]. Une autre difficulté à prendre en compte est l'hétérogénéité phénotypique des CTCs, causée entre autres par la transition épithélio-mésenchymateuse qu'elles peuvent subir. Cette modification du phénotype de la cellule entraîne un changement de son comportement. D'une cellule adhérente à la tumeur, elle devient une cellule mobile, source des métastases [4].

Les dispositifs offrent donc de nombreuses perspectives pour la séparation et la détection des CTCs et d'une grande variété de types cellulaires (globules rouges désoxygénés, bactéries, ...) [5], [6]. De nombreuses approches mettant à profit les avantages de la microfluidique pour des applications biomédicales ont été mises en œuvre ces dernières années [7]. On peut diviser les approches de la microfluidique pour le diagnostic médical en deux grandes catégories :

- Les méthodes passives : basées sur des forces hydrodynamiques afin de séparer et isoler des espèces d'intérêt selon leur forme, taille ou densité.
- Les méthodes actives : qui exploitent une perturbation générée par un champ d'excitation externe afin d'isoler et séparer des types cellulaires selon leurs propriétés physiques intrinsèques ou extrinsèques (cellules marquées).



# Chapitre I : Magnétophorèse en microsystemes fluidiques

## 1. Fonctions passives en microsystemes fluidiques

La microfluidique passive est mise en œuvre pour réaliser des fonctions de tri, de piégeage ou d'alignement de populations cellulaires cibles. Ces fonctions sont réalisées soit par des forces hydrodynamiques qui sont créées en modifiant la géométrie du canal, soit par des obstacles physiques dans le canal. Il est ainsi possible de cibler des populations d'intérêt selon leur taille, densité, déformabilité. Nous présenterons dans cette partie différentes méthodes issues de la littérature.

Une approche utilisant la force hydrodynamique est la séparation DFF (Dean Flow Fractionation). Elle permet un tri selon la taille et la densité des populations cibles [8]. De tels systèmes exploitent l'accélération due aux forces centrifuges créées dans un canal non rectiligne, rompant ainsi avec un régime d'écoulement laminaire et provoquant la formation de vortex de Dean dans la section du canal. Lorsqu'un échantillon sanguin est perfusé à haut débit dans un canal curviligne, les plus grosses particules, vont occuper une position d'équilibre unique contre la paroi interne du canal. Les particules plus petites (globules rouges et globules blancs) sont quant à elles déviées vers la paroi externe. Ainsi, selon leur taille, les cellules sont collectées dans deux sorties différentes [9], [10]. Une telle approche a été utilisée par Hou *et al.* [11] pour séparer des cellules cancéreuses des autres cellules sanguines (globules rouges et blancs), leur système est visible Figure 1.

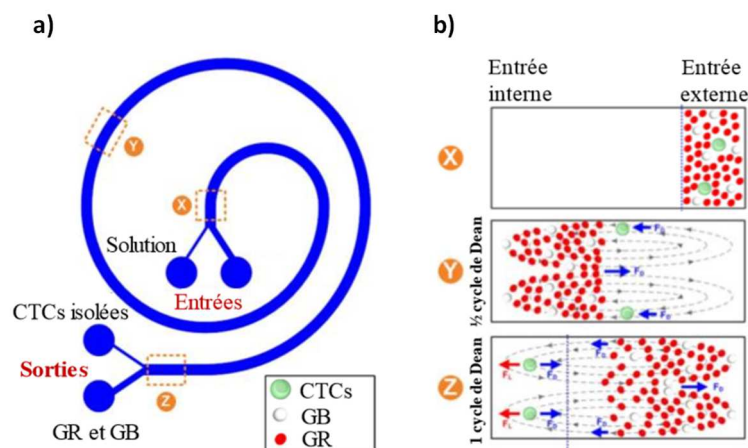


Figure 1 : Schémas de principe d'un système utilisant les forces de Dean à haut débit. Le système présenté ici permet de séparer des CTC des globules rouges d'un échantillon sanguin: a) géométrie en spirale et b) vues en coupe du canal à différentes positions.

À l'aide de ce système, ils sont parvenus à récupérer dans une sortie dédiée une solution contenant 85% des cellules cancéreuses préalablement injectées (concentrées à  $10^5$  cellules/mL) à un débit de 3 mL/h. Cette méthode permet le tri d'un échantillon à des débits très élevés et permet une séparation en continu d'échantillon. En parallélisant ce procédé, et en augmentant le nombre de tour, il est même possible de traiter de très grandes quantités d'échantillons. Warkiani *et al.* ont ainsi associé 40 spirales de Dean, chacune ayant la capacité de traiter des échantillons à 240 mL/min [12].

Une autre déclinaison de l'utilisation des forces hydrodynamiques a été présentée par Di Carlo *et al.* Ils ont appliqué cette méthode à l'aide de canaux courbés pour focaliser au centre du canal des globules rouges en solution (Figure 2), en se basant sur leurs forces inertielles ("inertial lift forces").

## Chapitre I : Magnétophorèse en microsystemes fluidiques

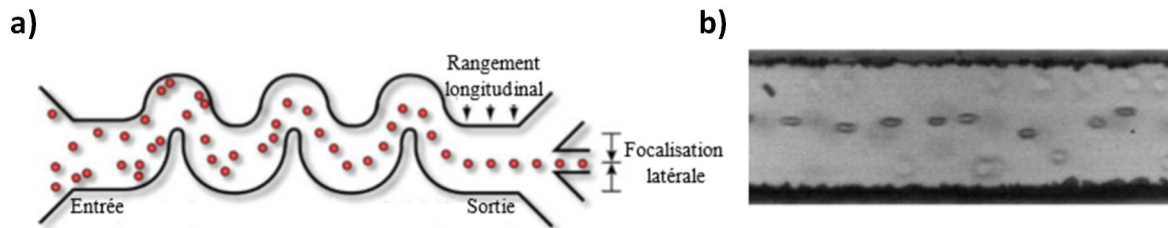


Figure 2 : Focalisation de globules rouges par "inertial lift forces". a) géométrie courbe du microcanal b) les globules rouges sont alignés sur la même ligne de vitesse au centre du canal en sortie.

La microfiltration, quant à elle, consiste à séparer des particules selon leur taille et/ou leurs propriétés mécaniques (déformabilité) en les faisant passer à travers des filtres. Différentes mises en œuvre sont reportées dans la littérature :

- Les membranes semi-perméables (Figure 3.a). Dans ce cas, des ouvertures (pores) se trouvent dans le sens de l'écoulement [13]. Ces membranes permettent la rétention des populations plus grosses que les pores, effectuant ainsi un tri en taille des populations de l'échantillon. De tels systèmes présentent de bonnes performances, mais sont limités par le colmatage des pores par les cellules piégées.
- Des constriction (Figure 3.b). Un rétrécissement ponctuel de la section du canal bloque les cellules plus grandes et/ou plus rigides et laisse passer celles qui sont plus petites et/ou plus déformables [14]. Ces systèmes présentent également un problème de colmatage des canaux.
- Des réseaux de piliers (Figure 3.c). Similaire à la technique de la membrane, mais où les pores sont définis par un réseau de piliers dont l'espacement permet le blocage des cellules les plus grandes et les plus rigides et le passage des cellules les plus déformables [14]. Encore une fois, le colmatage de ces systèmes est problématique.
- Des flux croisés (Figure 3.d). Il s'agit d'un analogue à la technique de membrane semi-perméable citée plus haut, où les ouvertures sont perpendiculaires au sens de l'écoulement [15]. Ces ouvertures permettent la création d'un écoulement secondaire dans lequel sont entraînées les cellules les plus petites et/ou les plus déformables permettant leur extraction alors que les autres cellules suivent l'écoulement principal. Cette variante de la technique de la membrane réduit les problèmes liés à l'obstruction des pores, mais se limite à la discrimination de seulement deux types cellulaires différents.

## Chapitre I : Magnétophorèse en microsystemes fluidiques

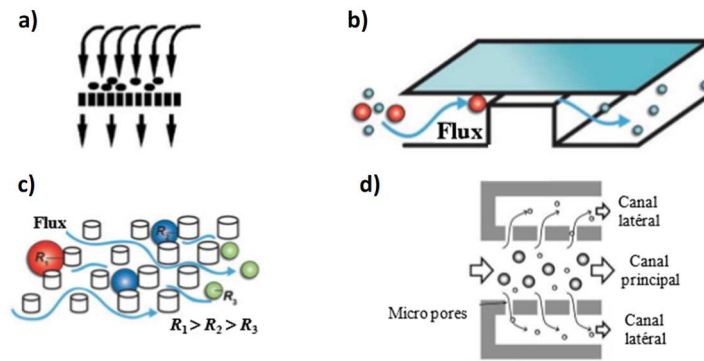


Figure 3 : Les différentes techniques présentées basées sur : a) une membrane, b) une restriction géométrique, c) des micro-piliers et d) des flux croisés.

De telles méthodes ont été utilisées pour le piégeage unique de cellules HeLa et HEK-293T par Jin *et al.* [16] dans un système de microfiltration par constriction géométrique. Ces derniers ont réalisé un système comportant un enchaînement de canaux perpendiculaires les uns aux autres. Aux extrémités de chacun de ces canaux se trouve une fine constriction destinée à l'immobilisation des cellules de l'échantillon (Figure 4.a). Lorsqu'une des constriction est bouchée par une cellule, les suivantes vont contourner celle-ci et être piégées par la suivante, jusqu'au remplissage complet du dispositif. Dans ces conditions il a été possible de piéger 20 cellules/mm<sup>2</sup> à des débits allant jusqu'à 375  $\mu\text{L/h}$ . Ce type de système présente une efficacité de piégeage optimale (100% des constriction occupées). Cette approche permet aisément d'adresser la problématique d'analyse à l'échelle de la cellule unique. Elle est cependant limitée par le colmatage des constriction et la taille des pièges physiques en comparaison des dimensions cellulaires, ce qui limite le nombre de constriction pouvant être implémenté sur la puce. Di Carlo *et al.* [17] rapportent également l'utilisation de matrices de puits dans le canal pour piéger des cellules isolées, visible Figure 4.b. Ces puits démontrent une efficacité de piégeage unique de 90% et permettent de traiter un échantillon de 11,25  $\mu\text{L}$  en 15 minutes (carcinomes cervicaux, HeLa).

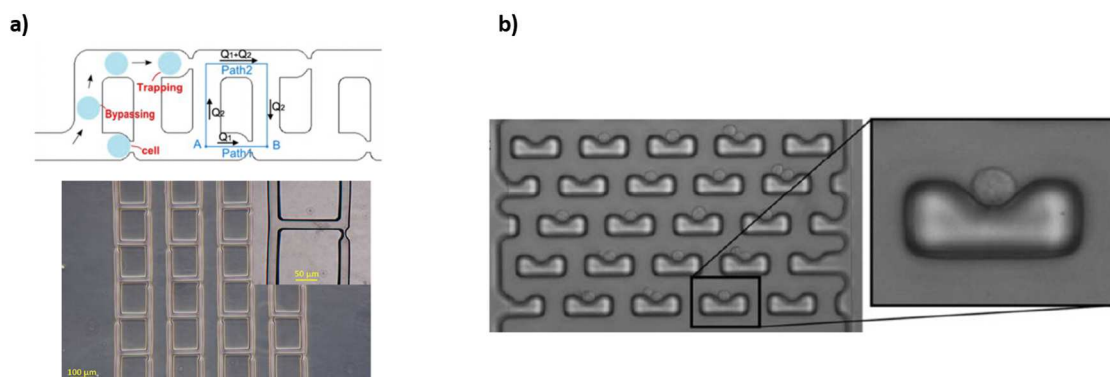


Figure 4 : a) principe du piégeage de cellules HeLa et HEK-293T par Jin *et al.* [16] Les multiples constriction permettent d'immobiliser des cellules seules. Et b) piégeage de cellules HeLa par l'utilisation de pièges en forme de U par Di Carlo *et al.* [17].

L'approche passive présente l'avantage de ne pas nécessiter de marquage des cibles, ces dernières étant discriminées par leur taille ou densité. Cependant les géométries spécifiques des canaux impliquent l'utilisation de ressources technologiques qui peuvent limiter leur mise en œuvre. Aussi, cette approche ne permet de contrôler que des types cellulaires dont les tailles sont très homogènes, ce qui limite son efficacité dans le cadre de l'étude de cibles à morphologies hétérogènes [18].

# Chapitre I : Magnétophorèse en microsystèmes fluidiques

## 2. Approche ou fonctions actives en microsystème fluidique

Nous allons dans cette partie faire une revue des techniques dites “actives” en microfluidique. Contrairement aux techniques passives présentées au-dessus, ces systèmes utilisent une excitation extérieure afin de générer des forces supplémentaires pour manipuler les objets d’intérêt. Dans ces cas, la fonction de séparation, de tri ou de piégeage, exploite les différentes propriétés électriques, optiques, magnétiques et acoustiques de populations cellulaires. Nous présenterons brièvement les principales forces utilisées dans ces systèmes (acoustiques, électriques et magnétiques).

### a) L’acoustophorèse

L’acoustophorèse exploite les différences de densité entre les objets à séparer et le milieu dans lequel elles se trouvent. Cette technique repose sur la génération d’ondes stationnaires acoustiques dans le canal microfluidique, y occasionnant la formation de nœuds de pression acoustique.

Ce principe peut être appliqué au tri cellulaire. Les dispositifs d’acoustophorèse manipulent diverses populations cellulaires selon leur compressibilité, taille ou densité. Dans l’exemple de Petersson *et al.* [19], la force acoustique aligne les particules les plus grosses le long des nœuds de pressions présents au centre du canal (Figure 5).

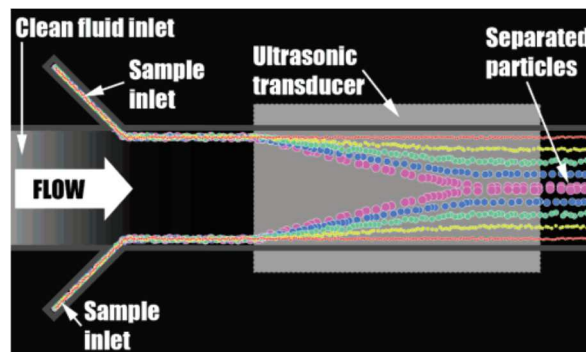


Figure 5 : Illustration d’une suspension de particules passant près d’un transducteur acoustique. Les particules sont ramenées vers le centre à un rythme dépendant de leur taille (reproduite de Petersson *et al.*)

Li *et al.* [20] ont mis en œuvre l’acoustophorèse pour isoler des cellules tumorales circulantes dans des échantillons de plasma sanguin. Leur système consiste en un canal comportant deux sorties. De chaque côté sont positionnés des substrats piézoélectriques de  $\text{LiNbO}_3$  (niobate de lithium). Ils sont parvenus à un taux de récupération de 90% des CTC injectées (lignées MCF-7 et HeLa) en rejetant 90% des globules blancs de l’échantillon.

Cette approche permet une séparation en continu à un débit élevé (20  $\mu\text{L}/\text{min}$ ) sans étape de marquage des cellules cibles. Elle est cependant limitée par sa dépendance à la densité du milieu et des cibles. De plus, pour des types cellulaires très hétérogènes comme des globules blancs, cette méthode n’est pas suffisamment spécifique.

# Chapitre I : Magnétophorèse en microsystemes fluidiques

## b) La diélectrophorèse

La diélectrophorèse (DEP) permet de séparer des particules selon leur taille et/ou propriété diélectrique. La force diélectrophoretique dépend du gradient de champ électrique auquel sont soumis les objets cibles [21]. La force  $\vec{F}_{DEP}$  qui s'applique sur une particule sphérique diélectrique s'exprime selon :

$$\vec{F}_{DEP} = 2\pi\epsilon_m r^3 Re(f_{cm})(\vec{E} \cdot \nabla)\vec{E} \quad (1)$$

Il existe deux modes de fonctionnement de la DEP : la DEP positive et la DEP négative. L'utilisation d'un mode dépend de la différence des propriétés diélectriques entre le milieu et la population cible. Cette dépendance est formalisée par le facteur de Clausius Mossotti,  $f_{cm}$ , qui dépend de la fréquence du signal électrique appliqué au système, tel que :

$$f_{cm} = \frac{\epsilon_p^* - \epsilon_m^*}{\epsilon_p^* + 2\epsilon_m^*} \quad (2)$$

$\epsilon_p^*$  étant la permittivité complexe ( $\epsilon^* = \epsilon - \frac{i\sigma}{2\pi f}$ ),  $\sigma$  la conductivité et les indices p et m correspondant respectivement à la particule et au milieu. La différence des permittivités conditionne le signe du rapport  $f_{cm}$  et donc la direction de la force diélectrophoretique. Ainsi lorsque la particule est plus polarisable que le milieu, ce rapport est positif et la particule se déplace vers les maxima de gradients de champs, on parle de DEP positive. Dans le cas contraire (milieu plus polarisable), il s'agit de DEP négative et la particule est repoussée par les forts gradients de champ.

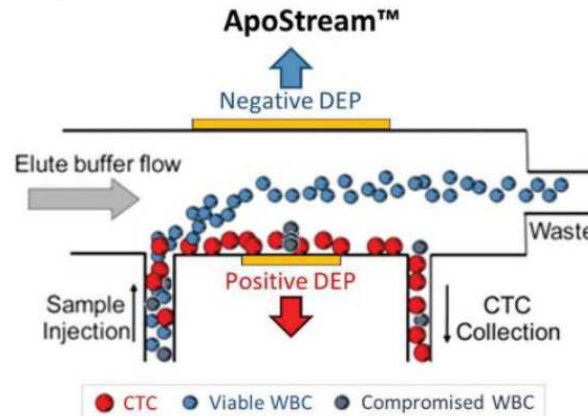


Figure 6 : D'après Gupta *et al.* [22], des cellules tumorales circulantes (CTC) et des globules blancs sont injectés dans un système de DEP. Les globules blancs subissent une DEP négative tandis que les CTC subissent une DEP positive.

Alshareef *et al.* [23] ont utilisés la DEP négative afin de séparer deux types cellulaires cancéreux, des cellules MCF-7 et HCT-116 (cancer colorectal). En choisissant soigneusement la fréquence d'excitation des électrodes, ils ont pu exploiter les propriétés diélectriques uniques de chaque type cellulaire pour récupérer 93% de MCF-7 injectées dans une sortie particulière et les séparer des HCT-116 (dont 72% sont repoussés dans une seconde sortie). Il est à noter que deux microsystemes basés sur la diélectrophorèse ont été commercialisés. Il s'agit des systèmes DEPArray™ [24] et ApoStream™ [22], tous deux étant dédiés à la séparation de CTCs à partir d'échantillon sanguin. Le premier, DEPArray, consiste en une matrice dense d'électrodes utilisées pour piéger les CTCs dans des "poches", permettant leur analyse et culture après injection de l'échantillon sanguin. Le second, ApoStream, montré Figure 6, procède à la séparation des CTCs à partir de l'échantillon sanguin et

## Chapitre I : Magnétophorèse en microsystemes fluidiques

extrait deux solutions distinctes (globules blancs et CTCs). Ces systèmes ne sont, pour l'heure, pas encore approuvés par la Food & Drug Administration (FDA).

Cette méthode permet un taux de récupération élevé des cellules tumorales, sans marquage, et assure leur viabilité, mais sa mise en œuvre est difficile. Une étape de fabrication de micro-électrodes est nécessaire, ce qui implique une intégration hétérogène de matériaux métalliques dans des systèmes polymères. De plus, l'utilisation de champs électriques impose des contraintes sur la conductivité des milieux cellulaires (limiter l'échauffement par effet Joule).

### c) La magnétophorèse

La magnétophorèse décrit le mouvement d'objets placés dans un gradient de champ magnétique. Cette méthode est très polyvalente pour la manipulation d'objets en microsystemes fluidiques, quelle que soit leur taille ou densité, en étant insensible au pH du milieu, sa température ou sa densité. Les cibles peuvent être manipulées avec des éléments passifs (aimants permanents) ou des éléments actifs (électroaimant) tout en permettant une large gamme de forces.

Cette méthode est également avantageuse par la réduction d'échelle liée à la miniaturisation des analyses. Les lois d'échelle favorisent les dimensions réduites, comme l'ont démontré Cugat *et al.* [25]. Un aimant de volume  $V$  auquel on opère une réduction homothétique de facteur  $k$  conserve sa valeur d'aimantation à saturation jusqu'à des dimensions de quelques nanomètres. Dans le même temps, les gradients de champ (donc les forces magnétophorétiques) sont multipliés par un facteur  $k$ . Il est donc particulièrement intéressant de réduire la taille de l'aimant pour obtenir des gradients de champs élevés. Notons que la distance sur laquelle le gradient de champs opère est quant à elle divisée d'un facteur  $k$ .

De nombreuses approches ont été mises en œuvre pour mettre à profit l'utilisation de ces forces [26]–[28]. La Figure 7 montre un exemple de système de magnétophorèse que Gomez-Pastora *et al.* [29] ont utilisé comme modèle pour analyser numériquement les performances magnétophorétiques. Le système présenté utilise un aimant extérieur afin d'orienter la migration de microbilles dans une sortie spécifique selon leurs propriétés magnétiques.

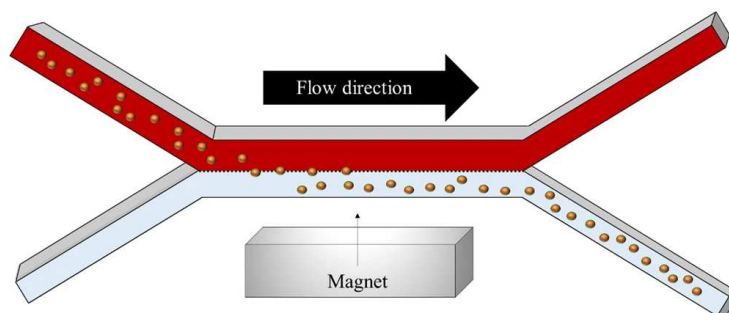


Figure 7 : Gomez-Pastora *et al.* exemple de manipulation de microbilles par magnétophorèse.

Les développements de cette méthode ont mené à la commercialisation d'un dispositif de séparation et d'analyse de CTCs, le CellSearch<sup>®</sup>. À ce jour, il s'agit du seul dispositif approuvé par la Food Drug Administration (FDA) en tant que marqueur pronostique pour les patients atteints d'un cancer métastatique du sein (depuis 2004), colorectal (depuis 2007) ou de la prostate (depuis 2008).

La magnétophorèse est l'approche que nous avons choisi d'explorer dans le cadre de cette thèse. Les principes de cette méthode et son intégration en microsysteme seront discutés en détail dans la suite de ce chapitre.

## II. Magnétophorèse dans les Lab-On-Chip

Différents comportements magnétiques peuvent se manifester au sein des matériaux. Nous allons présenter dans cette partie les différents types de réponses à un champ magnétique extérieur. Nous pourrions alors décrire les conditions de mise en œuvre de la magnétophorèse dans des systèmes microfluidiques.

### 1. Matériaux magnétiques et propriétés physiques

L'existence d'un moment magnétique atomique est déterminée par la contribution des électrons, et se construit par les interactions électrostatiques et le principe d'exclusion de Pauli. La nature magnétique d'un matériau se manifeste par sa réponse à un champ magnétique extérieur. Dans le cadre de cette thèse, nous avons utilisé des matériaux diamagnétiques, paramagnétiques, ferromagnétiques, et superparamagnétiques. La Figure 8 montre comment varie l'aimantation en fonction d'un champ magnétique appliqué, selon la nature magnétique du matériau. Ces réponses se distinguent par l'ordre de grandeur de la susceptibilité magnétique, comme le montre le tableau de la Figure 8b.

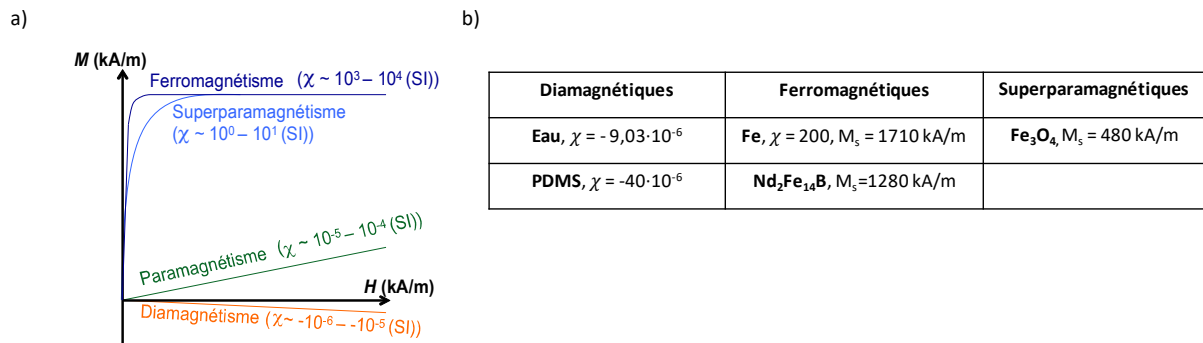


Figure 8 : a) Courbes d'aimantation caractéristiques en fonction de la nature magnétique. b) Propriétés magnétiques des matériaux considérés dans le cadre de cette thèse.

#### a) Diamagnétisme

Un élément diamagnétique est une substance dont les atomes ne portent pas de moment magnétique. C'est généralement le cas d'atomes dont la structure électronique est complète, tel que les gaz rares. Lorsqu'un champ est appliqué à ces matériaux, le mouvement des électrons crée un champ magnétique qui s'oppose au champ externe. La projection des moments magnétiques induits selon la direction du champ est donc négative, et proportionnelle à l'intensité du champ appliqué. La susceptibilité magnétique des diamagnétiques, négative, est très faible ( $\chi \approx -10^{-6}$ ,  $-10^{-5}$ ). Les susceptibilités de quelques substances tirées de la littérature [30] sont données pour exemple dans le Tableau 2.



## Chapitre I : Magnétophorèse en microsystemes fluidiques

| Substances                 | $\chi$ ( $10^{-6}$ [SI]) |
|----------------------------|--------------------------|
| Sérum Bovin Albumine (BSA) | -10,38                   |
| Plasma sanguin             | -7.7                     |
| Éthanol                    | -7.28                    |
| Globules Blancs            | -0.13                    |

Tableau 2 : Valeurs de susceptibilités de certaines substances diamagnétiques d'intérêt pour des applications biomédicales, issues de la littérature.

### b) Paramagnétisme

Dans une substance paramagnétique, les atomes portent un moment magnétique [31]. La susceptibilité magnétique de ces matériaux est positive, mais faible ( $\chi \approx 10^{-5}$ - $10^{-4}$ ). Leur processus d'aimantation est complètement réversible. À champ nul les moments sont orientés aléatoirement, cette absence d'ordre empêche la création d'une aimantation spontanée. Le Tableau 3 présente quelques valeurs de susceptibilités de matériaux paramagnétiques.

| Substances                               | $\chi$ ( $10^{-6}$ [SI]) |
|--|--------------------------|
| Al                                       | 20                       |
| Ca                                       | 22                       |
| Mg                                       | 12                       |
| Pd                                       | 805                      |
| Globules Rouges désoxygénés (dans l'eau) | 3,33                     |

Tableau 3 : Valeurs de susceptibilités de quelques substances paramagnétiques issues de la littérature [31], [32].

### c) Ferromagnétisme

Dans les matériaux ferromagnétiques, les atomes portent des moments magnétiques permanents qui interagissent fortement. Peu d'éléments présentent cette propriété dans leur état solide. À 300 K seuls trois éléments, le fer, le cobalt et le nickel sont ferromagnétiques.

De manière générale, on peut écrire l'énergie magnétique  $E_{mag}$  d'une substance ferromagnétique par la somme de quatre contributions :

$$E_{mag} = E_Z + E_{ex} + E_K + E_{dip} \quad (3)$$

- Le terme  $E_Z$  qu'on appelle énergie Zeeman traduit l'interaction des moments magnétiques du système avec un champ magnétique appliqué. Ce terme est minimum lorsque les moments sont orientés parallèles au champ.
- Le terme  $E_{ex}$  est l'énergie d'échange correspondant aux interactions très fortes, à courte portée, entre deux moments magnétiques atomiques voisins. Dans les matériaux ferromagnétiques, l'énergie d'échange favorise un alignement parallèle des moments magnétiques atomiques.
- Le terme  $E_K$  est l'énergie d'anisotropie magnétocristalline. La symétrie du cristal dirige le mouvement orbital des électrons. Ainsi les axes cristallographiques ne sont pas équivalents. De manière générale, un faible degré de symétrie (maille quadratique hexagonale [ $a=b \neq c$ ]) favorise une forte anisotropie. La Figure 9 montre des courbes d'aimantation pour un monocristal de fer et de cobalt, selon différentes directions cristallographiques.



# Chapitre I : Magnétophorèse en microsystemes fluidiques

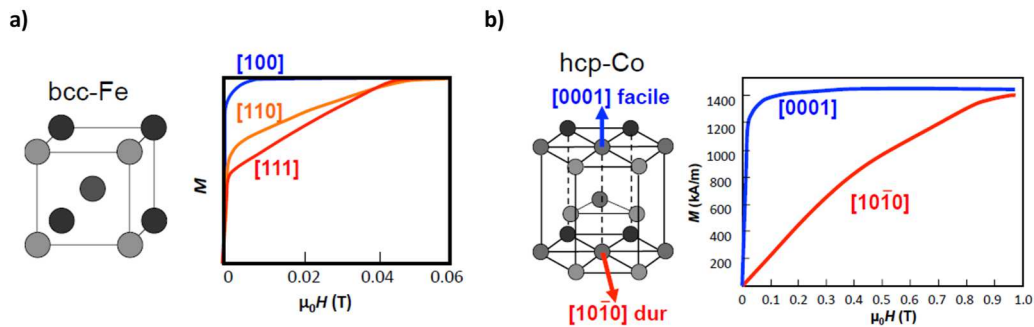


Figure 9 : Courbes d'aimantation schématiques selon différents plans cristallographiques dans a) une symétrie cubique centrée de fer et b) une symétrie hexagonale de cobalt

Ainsi un monocristal de fer s'aimante plus facilement selon une direction [100] que selon une direction [111]. Cependant, on remarque que dans les deux cas, un champ de 0,05 T est suffisant pour parvenir à la saturation. Un monocristal de cobalt s'aimante plus facilement dans la direction [0001] qu'une direction [10-10], et il faut appliquer un champ de 1 T pour orienter les moments dans le sens du champ dans cette direction.

- Le terme  $E_{\text{dip}}$  est l'énergie magnétostatique (ou dipolaire) du système. Cette interaction, plus faible que l'échange, ne se manifeste qu'à longue portée. Elle est à l'origine de la formation de domaines magnétiques, qui minimisent le flux magnétique généré à l'extérieur du matériau, comme illustré sur la Figure 10. À l'interface entre deux domaines les moments magnétiques passent progressivement d'une orientation à l'autre. L'énergie d'échange tend à minimiser l'angle relatif entre deux moments adjacents tandis que l'énergie d'anisotropie magnétocristalline minimise l'écart entre l'orientation du moment et une direction de facile aimantation.

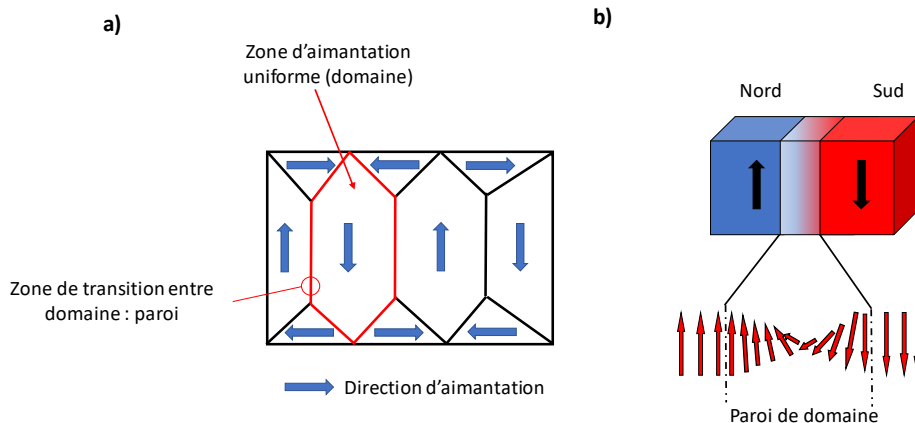


Figure 10 : a) Vue schématique d'une structuration en domaines d'un matériau ferromagnétique. b) Illustration d'une paroi de domaines

On distinguera deux types de matériaux ferromagnétiques. Les matériaux ferromagnétiques « doux », comme le fer, sont caractérisés par une faible anisotropie magnétocristalline. Leur processus d'aimantation est en général réversible (pas d'hystérésis) et ils présentent une forte susceptibilité magnétique. Ils sont notamment utilisés pour guider ou écranter un champ magnétique. Les matériaux magnétiques « durs » présentent au contraire une forte anisotropie magnétocristalline. Ils permettent de fabriquer des aimants permanents. Le terme d'énergie dipolaire n'est pas suffisant pour les

## Chapitre I : Magnétophorèse en microsystemes fluidiques

désaimanter à champ nul. C'est le cas notamment du NdFeB. Ainsi une fois que leur aimantation a été saturée dans une direction, si le champ appliqué est ramené à zéro, les moments magnétiques restent majoritairement contenus dans le demi-espace défini par le sens du champ appliqué initialement. La Figure 11 représente des courbes d'aimantation caractéristiques des matériaux magnétiques dur et doux.

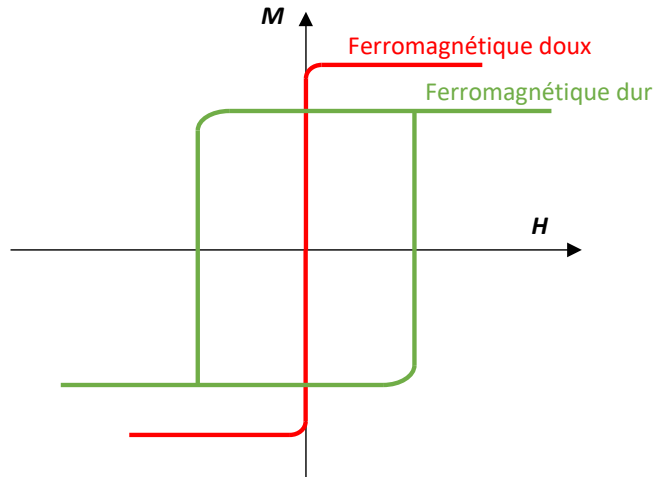


Figure 11 : Représentation schématique des courbes d'aimantation de ferromagnétiques durs et doux.

### d) Superparamagnétisme

Au-delà de leur courbe d'aimantation, une distinction majeure entre les matériaux magnétiques durs et doux est la largeur des parois de domaines à l'équilibre. Elle est de quelques nanomètres pour les matériaux les plus durs et de quelques centaines de nanomètres pour les matériaux les plus doux. Dans les deux cas, quand les objets sont suffisamment petits devant la largeur des parois, ils sont monodomaines. La barrière d'énergie séparant deux directions faciles étant alors proportionnelle au volume de l'objet, elle devient faible et comparable à l'énergie thermique. Ceci a pour effet que le retournement d'aimantation se produit spontanément sous l'effet de l'agitation thermique. Cette instabilité de l'aimantation est caractérisée par un temps moyen de retournement, appelé temps de relaxation de Néel. Ainsi, les nanoparticules superparamagnétiques n'ont pas d'aimantation spontanée mais sont très facilement aimantables. La courbe d'aimantation d'une assemblée de particules à l'état superparamagnétique est une courbe réversible, décrite par une loi de Langevin. La majorité des microbilles manipulées en microsystemes fluidique sont superparamagnétiques.

## 2. Effet du champ démagnétisant

Au-delà de ses propriétés magnétiques intrinsèques, la réponse d'un solide magnétique à un champ extérieur peut présenter une large contribution magnétostatique. Pour discuter de ces contributions, il convient d'introduire la notion de champ démagnétisant.

Un solide ferromagnétique, aimanté, peut être considéré comme un ensemble de dipôles magnétiques. Il crée ainsi une polarisation selon sa direction d'aimantation, généralement représentée par un pôle nord et un pôle sud (Figure 12a). Le champ rayonné suit des lignes de champ reliant les deux pôles, à l'extérieur du volume de l'objet, mais aussi à l'intérieur. Le champ ainsi créé dans le volume de l'objet s'oppose à l'aimantation  $M$  qui en est l'origine ; on l'appelle « champ démagnétisant » et on le note  $H_d$ .

En tout point du volume de l'objet, l'intensité du champ démagnétisant  $H_d$  est comprise entre 0 et l'aimantation à saturation du matériau  $M_s$ .

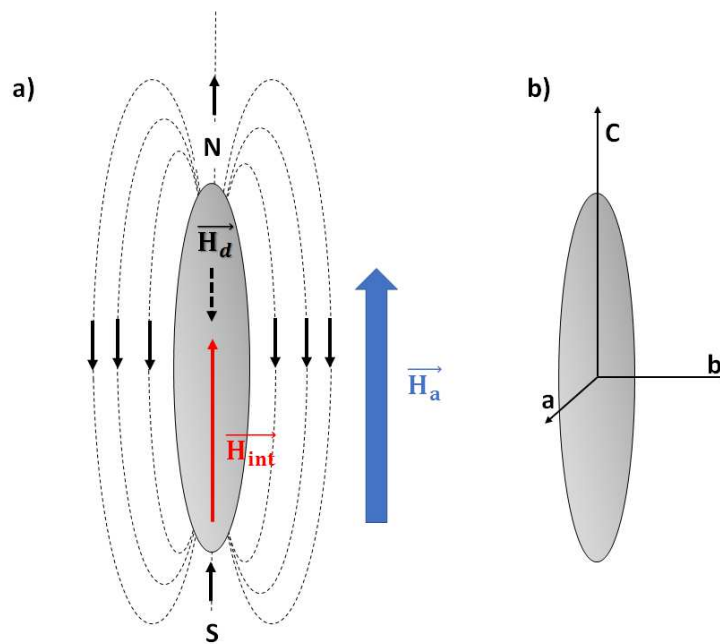


Figure 12: a) matériau ferromagnétique ellipsoïdal aimanté uniformément avec  $\vec{H}_{int}$  le champ interne et  $\vec{H}_a$  le champ apparent, reliant les pôles à l'extérieur du volume. b) Distribution des axes principaux a, b et c d'une ellipse

En général, le champ démagnétisant  $H_d$  n'est pas uniforme et son effet sur l'état d'aimantation peut être difficile à appréhender. Néanmoins, pour des formes simples, on peut obtenir une bonne approximation en considérant la forme ellipsoïdale la plus proche de la forme réelle de l'objet [31], [33]. En effet, dans une ellipsoïde d'axe (a, b, c), colinéaires aux axes (x, y, z), visibles Figure 12.b, uniformément aimantée, le champ démagnétisant y est aussi uniforme. Ainsi le champ magnétique interne correspond à la somme du champ extérieur appliqué  $H_a$  et du champ démagnétisant  $H_d$  produit par l'aimantation du matériau tel que :

$$\vec{H}_{int} = \vec{H}_a + \vec{H}_d \quad (4)$$

Si on considère un solide ferromagnétique de la forme d'une ellipsoïde aimanté selon un de ses axes principaux a,b,c, on peut écrire :

$$\vec{H}_d = -N_d \vec{M} \quad (5)$$

# Chapitre I : Magnétophorèse en microsystemes fluidiques

Où  $N_d$  est le facteur démagnétisant, dont la valeur est comprise entre 0 et 1 et varie avec la forme de l'ellipse. Dans tous les cas, la trace du tenseur démagnétisant est unitaire telle que :

$$N_a + N_b + N_c = 1 \quad (6)$$

Le tableau suivant présente en a) et b) les cas particuliers d'une ellipsoïde de révolution allongée selon son axe, avec  $c \gg a$  (assimilable à un fil infini), et d'une ellipsoïde de révolution à l'inverse aplatie, avec  $a \gg c$  (assimilable à un plan). En c) le cas d'une sphère, et pour laquelle le champ démagnétisant ne dépend pas de la direction d'aimantation.

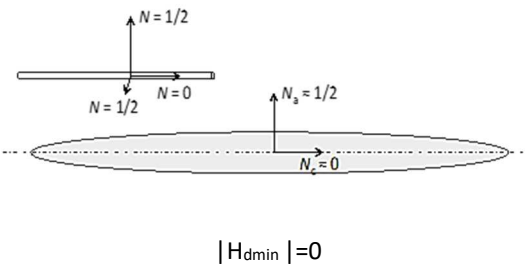
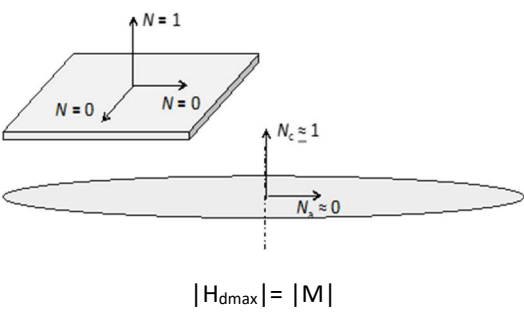
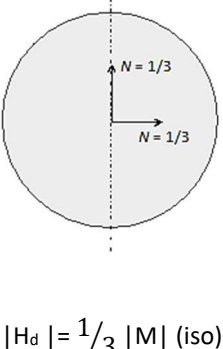
| a) Ellipsoïde allongée<br>(Assimilable à un fil infini)   | b) Ellipsoïde aplatie<br>(Assimilable à un plan infini)  | c) Sphère  |
|---|--|--|
| <p>Structures « Pseudo 1D »</p>  <p style="text-align: center;"><math> H_{dmin}  = 0</math></p> | <p>Structures « Pseudo 2D »</p>  <p style="text-align: center;"><math> H_{dmax}  =  M </math></p> |  <p style="text-align: center;"><math> H_d  = \frac{1}{3}  M  \text{ (iso)}</math></p> |

Tableau 4: Déclinaisons des facteurs démagnétisant selon les axes principaux de la géométrie considérée. Le trait discontinu représente l'axe de révolution de l'ellipsoïde. a) ellipsoïde allongée assimilable à un fil infini b) ellipsoïde aplatie, assimilable à un plan 2 dimensions, c) sphère

Le champ démagnétisant étant dépendant de la forme du matériau, nous pouvons introduire le facteur de forme  $\alpha$ , correspondant au rapport entre  $c$  (axe long) et  $a$  (axe transversal) tel que :

$$\alpha = \frac{c}{a} \quad (7)$$

L'évolution du facteur démagnétisant selon  $c$  (axe long) en fonction du facteur de forme est visible Figure 13.

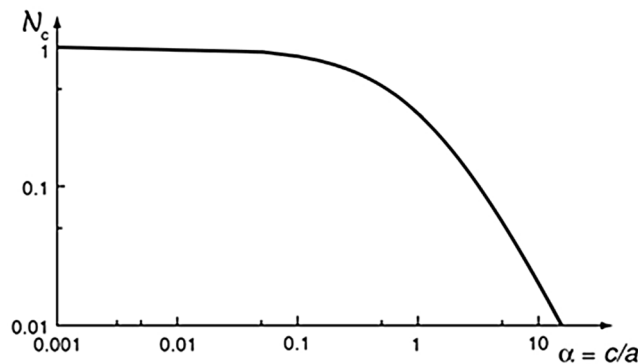


Figure 13: Facteur démagnétisant  $N_c$  de l'axe long ( $c$ ) en fonction du facteur de forme  $\alpha$  pour une ellipsoïde de révolution

D'après la relation (6), la forme de l'objet influence son champ magnétique interne. Il convient donc de distinguer la susceptibilité magnétique intrinsèque au matériau, définie par la relation  $M = \chi_0 H_{int}$

# Chapitre I : Magnétophorèse en microsystemes fluidiques

de la susceptibilité effective de l'objet, mesurée dans un magnétomètre et définie par la relation  $M = \chi_m H_a$ , ainsi, on a  $H_a = \frac{M}{\chi_m}$  et  $H_{int} = \frac{M}{\chi_0}$ .

D'après les relations (4) et (5), on peut écrire :

$$\frac{1}{\chi_0} = \frac{1}{\chi_m} - N \tag{8}$$

Où  $N$  correspond au facteur démagnétisant dans les trois directions. En prenant le cas d'un matériau ferromagnétique doux idéal avec  $\chi_0 \rightarrow \infty$  de forme sphérique ( $N = 1/3$ ), il en résulte  $\chi_m = 3$  et l'application d'un champ  $H' = \frac{1}{3} M_s$  est nécessaire pour atteindre le régime saturé. La différence dans le processus d'aimantation en fonction de  $H_a$  (champ appliqué) et  $H_{int}$  (champ interne) pour un objet sphérique est illustrée sur la Figure 14

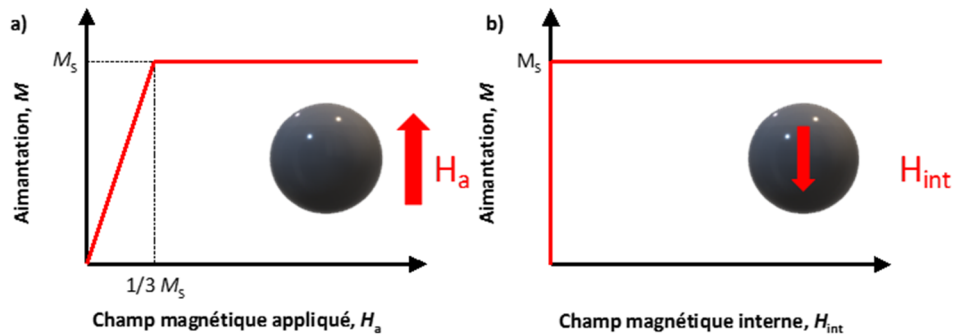


Figure 14: Courbes d'aimantation schématiques selon le champ de référence a) à l'extérieur de la sphère et b) à l'intérieur de la sphère

Un ferromagnétique aimanté présente donc une saturation interne quasi spontanée, ce comportement influence l'aimantation mesurée de l'objet. Un magnétomètre mesure la projection des moments magnétiques sur la direction du champ appliqué, en fonction de la valeur de  $H_a$ . La Figure 15 montre l'allure des courbes d'aimantation attendues pour une ellipse de révolution prolate pour laquelle on mesurerait l'aimantation selon les axes  $a$  ou  $c$ , révélant l'anisotropie magnétique induite. Dans le cas d'un objet sphérique, la courbe d'aimantation reste inchangée quelle que soit la direction dans laquelle est appliqué  $H_a$ .

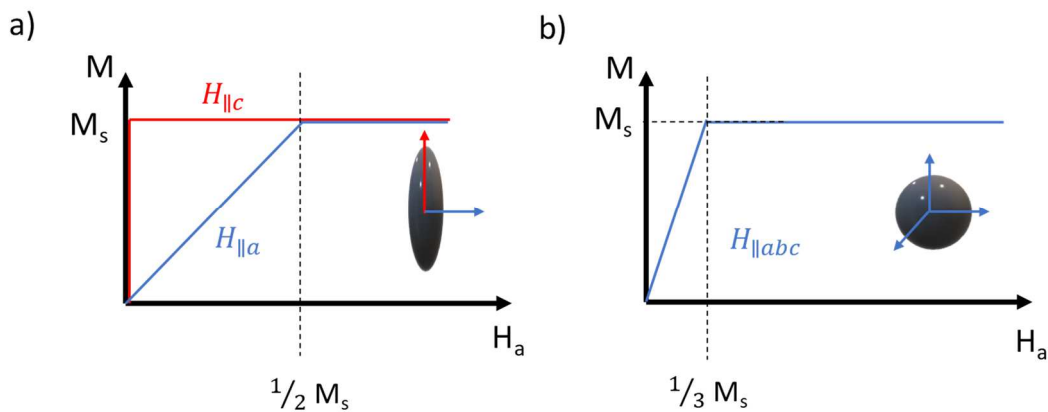


Figure 15: Courbes d'aimantation schématiques pour a) une ellipse prolata selon l'axe facile  $c$  (vertical) et axe difficile (horizontal) b) une sphère dans toutes les directions

La forme d'un échantillon influence donc largement sur sa réponse magnétique. Il est possible alors d'obtenir un matériau disposant d'une anisotropie de forme.

## Chapitre I : Magnétophorèse en microsystemes fluidiques

### 3. Mise en œuvre de la magnétophorèse en microsystemes

La magnétophorèse désigne la mise en mouvement d'objets dans un gradient de champ magnétique. Ce sont essentiellement des cibles aux propriétés superparamagnétiques qui sont manipulées à l'échelle des microsystemes. Leur susceptibilité très élevée leur permet d'être très réactives aux champs externes, facilitant leur manipulation.

En considérant une particule de volume  $V_p$  et d'aimantation  $M_p$ , soumises à un champ  $\vec{H}$ , la force magnétophorétique,  $\vec{F}_m$ , subie par celle-ci, peut s'exprimer comme :

$$\vec{F}_m = \mu_0 V_p (\vec{M}_p \cdot \vec{\nabla}) \vec{H} \quad (9)$$

L'aimantation de cette particule sphérique s'exprime :

$$\vec{M}_p = f(H) \vec{H} \quad (10)$$

Où  $f(H)$  est une fonction décrivant l'état d'aimantation de la particule. Pour de faibles valeurs de champ, l'aimantation  $M_p(H)$  varie linéairement. Dans ce cas,  $f(H) = \chi_m$ , avec  $\chi_m$  la susceptibilité magnétique mesurée. Aux forts champs elle est saturée,  $M = M_s$ .

Nous considérons ici le cas où l'objet aimanté est une sphère (facteur démagnétisant  $N = \frac{1}{3}$ ). L'aimantation peut donc se réécrire :

$$\vec{M}_p = \chi_m \vec{H} = \frac{\chi_0}{1+N\chi_0} \vec{H} \quad (11)$$

$$\vec{M}_p = \frac{3\chi_0}{3+\chi_0} \vec{H} \quad (12)$$

Ces particules seront immergées dans un fluide ayant une susceptibilité magnétique  $\chi_f$  et une perméabilité magnétique  $\mu_f$ . L'expression de la force magnétophorétique, comme décrite par Edward Furlani [34], devient alors :

$$\vec{F}_m = \mu_f V_p \frac{3(\chi_0 - \chi_f)}{(\chi_0 - \chi_f) + 3(1 + \chi_f)} (\vec{H} \cdot \vec{\nabla}) \vec{H} \quad (13)$$

Si le champ appliqué est suffisamment élevé pour mener l'objet à saturation, alors,  $\vec{M}_p = \vec{M}_s$ ,  $|\vec{M}| = M_s$  étant la valeur de la saturation. Ainsi, selon la valeur du champ appliqué, avec  $\mu_f \approx \mu_0$  ( $|\chi_f| \ll 1$ )  $\vec{F}_m$  peut s'écrire :

$$\vec{F}_m = \begin{cases} \frac{\mu_0 V_p 3(\chi_0 - \chi_f)}{(\chi_0 - \chi_f) + 3} (\vec{H} \cdot \vec{\nabla}) \vec{H}, & |\vec{H}| > \left( \frac{(\chi_0 - \chi_f) + 3}{3(\chi_0 - \chi_f)} \right) M_s, \text{ particule non saturée} \\ \mu_0 V_p M_s \vec{\nabla} H, & |\vec{H}| > \left( \frac{(\chi_0 - \chi_f) + 3}{3(\chi_0 - \chi_f)} \right) M_s, \text{ particule saturée} \end{cases} \quad (14)$$

Pour les micro/nano particules, cette expression change selon leurs susceptibilités magnétiques :

$$\chi_0 \ll 1, \vec{F}_m = \begin{cases} \mu_0 V_p (\chi_0 - \chi_f) (\vec{H} \cdot \vec{\nabla}) \vec{H}, & |\vec{H}| < \frac{M_s}{\chi_0 - \chi_f}, \text{ particule non saturée} \\ \mu_0 V_p (\vec{M}_s \cdot \vec{\nabla}) \vec{H}, & |\vec{H}| \geq \frac{M_s}{\chi_0 - \chi_f}, \text{ particule saturée} \end{cases} \quad (15)$$

## Chapitre I : Magnétophorèse en microsystemes fluidiques

$$\chi_0 \gg 1, \vec{F}_m = \begin{cases} 3\mu_0 V_p (\chi_0 - \chi_f) (\vec{H} \cdot \vec{\nabla}) \vec{H}, & |\vec{H}| < \frac{M_s}{3}, \text{ particule non-saturée} \\ \mu_0 V_p (\vec{M}_s \cdot \vec{\nabla}) \vec{H}, & |\vec{H}| \geq \frac{M_s}{3}, \text{ particule saturée} \end{cases} \quad (16)$$

L'équation (14) montre que la direction de la force subie par l'objet est dépendante du contraste magnétique (rapport des susceptibilités du fluide et de l'objet). Si  $\chi_0 > \chi_f$ , la particule est attirée vers la source de gradients de champ, on parle alors de magnétophorèse positive [28]. Si  $\chi_0 < \chi_f$ , la particule en est, cette fois-ci, repoussée, on parle alors de magnétophorèse négative [35], [36].

Ainsi, la force magnétophorétique subie par une particule dans un microsysteme fluidique s'exprime différemment selon qu'elle ait atteint son aimantation à saturation ou non, c'est-à-dire selon l'intensité du champ magnétique auquel elle est exposée. Le Tableau 5 contient les différentes expressions de la force magnétophorétique.

Tableau 5 : Expression de force magnétophorétique selon l'amplitude du champ appliqué  $\vec{H}$  et du contraste de susceptibilité magnétique  $\Delta\chi$  ( $\Delta\chi = \chi_0 - \chi_f$ ).

| Particules non-saturées   |   | Particules saturées  |
|---|---|--|
| $\chi_0 \ll 1$  | $\chi_0 \gg 1$  | $\vec{F}_m = \mu_0 V_p (\vec{M}_s \cdot \vec{\nabla}) \vec{H}$ |
| $\vec{F}_m = \mu_0 V_p \Delta\chi (\vec{H} \cdot \vec{\nabla}) \vec{H}$ | $\vec{F}_m = 3\mu_0 V_p (\vec{H} \cdot \vec{\nabla}) \vec{H}$ |  |

La force magnétophorétique dépend de la taille de l'objet à manipuler, de ses propriétés magnétiques, de sa forme, de même que du champ, du gradient de champ appliqué et du contraste de susceptibilité magnétique.

### 4. Bilan des forces dans un microsysteme

L'objet de cette thèse est l'étude et la manipulation de cibles immergées dans un fluide. Une fois injectée dans un canal microfluidique, la particule sphérique est soumise à différentes forces [37], les principales sont représentées Figure 16 :

- La force magnétophorétique  $\vec{F}_{mag}$ , présentée auparavant.
- La force de traînée visqueuse  $\vec{F}_d$ , (viscous drag) qui s'oppose au mouvement de la particule.
- La gravité  $\vec{F}_g$  et la flottabilité  $\vec{F}_b$  (buoyancy).

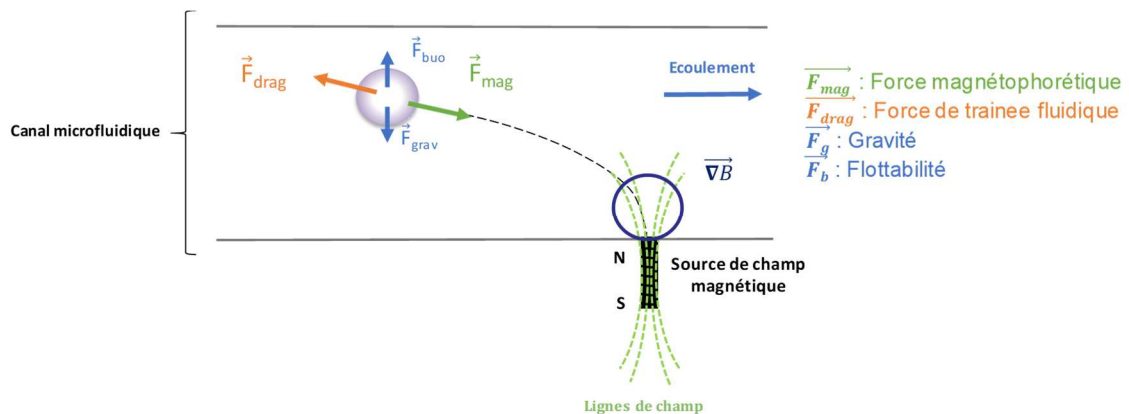


Figure 16 : principales forces auxquelles un objet est soumis dans un fluide sous champ magnétique

## Chapitre I : Magnétophorèse en microsystemes fluidiques

### a) Force de traînée

Dans le cas de flux laminaires, la force de traînée  $\vec{F}_d$  est exprimée d'après la loi de Stokes [38],

$$\vec{F}_d = 6\pi\eta R_p(\vec{v}_f - \vec{v}_p)f_D \quad (17)$$

Où  $R_p$  est le rayon de la particule,  $\vec{v}_p$  sa vitesse,  $\eta$  la viscosité et  $\vec{v}_f$  la vitesse du fluide.  $f_D$  est le coefficient de traînée qui prend en compte l'influence des murs du microcanal aux alentours de la particule,  $z$  étant la distance entre celle-ci et le mur [39].

$$f_D = \left[ 1 - \frac{9}{16} \left( \frac{R_p}{R_p + z} \right) + \frac{1}{8} \left( \frac{R_p}{R_p + z} \right)^3 - \frac{45}{256} \left( \frac{R_p}{R_p + z} \right)^4 - \frac{1}{16} \left( \frac{R_p}{R_p + z} \right)^5 \right]^{-1} \quad (18)$$

Ce coefficient varie entre 1, lorsque la particule est éloignée du mur, jusqu'à 3 lorsque celle-ci entre en contact avec le mur ( $z = 0$ ). La force de traînée est la principale force concurrente de la force magnétophorétique.

### b) Gravité et flottabilité

La gravité et la force de flottabilité s'expriment de la sorte :

$$\vec{F}_g + \vec{F}_b = -V_p(\rho_p - \rho_f)\vec{g} \quad (19)$$

Avec  $\rho_p$  et  $\rho_f$ , les densités respectives de la particule et de la solution et  $\vec{g}$  l'accélération due à la gravité. Aux échelles de travail de la microfluidique, ces forces peuvent être négligées, celles-ci étant largement plus faibles que la force magnétique.

### c) Description des trajectoires des particules

Les forces mentionnées ci-dessus déterminent les mouvements de la particule dans le fluide, deux modèles permettent cependant de décrire ces déplacements selon que les mouvements Brownien sont négligés ou non. Ces derniers correspondent aux mouvements aléatoires décrits par des suspensions de particules dans un fluide sous l'effet de l'agitation thermique. Les mouvements browniens sont négligés lorsque les particules ont un diamètre supérieur à quelques nanomètres. Il est considéré que la limite apparaît via un critère estimant le diamètre  $D_p$  de la particule en dessous duquel le mouvement brownien doit être pris en compte [40] :

$$|\vec{F}| \cdot D_p \leq k_B \cdot T \quad (20)$$

$|\vec{F}|$  est l'amplitude totale des forces s'exerçant sur la particule.

Dans le cas où la particule étudiée dépasse  $D_p$ , les déplacements de cette dernière peuvent être décrits par la physique Newtonienne classique. Les objets ciblés en microfluidique sont généralement de taille supérieure à  $D_p$ , la seconde loi de Newton est donc utilisée afin de décrire leur mouvement :

$$m_p \frac{d\vec{v}_p}{dt} = \sum \text{forces} = \vec{F}_m + \vec{F}_d + \vec{F}_g + \vec{F}_b + \dots \quad (21)$$

Où  $m_p$  désigne la masse de la particule. En développant, avec les expressions des forces en présence, l'équation (20) devient :

$$m_p \frac{d\vec{v}_p}{dt} = \mu_0(\vec{m} \cdot \vec{\nabla})\vec{H} + 6\pi\eta R_p(\vec{v}_f - \vec{v}_p)f_D - V_p(\rho_p - \rho_f)\vec{g} \quad (22)$$



## Chapitre I : Magnétophorèse en microsystemes fluidiques

Dans le cas de particules de dimensions de l'ordre du micromètre, le premier terme  $m_p \frac{d\vec{v}_p}{dt}$  peut être négligé étant donné les masses très faibles des particules [41]. À partir de là, en considérant que les particules cibles ne sont pas saturées, ce qui est généralement le cas dans la littérature, l'équilibre des forces s'écrit :

$$\mu_0 V_p \Delta \chi (\vec{H} \cdot \vec{\nabla}) \vec{H} = 6\pi R_p (\vec{v}_f - \vec{v}_p) f_D \quad (23)$$

Les ordres de grandeur des différentes forces en présence selon la taille des particules étudiées sont visibles Figure 17. Nous y estimons les forces magnétiques, fluidiques et la gravité pour des particules (1 wt % de nano-inclusions de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  dans polystyrène,  $\rho = 1100 \text{ kg/m}^3$ ) dont le rayon varie entre 1 et 100  $\mu\text{m}$ . Ces particules circulent dans de l'eau ( $\rho_f = 1000 \text{ kg/m}^3$ ,  $\eta = 1 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ ) et sont soumises à un gradient de champ  $\nabla B = 10^3 \text{ T}\cdot\text{m}^{-1}$ . Les forces magnétophorétiques sont plus élevées que les forces de traînée fluidique pour des particules dont la taille dépasse une valeur critique (3,5  $\mu\text{m}$  pour les particules considérées).

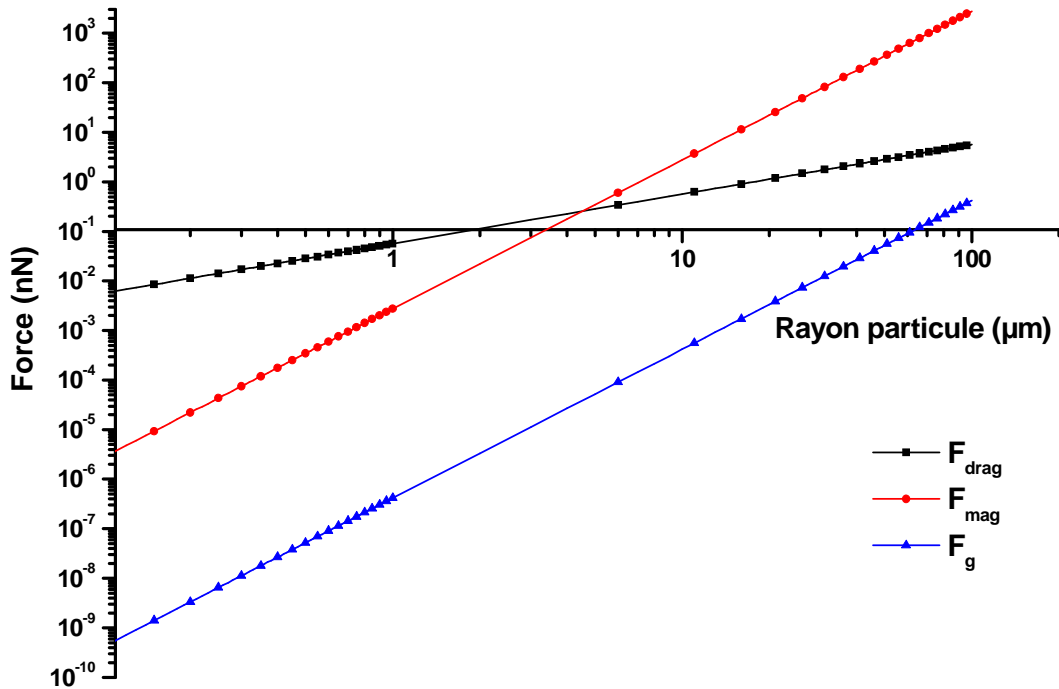


Figure 17 : Ordre de grandeur des différentes forces auxquelles sont soumises des particules dont le rayon varie entre 1 et 100  $\mu\text{m}$ . Les calculs sont réalisés pour des particules composites (inclusions de nanoparticules de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , 1 wt% dans polystyrène) de densité  $\rho = 1100 \text{ kg/m}^3$  en suspension dans de l'eau ( $\rho_f = 1000 \text{ kg/m}^3$ ,  $\eta = 1 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ ). Nous considérons qu'elles circulent à une vitesse  $v_p = 3,5 \text{ mm/s}$  (correspondant à un débit de 1 mL/h). Elles sont soumises à un gradient de champ  $\nabla B = 10^3 \text{ T}\cdot\text{m}^{-1}$ . Elles sont à leur aimantation à saturation  $M_s = 660 \text{ A/m}$ .

### III. Procédés d'intégration d'éléments magnétiques en microsystemes

La mise en œuvre de la magnétophorèse en microsystemes nécessite l'intégration de matériaux ferromagnétiques comme sources de gradients de champs. Différentes approches existent pour intégrer de tels matériaux à l'échelle du micromètre. Nous allons nous attarder ici sur les diverses méthodes reportées dans la littérature pour les fabriquer et les intégrer dans des microsystemes aux fonctions magnétiques.

#### 1. Différentes approches

##### a) Aimants permanents

Les matériaux ferromagnétiques durs tels que certains alliages intermétalliques (FePt, NdFeB, SmCo,...) peuvent rayonner un champ magnétique de l'ordre d'une fraction de Tesla, à rémanence [42]. Ils sont généralement fabriqués selon une approche par poudre, dont les particules ont une distribution en taille de l'ordre du micromètre à la centaine de micromètres. Celle-ci sera par la suite frittée (« sintered » magnet) ou mélangée à de la résine (« bonded » magnet) pour consolider l'aimant. Le frittage de poudres est difficile à mettre en place expérimentalement pour des micro-aimants. Plusieurs travaux ont été reportés montrant la fabrication de micro-aimants consolidés dans une résine [43], [44].

Le profil du gradient de champ que produit un micro-aimant dans son environnement dépend fortement de sa forme [45]. Dans le domaine des MEMS, des couches massives de matériaux magnétique sont généralement déposées par PVD (Physical Vapor Deposition). Un film mince, uniformément aimanté selon son épaisseur, rayonne un champ magnétique uniquement sur ses bords. Il faut donc microstructurer ce film, soit par la topographie de la surface, soit par la direction d'aimantation dans le film. Cette dernière méthode a été mise en œuvre, sous le nom de Thermo Magnetic Patterning (TMP), en retournant périodiquement l'aimantation d'un film de NdFeB, initialement uniformément aimanté. Ce type de profil magnétique peut être obtenu en fabriquant une couche uniforme du même matériau magnétique, mais dont l'aimantation est retournée périodiquement, c'est le cas dans les travaux de Zanini *et al.* (Figure 18) qui utilise la méthode de TMP [46].

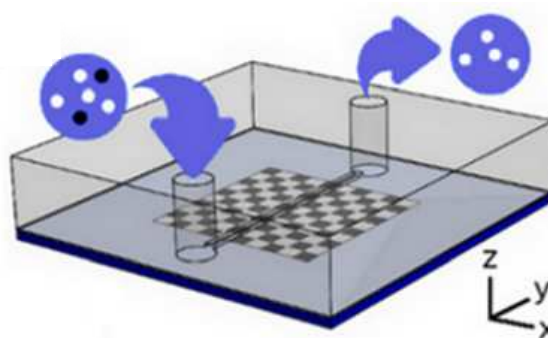


Figure 18: Zanini *et al.* [46] Films minces de NdFeB structurés en damiers par Thermo Magnetic Patterning créant une alternance de gradients de champ aux interfaces. Ce système permet le tri de différents types cellulaires par marquage immunologique.

L'intégration dans le microcanaux d'aimants permanents microstructurés permet le rayonnement de gradients de champs très élevés (jusqu'à  $10^6$  T/m) à l'échelle micrométrique sans besoin d'alimentation extérieure. Ils présentent ainsi un encombrement très limité. Cependant, ces micros

## Chapitre I : Magnétophorèse en microsystemes fluidiques

aimants sont difficiles à intégrer en microsysteme du fait des nombreuses, complexes et coûteuses étapes de fabrication. De plus, les aimants étant intégrés dans le canal, il n'est pas possible de moduler la force magnétique (pas de fonction on/off).

### b) Concentrateurs de champ

Les concentrateurs de champs sont réalisés à partir de matériaux ferromagnétiques doux, dont l'aimantation rémanente est souvent négligeable. Ainsi lorsqu'ils sont soumis à un champ magnétique, ils s'aimantent et déforment les lignes de champ environnantes comme illustré Figure 19, générant ainsi des gradients de champ magnétique localisés. C'est l'aimantation à saturation,  $M_s$ , très peu sensible à l'ordre chimique, la microstructure et le degré de cristallinité du matériau, qui caractérise l'aptitude d'un matériau à concentrer les lignes de champ magnétique.

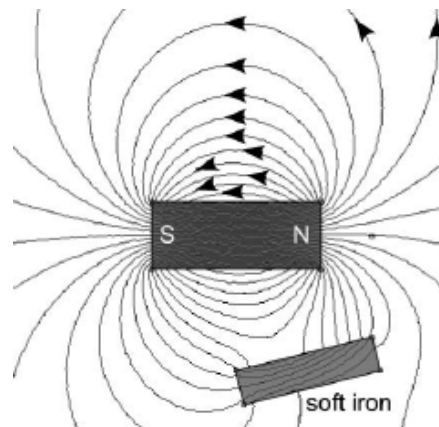


Figure 19: D'après Pamme *et al.* [45] Un ferromagnétique doux exposé à un champ magnétique déforme les lignes de champ environnantes.

Ils sont généralement composés de fer, nickel ou Permalloy ( $\text{Ni}_{80}\text{Fe}_{20}$ ). Cette approche permet d'imaginer de nombreuses mises en œuvre. Des géométries en dents-de-scie en permalloy ( $\text{NiFe}$ ) ont été développées par Esmailsabzali *et al.* [18] (Figure 20.a). Elles ont permis d'isoler et séparer d'un échantillon les cellules cancéreuses issues de tumeurs de la prostate. Également Yu *et al.* [47] ont réalisé des microsystemes intégrant des microstructures en nickel électrodéposées, de forme carrée de  $50\ \mu\text{m}$  de côté intégrées dans le canal microfluidique, pour piéger des cellules (Figure 20.b). Des stries inclinées de concentrateurs de champ coplanaires au canal [48] peuvent être utilisées pour dévier les cibles d'intérêt en solution vers différentes sorties, permettant une séparation de différentes populations de billes magnétiques comme présenté Figure 20.c. Ce système est utilisé pour séparer des échantillons cellulaires marqués par des nanoparticules magnétiques.

## Chapitre I : Magnétophorèse en microsystèmes fluidiques

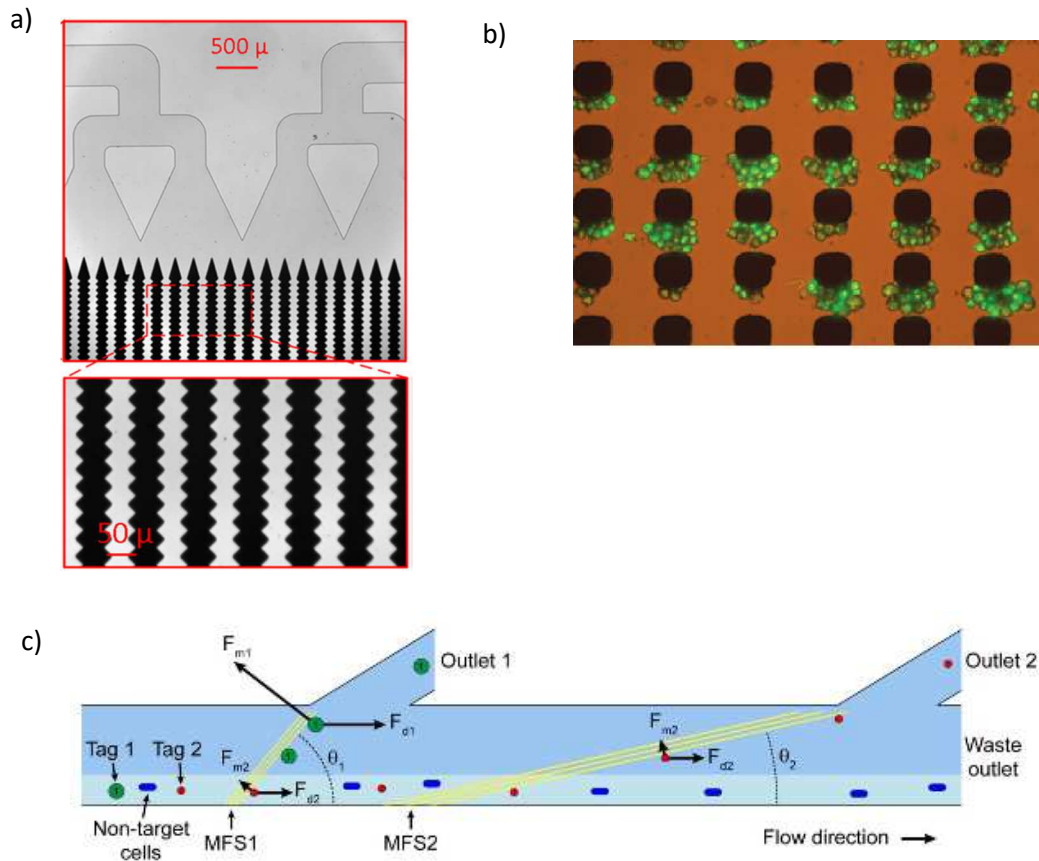


Figure 20: a) D'après Esmailsabzali *et al.* [18], microstructures en dents de scie de permalloy utilisées dans la détection et l'isolation de cellules de cancer de la prostate b) D'après Yu *et al.* [47], microstructures en nickel électrodéposées piégeant des cellules cancéreuses A549 c) D'après Adams *et al.* [48], concentrateurs de champs en strie en nickel pour la déviation de cellules marquées par des nanoparticules magnétiques

Cette approche permet aisément de créer des gradients de champ localisés et fait intervenir des procédés de fabrication plus simples que des microaimants permanents, tout en gardant des performances comparables. De plus, le gradient de champ généré dépend de l'intensité du champ appliqué, ce qui permet de moduler la force, voire annuler la force, en temps réel (fonction On/Off).

Ce type de matériaux est sensible à l'influence du champ démagnétisant, le facteur de forme des matériaux utilisés dans cette approche est donc critique et doit être pris en compte. La littérature regroupe beaucoup d'exemples utilisant des microstructures de nickel comme matériau doux, ce choix est dû à sa susceptibilité élevée et sa facilité de microfabrication. Comme indiqué précédemment, la forme des structures influence leur susceptibilité magnétique effective. Lorsque le facteur de forme est proche de 1, il est préférable de choisir un matériau disposant d'une aimantation à saturation  $M_s$  élevée.

La portabilité du système complet est limitée par le besoin d'une excitation externe. Ils gardent cependant un attrait important pour l'intégration de forces magnétiques en microfluidique, et c'est actuellement, l'approche la plus largement mise en œuvre.

## Chapitre I : Magnétophorèse en microsystemes fluidiques

### 2. Méthodes de microfabrication standard des matériaux magnétiques en microsystemes

La microfabrication de matériaux magnétiques pour des microsystemes s'appuie sur le procédé classique de la microélectronique. Pour des applications de magnétophorèse, des films épais (100 nm à 100  $\mu\text{m}$ ) sont préférables afin de générer des forces homogènes avec une portée adaptée à des dispositifs microfluidiques [42]. On peut distinguer deux approches de fabrications principales, la croissance de films magnétiques, et l'utilisation de poudres magnétiques.

#### a) Films magnétiques structurés

Très largement utilisée dans le cadre des microsystemes, la croissance de films sur des substrats, généralement de silicium, est obtenue par divers procédés qui permettent le contrôle de l'épaisseur, de la composition et de la structure des matériaux déposés. Les principales techniques de dépôt de films magnétiques sont la technique de pulvérisation cathodique et l'électrodépôt qui ont des vitesses de dépôt jusqu'à quelques dizaines de  $\mu\text{m}$  par heure. La méthode de pulvérisation se déroule comme suit : création d'un plasma (généralement d'argon), bombardement ionique de la cible métallique, formation d'une vapeur d'atomes et dépôt métallique sur un substrat

La seconde est un dépôt par réaction électrolytique, c'est-à-dire qu'un courant électrique continu est appliqué à un solvant contenant du métal sous forme ionique, menant à sa solidification sur l'électrode. Cette technique est largement utilisée pour la préparation de films pour des microsystemes et s'est montrée adaptée pour la fabrication de films métalliques magnétiques. Pour générer des gradients de champs importants dans des microsystemes, il est nécessaire de structurer ces films magnétiques. Il est possible d'opérer cette microstructuration pendant l'étape de dépôt du film (dépôt à travers masque, sur un substrat structuré), ou après la fabrication de ces derniers (DRIE, gravure humide, structuration thermomagnétique).

Le procédé LIGA (**L**ithographie, **G**alvanoformung, **A**bformung) est la méthode la plus couramment utilisée pour structurer des films épais pendant l'étape de dépôt. Cette méthode repose sur la structuration d'une résine photosensible par rayonnements UV (UV-LIGA), voir rayons X (X LIGA), puis du dépôt par électrodéposition du film d'intérêt [49]. La version UV de la LIGA a été utilisée dans les travaux présentés peu avant, de Yu *et al.* (Figure 21.a), concernant la fabrication de piliers en nickel [47]. Plus rare, la LIGA X a été utilisée pour réaliser des structures en NdFeB dédiées à des fonctions d'actuation en microsysteme (Figure 21.b). Les films peuvent également être structurés grâce à un dépôt sur un substrat à surface non-plane, on parle alors de microstructuration topographique. Cette approche a été utilisée lors de l'électrodéposition de films de CoMnNiP sur un substrat dont la discontinuité est assurée par un moule de résine photosensible [50]. Il a été possible d'obtenir des structures d'épaisseur 20  $\mu\text{m}$  et de dimensions 30x30  $\mu\text{m}$  (Figure 21.c). Walther *et al.* [51] ont préalablement gravé des tranchées (6 $\mu\text{m}$  de profondeur) dans un substrat de silicium par DRIE (Deep Reactive Ion Etching). Une couche de NdFeB (8  $\mu\text{m}$ ) a ensuite été déposée par pulvérisation à triode, provoquant ainsi la structuration du matériau magnétique selon les tranchées creusées dans le substrat (Figure 21.d).

## Chapitre I : Magnétophorèse en microsystemes fluidiques

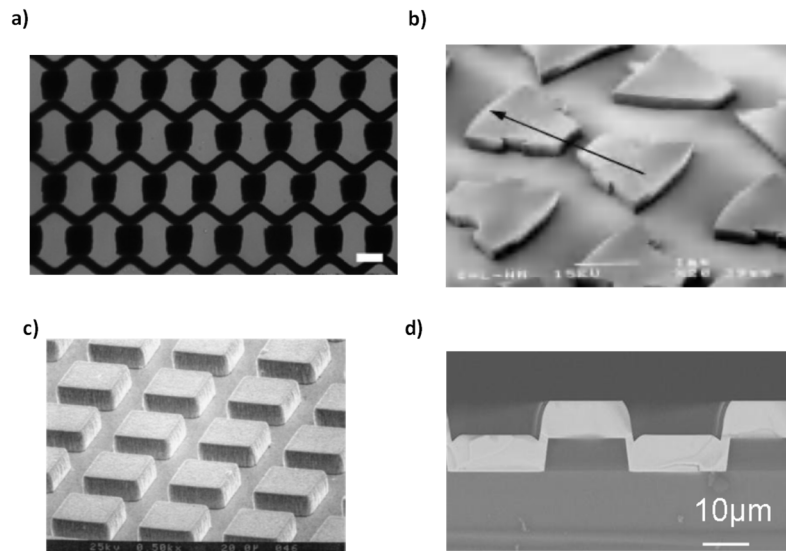


Figure 21 : a) d'après Yu *et al.* [47] plots de nickel préparés par procédé LIGA UV, la barre d'échelle correspond à 100  $\mu\text{m}$  b) micro-aimants en  $\text{Nd}_2\text{Fe}_{14}\text{B}$  fabriqués par LIGA X [49]. c) Images MEB des réseaux de microaimants en  $\text{CoNiMnP}$  fabriqués par structuration topographique [50]. d) Walther *et al.* [51]  $\text{NdFeB}$  déposé par pulvérisation triode sur un substrat texturé par DRIE et.

Il est également possible de structurer les films déposés après leur fabrication. Une méthode pour obtenir de hauts gradients de champs magnétiques peut consister en une alternance directions d'aimantations. C'est l'approche explorée par la structuration thermomagnétique ou Thermo Magnetic Patterning [52] (montrée à la partie précédente) en complément de la pulvérisation cathodique triode pour faire croître un film de  $\text{NdFeB}$  d'une épaisseur de 4  $\mu\text{m}$ . Ici, c'est la dépendance du champ coercitif avec la température pour retourner l'aimantation du film déposé qui est mise à profit pour structurer le film. En chauffant localement le film, à travers un masque, avec un laser UV, on réduit le champ coercitif dans les zones chaudes par rapport aux zones froides. Si le film, initialement aimanté dans une direction est alors exposé à un champ opposé à son aimantation, il est possible de retourner l'aimantation uniquement dans les zones chauffées par le laser, et sur une profondeur de l'ordre de 1,2  $\mu\text{m}$ . Dans l'article présentant cette technique, un film de  $\text{NdFeB}$  est ainsi magnétiquement structuré en damier (Figure 22). De forts champ et gradients de champ apparaissent à la frontière de deux domaines voisins.

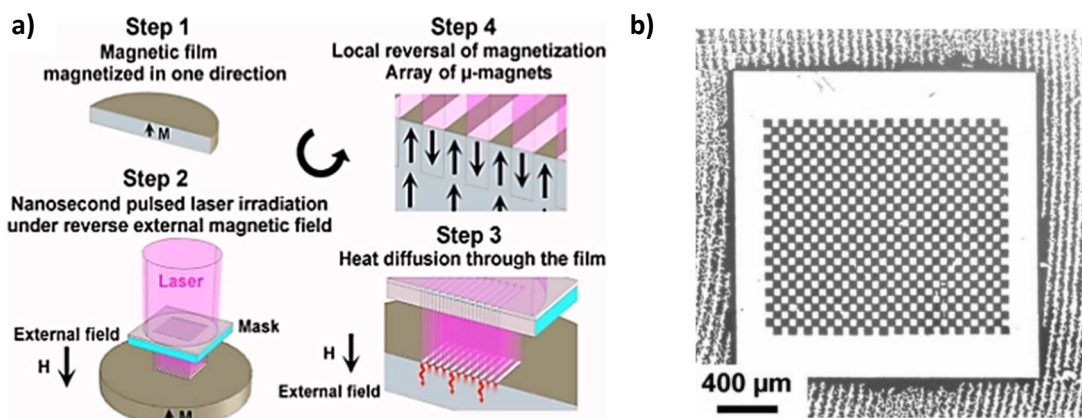


Figure 22 : Dumas-Bouchiat *et al.* a) Schéma de principe du procédé TMP. Le film est irradié par un laser UV à travers un masque en damier pendant qu'un champ magnétique s'opposant à l'aimantation du film est imposé. La baisse de coercivité due à l'augmentation de température là où le film est irradié va forcer une aimantation le long du champ externe  $H$ . b) Image magnéto-optique du film final en damier.

## Chapitre I : Magnétophorèse en microsystemes fluidiques

De manière générale, l'électrodéposition et ses dérivés permettent des dépôts à température ambiante, avantageux pour des matériaux dont la structure doit être maîtrisée. D'autre part, la méthode de pulvérisation triode permet le dépôt rapide de grandes quantités de matériaux et d'obtenir des films épais de matériaux de haute qualité. Dans chaque cas il est possible de déposer des films magnétiques doux (il n'est pas facile de déposer des matériaux durs par cette méthode).

### b) Approche par poudres

L'utilisation de poudres magnétiques s'apparente à la fabrication des aimants massifs, consolidés dans une résine (bonded magnets). Utiliser des poudres disponibles commercialement permet de s'affranchir des traitements thermiques souvent nécessaires pour la formation des phases à haute anisotropie magnétocristalline. Deux principales méthodes existent pour l'utilisation de poudres.

Dans un premier temps, il est possible d'utiliser la technique dite de "Dry Packing" de poudres [53]. Il s'agit alors d'utiliser des poudres d'intérêt (dans ce cas des poudres de NdFeB) incorporées dans des substrats préalablement gravés. L'excédent de poudres est retiré par raclage, puis un polymère (polyimide, colle ou parylène) peut être coulé et structuré par tournette au-dessus des agglomérats de NdFeB de manière à les fixer (Figure 23.a). Cette méthode a permis l'obtention de réseaux de microstructures de NdFeB d'épaisseur 350  $\mu\text{m}$  [43].

Une autre méthode est d'incorporer directement les poudres magnétiques à des polymères sous forme liquide et de structurer ces composites. Cette utilisation des poudres a été explorée par Wang *et al.* qui ont incorporé des poudres de NdFeB dans une résine époxy à une concentration de 60 wt% [54]. Ils ont par ce biais obtenu des structures de dimensions 200x200x70  $\mu\text{m}^3$  (Figure 23.b).

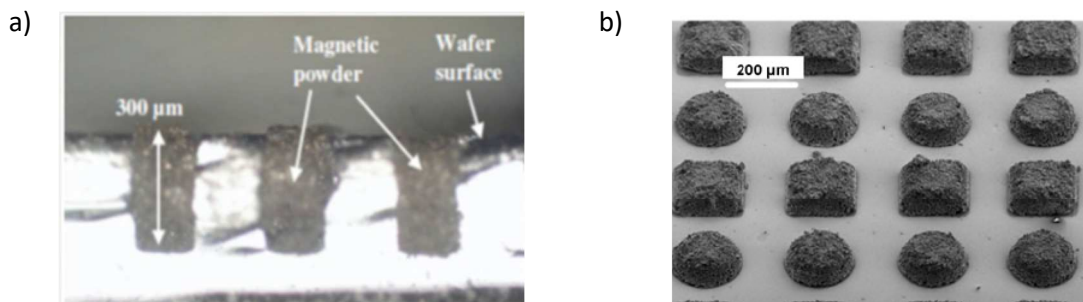


Figure 23 : a) D'après Wang *et al.* [53] vue en coupe de poudres de NdFeB encapsulées dans un substrat de silicium pré gravé, chapeauté par une couche de polyimide coulé par tournette b) Image MEB de réseau de microstructures magnétiques obtenues à partir de composites de NdFeB/Epoxy.

Cette approche permet de réaliser aisément des microstructures magnétiques aux propriétés proches des matériaux classiques en facilitant les procédés de fabrication. Ce gain d'un point de vue fabrication s'accompagne de propriétés proches des matériaux sous leur forme massive. Cette approche est cependant tributaire de la taille des poudres, ce qui en limite la résolution et génère des motifs hétérogènes.

## Chapitre I : Magnétophorèse en microsystemes fluidiques

### 3. Mise en œuvre de fonctions magnétiques pour des applications biomédicales

La magnétophorèse est implémentée en microsystemes fluidiques pour manipuler, trier et piéger des micros et nano-objets. Parmi les cibles manipulables par magnétophorèse, on peut dénombrer des micro ou nano particules ([27], [55], [56]) des cellules marquées magnétiquement [57] ou des cellules intrinsèquement paramagnétiques[5]. La manipulation de ces micro-objets par des forces magnétiques en microcanal met en jeu le plus souvent l'un des deux scénarios suivants :

- La séparation en flux de la population cible
- Le piégeage puis la caractérisation de la population cible

La littérature présente de nombreuses applications mettant en œuvre les approches pré citées. Nous présenterons dans cette partie des microsystemes dédiés à la manipulation de microbilles magnétiques ou de cellules pour des applications biomédicales.

#### a) Les microbilles magnétiques

De nombreuses applications biomédicales sont basées sur la manipulation de microbilles aux propriétés superparamagnétiques. Elles se présentent selon différentes tailles :

- Des nanoparticules (10 - 100 nm),
- Billes sub-micrométriques (0,1 - 1  $\mu\text{m}$ ),
- Billes micrométriques (1 - 50  $\mu\text{m}$ ),

Les nanoparticules sont généralement constituées d'oxydes de fer magnétite  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  et maghémite  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  [58], même s'il est possible de trouver des particules à base de nickel, de cobalt ou d'alliages de type Permalloy et fer-platine. Ces matériaux sont synthétisés sous forme de nanoparticules de diamètre inférieur à la centaine de nm, ce qui leur confère des propriétés superparamagnétiques. Ces particules possèdent ainsi une grande aimantation lorsqu'elles sont soumises à un champ magnétique. Elles ne présentent pas de rémanence et ainsi lorsque le champ extérieur est coupé, il n'y a plus d'interaction entre les particules, ce qui évite leur agglomération hors champ magnétique. De plus, seul le sens d'aimantation de la particule est modifié, créant ainsi une force magnétique uniaxiale.

Ces nanoparticules sont souvent recouvertes d'une couche protectrice, afin d'éviter leur oxydation et leur corrosion et de réduire la toxicité de certaines à base de cobalt ou nickel par exemple. On parle alors de particules magnétiques « cœur-coquille », cœur magnétique et coquille protectrice l'isolant de l'environnement. Lorsque la coquille est conséquente, il est possible d'obtenir des billes sub-micrométriques. Une autre approche pour obtenir des billes de diamètres plus élevés tout en profitant des avantages du superparamagnétisme consiste en l'inclusion d'une dispersion de nanoparticules magnétiques dans une matrice de polystyrène ou de silice de manière à former un composite aux propriétés magnétiques homogènes. Ces deux structures de billes sont schématisées Figure 24.



## Chapitre I : Magnétophorèse en microsystemes fluidiques

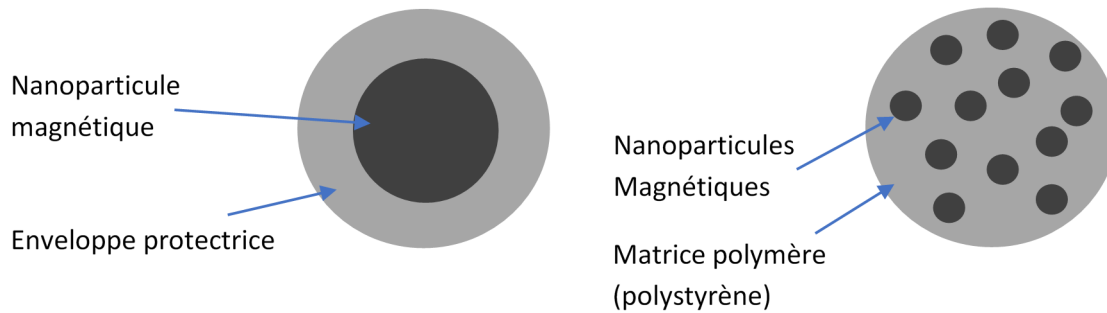


Figure 24: architectures en nano inclusions et cœur-coquilles pour les billes magnétiques utilisées en microfluidique

Les microbilles ou nanoparticules magnétiques peuvent être fonctionnalisées pour permettre la détection de biomolécules telles que des protéines, de l'acide nucléique dans le cadre d'applications biomédicales. Du fait de leur petite taille, le ratio surface/volume est important, ce qui permet d'optimiser le marquage et donc la détection.

La fonctionnalisation peut conduire à l'adsorption de protéines sur la surface des microbilles, à leur liaison avec les billes via le greffage de groupes spécifiques à la surface des billes (hydroxyle (-OH), carboxyle (-COOH), amines (-NH<sub>2</sub>)), ou encore à une reconnaissance spécifique de type streptavidine-biotine ou antigène-anticorps [59].

Ce type de marquage immunomagnétique a permis à Lou *et al.* [60] de réaliser un microsysteme qui permet, par le biais de microconcentrateurs de champs magnétiques, de sélectionner et trier des molécules d'acide nucléique (Figure 25.a). Le dispositif se présente avec trois entrées et trois sorties. Les entrées extérieures servent à injecter dans le canal l'échantillon composé des acides nucléiques ciblés avec des nanoparticules magnétiques et d'autres non marqués. L'entrée centrale permet d'injecter une solution saline. Les flux étant laminaires à ces dimensions, ces trois solutions ne se mélangent pas dans le canal. Le fond du canal est équipé de stries dirigées vers la sortie centrale. Lorsqu'un aimant massif est placé en dessous du dispositif, les fils de nickel orientés créent un gradient de champ élevé et dévient les particules magnétiques dans la partie centrale du canal et donc la sortie centrale. Ainsi, les particules liées à des acides nucléiques ciblés sortent par la sortie centrale alors que les acides seuls ne subissent pas de changement de trajectoire et ressortent dans les sorties extérieures.

Concernant les analyses de type antigène/anticorps, Yu *et al.* [19] ont réalisé un dispositif qui intègre un réseau de plots en nickel capable de piéger les microbilles magnétiques marqués avec différents anticorps dans 8 canaux parallèles (Figure 25.b). Ce dispositif permet de détecter en parallèle 8 différents biomarqueurs du cancer.

## Chapitre I : Magnétophorèse en microsystemes fluidiques

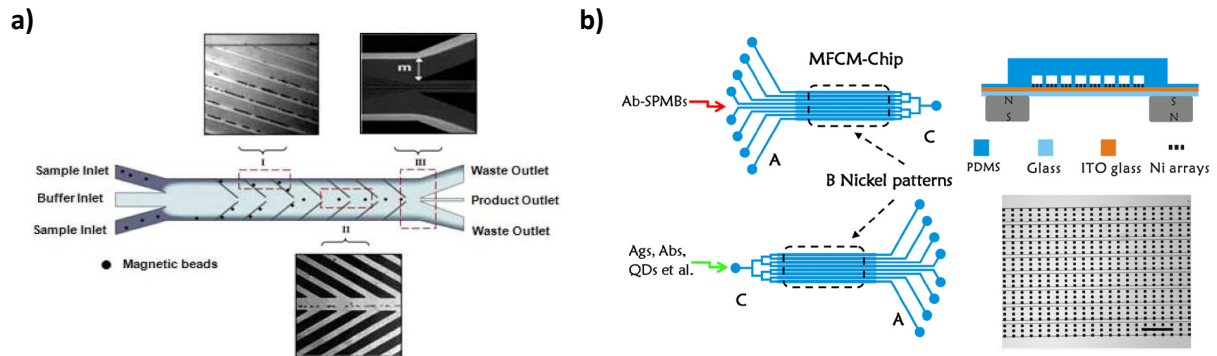


Figure 25: a) D'après Lou *et al.* [60] séparation d'acides nucléiques par marquage de microbilles avec des protéines. Les aptamères non reconnus par les billes empruntent les sorties périphériques alors que celles attachées aux billes sont concentrées au milieu du canal. b) Yu *et al.* [19] Système comportant 8 entrées/sorties distinctes dans lesquelles sont injectées des billes magnétiques marquées avec des anticorps. Ces billes seront piégées par la microstructure de nickel. Différents biomarqueurs seront ensuite injectés et reconnus dans chacun des canaux.

### b) Cellules marquées

La plupart des cellules ne présentent pas de propriétés magnétiques, il est nécessaire de les marquer pour les manipuler par magnétophorèse.

Différentes méthodes existent pour réaliser le marquage des cellules cibles n'ayant pas de propriétés magnétiques intrinsèques, avec nanoparticules magnétiques [61]. La première stratégie consiste à greffer à la surface de la nanoparticule des molécules ayant la capacité de se lier aux cellules ciblées, via une reconnaissance immunomagnétique. En effet les cellules expriment à leur surface quantité de protéines et de récepteurs qui lui sont propres, on parle de phénotype cellulaire. De nos jours il est aisé de produire des anticorps en mesure de se fixer spécifiquement à ces récepteurs. Des anticorps conjugués aux particules magnétiques sont ajoutés au milieu cellulaire et vont se lier aux cellules cibles. Une autre stratégie consiste à internaliser des nanoparticules magnétiques dans le cytoplasme. Cette internalisation peut se faire par endocytose : il s'agit d'une forme de transport actif durant lequel la cellule incorpore des objets provenant du milieu extérieur. Aussi certaines cellules sont capables d'ingérer d'elles-mêmes des particules ou molécules de leur milieu, on parle alors de phagocytose [62]. On peut alors leur faire absorber les nanoparticules magnétiques qui en feront des cibles pour la magnétophorèse.

De nombreux travaux publiés démontrent l'utilisation de marquages immunologiques pour la manipulation de cellules par magnétophorèse. Ainsi Mohamadi *et al.* [63] ont utilisé une matrice de milli-aimants permanents placés au-dessus d'un large canal comportant quatre zones diverses (Figure 26.a). Chacune d'entre elles est composée d'une multitude structures magnétiques douces permettant de piéger des cellules tumorales circulantes. De plus, chacune de ces zones est conçue de manière que la vitesse fluïdique (et donc la force de traînée  $F_{drag}$ ) diminue à chaque étage. La matrice milli-aimants peut être enlevée de manière à supprimer la force magnétique et libérer les CTC piégées. Leur dispositif permet de récupérer la totalité des CTCs cibles injectées dans le canal.

Un autre exemple de microsysteme dédié à capturer des objets biologiques magnétiquement marqués via la mise en œuvre de microconcentrateurs de flux magnétique est celui présenté par Malic *et al.* [64]. Ils ont créé un dispositif capable de capturer et trier des bactéries de *Listeria monocytogenes*, pathogènes d'origine alimentaire. Leur dispositif se présente avec des micro-piliers de polymères ayant un aspect de forme important (3 :1) de 20  $\mu\text{m}$  de diamètre et 67  $\mu\text{m}$  de hauteur. Ces derniers sont

## Chapitre I : Magnétophorèse en microsystemes fluidiques

recouverts de nickel, devenant ainsi des concentrateurs de champs magnétiques, et sont présentés Figure 26.b. Ces dispositifs sont conçus de manière à ce que le champ magnétique soit appliqué perpendiculairement au flux, facilitant ainsi le relargage des bactéries. Ainsi, lors de tests préliminaires, ils ont réussi à récupérer 91% des particules magnétiques injectées au préalable dans le canal. Avec des bactéries marquées, le taux de récupération est de 30%. Ces performances couplées à la fabrication peu coûteuse de ces dispositifs permettent d'imaginer des applications dépassant le domaine agroalimentaire, le diagnostic médical en fait partie.

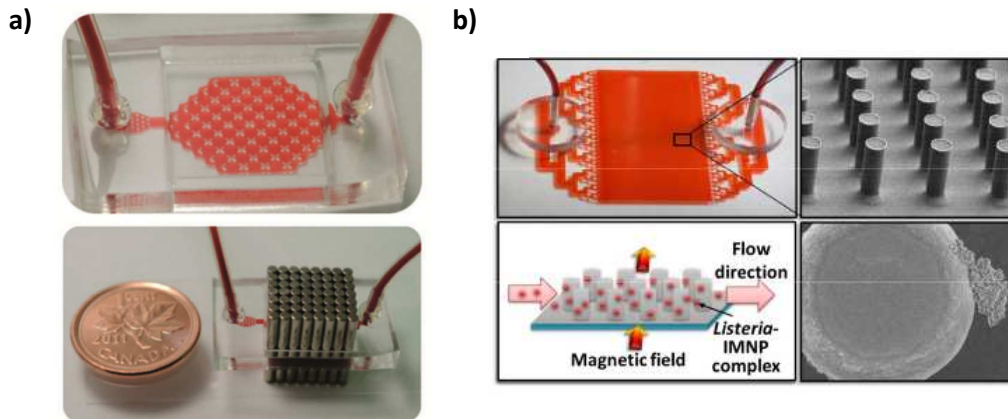


Figure 26:a) Mohamadi *et al.* Dispositif de séparation des CTC utilisant des macros aimants permanents b) Malic *et al.* Dispositifs de détection de bactéries *Listeria monocytogenes*, les bactéries marquées immunomagnétiquement sont piégées sur les micro-piliers et pourront être relâchées par la suite afin de les séparer de la solution d'origine.

Dans un contexte plus original, Saliba *et al.* [65] ont utilisé des billes magnétiques marquées en microsysteme microfluidique afin d'assurer la détection de cellules cancéreuses. Ici, les auteurs ont utilisé des microbilles magnétiques dont la surface est fonctionnalisée avec des antigènes anti-EpCam (pour « Epithelial Cell adhesion molecule »). Le fond du canal est tapissé de microconcentrateurs de champ réalisés à partir d'une encre magnétique. Une fois les billes injectées dans le canal, par ailleurs soumis au champ magnétique d'un aimant extérieur, elles vont former des colonnes de billes par auto-organisation au-dessus des points d'encre magnétique (Figure 27). Les cellules cancéreuses étudiées dans ces systèmes sont des cellules cancéreuses de type MCF-7 qui expriment l'antigène Ep-Cam qui se lie à l'anticorps anti-EpCam greffé aux microbilles formant les colonnes dans le canal. Les cellules vont alors se fixer sur ces colonnes et pourront être récupérées par la suite, lorsque le champ extérieur sera supprimé, pour post analyse. Ces colonnes peuvent être considérées comme des structures épaisses obtenues sans recours à des procédés de type LIGA.

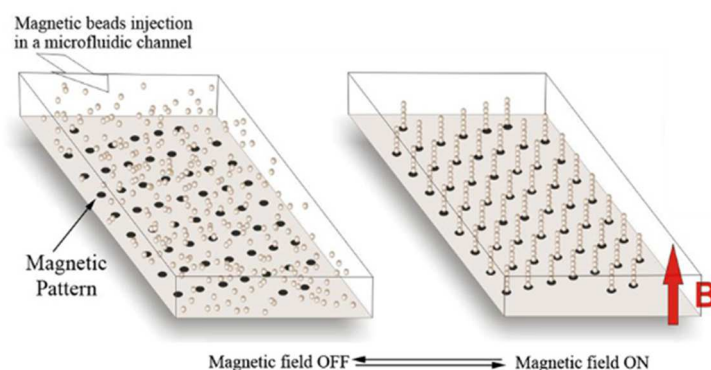


Figure 27: Saliba *et al.* Système "Ephesia" une fois le champ extérieur appliqué, les billes s'auto organisent en colonnes sur les motifs magnétiques. Ces colonnes serviront de bases de piégeage des cellules injectées dans un second temps.

## Chapitre I : Magnétophorèse en microsystemes fluidiques

Le tri cellulaire effectué par les billes, de diamètre moyen  $4,5\mu\text{m}$ , s'étudie en fonction du débit imposé au canal et par comptage visuel du nombre de cellules capturées. Cette approche est compatible avec des vitesses de fluide comprises entre  $50\mu\text{m/s}$  et  $700\mu\text{m/s}$ . C'est principalement le nombre de colonnes créées au sein du canal qui déterminera l'efficacité de la capture. Celle-ci est maximale pour au moins 30 colonnes créées dans le système.

### c) Cellules intrinsèquement magnétiques

Afin de s'affranchir d'une étape de fonctionnalisation, de l'endommagement possible des cellules et du coût associé, deux stratégies permettent de manipuler des cellules sans marquage magnétique :

- La manipulation de cellules diamagnétiques baignant dans un ferrofluide. L'équation 6 montre en effet que la force magnétique est dépendante de la différence de susceptibilité magnétique entre la cible et le fluide environnant ( $\chi_0 - \chi_f = \Delta\chi$ ). Il est donc possible de manipuler des cellules diamagnétiques lorsqu'elles sont plongées dans un ferrofluide à grande susceptibilité magnétique.
- La manipulation de cellules présentant des propriétés magnétiques intrinsèques, donc ne nécessitant pas d'ajout de nanoparticules ferromagnétiques. Celle-ci n'est possible que dans deux cas très particuliers, i) la manipulation de bactéries magnétotactiques ou ii) la manipulation de globules rouges désoxygénés.

La première stratégie est complexe à mettre en place pour du diagnostic au vu de la faible biocompatibilité des ferrofluides, hormis le recours à du gadolinium (agent de contraste) moins toxique. La deuxième stratégie concerne principalement les globules rouges désoxygénés et les globules rouges infectés par le parasite de la malaria.

Les globules rouges sont les cellules responsables du transport de dioxygène dans le système sanguin, des poumons vers le reste du corps. Leur cytoplasme est riche en hémoglobine, une métalloprotéine contenant du fer. Les globules rouges chargés en oxygène sont diamagnétiques du fait des liaisons entre les atomes de fer et d'oxygène contenus dans le cytoplasme. Cependant, en l'absence d'oxygène dans le globule, les atomes de fer présentent des électrons libres créant ainsi un moment magnétique, et le globule présente alors des propriétés paramagnétiques. Ces propriétés magnétiques sont faibles ( $\chi = 3,3 \cdot 10^{-6}$ ), mais suffisantes pour permettre d'exercer des forces magnétophorétiques sur ces globules rouges désoxygénés afin de les séparer d'un échantillon sanguin.

Jung *et al.* [66] ont ainsi exploré cette propriété des érythrocytes et ont développé un système à six étages pour séparer les globules rouges désoxygénés des globules blancs dans un échantillon sanguin (Figure 28.a).

## Chapitre I : Magnétophorèse en microsystemes fluidiques

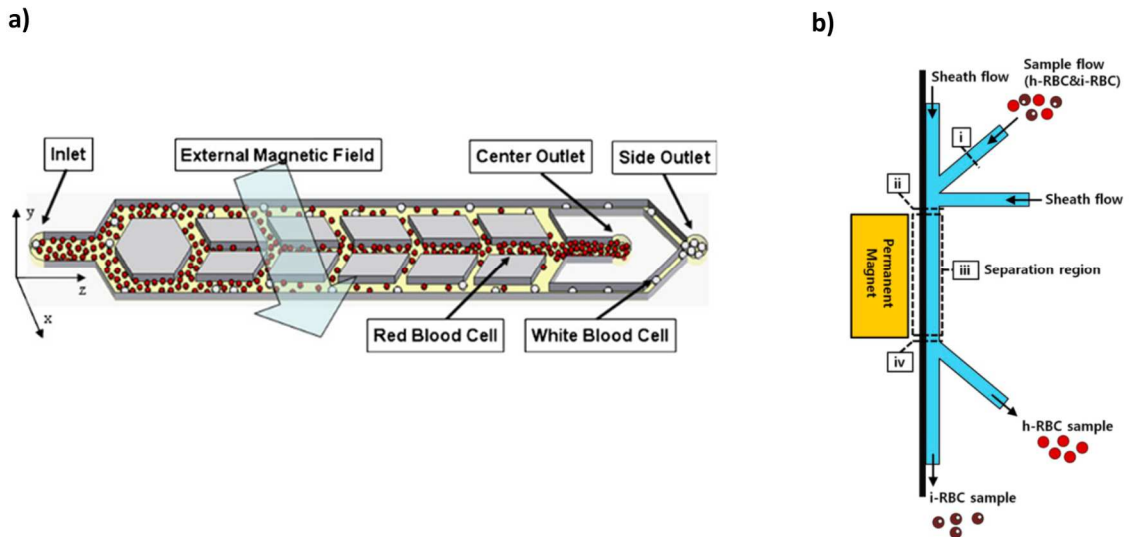


Figure 28: Jung *et al.* [66] Système contenant une structure à six étages ferromagnétiques. Les globules rouges sont attirés vers la partie centrale du système tandis que les globules blancs et autres voyagent le long des canaux externes b) Nam *et al.* [67] séparation de globules rouges atteints du parasite du paludisme de globules rouges sains grâce à un fil de nickel à côté du canal microfluidique.

Les structures ferromagnétiques centrales, au nombre de six, consistent en l'électrodépôt de fer-nickel ( $\text{Ni}_{81}\text{Fe}_{19}$ ) d'une hauteur de  $100\ \mu\text{m}$ . Les auteurs sont ainsi parvenus à capturer 89,5 % des globules rouges de l'échantillon à un débit de  $28,8\ \mu\text{l/h}$  avec un aimant permanent placé au voisinage du système. Sans aimantation, ce taux descend à 60,4%. À des débits plus élevés et avec aimants, l'efficacité retombe à 86,2% et 59,9%, respectivement à  $50,4\ \mu\text{l/h}$  et  $72\ \mu\text{l/h}$ .

Il est également possible d'observer une différence de susceptibilité magnétique dans le cas d'érythrocytes infectés par le parasite du paludisme. Chez l'être humain, cette pathologie est provoquée par le parasite *Plasmodium falciparum* transmis par piqure de moustique. Pour survivre au sein du globule rouge, ce parasite doit se débarrasser de l'hémoglobine abondante dans le cytoplasme, le fer contenu dans l'hémoglobine leur étant toxique. Le parasite convertit alors les acides aminés de l'hémoglobine en protéines afin de se reproduire et en profite pour se débarrasser des éléments toxiques du cytoplasme en formant des molécules d'hémozoïne à partir de l'hémoglobine. Les ions  $\text{Fe}^{3+}$  contenus dans l'hémozoïne présentent un comportement paramagnétique plus élevé que les ions  $\text{Fe}^{2+}$  contenus dans l'hémoglobine, augmentant ainsi la susceptibilité magnétique du globule. La susceptibilité est ainsi plus élevée que pour un globule oxygéné, mais inférieure à celle des globules rouges désoxygénés. Le parasite peut être observé à plusieurs stades de maturation au fil de l'infection, le dernier étant le plus paramagnétique. Il est donc possible de séparer ceux-ci du reste du sang total à des fins analytiques.

Des microsystemes magnétiques ont été mis en œuvre afin de diagnostiquer cette infection. Nam *et al.* [67] notamment ont séparé les globules infectés d'un échantillon et ce à différents stades d'infection (Figure 28.b). Le microcanal qu'ils ont développé présente trois entrées et deux sorties. L'entrée centrale contient un mélange de globules rouges sains et infectés, les deux autres entrées servent à injecter des fluides qui vont encadrer ce flux central de manière à placer les globules à une distance optimale de la source magnétique. Ici c'est un fil de nickel qui fait office de micro-concentrateur de champ magnétique. Les globules sains ne sont pas déviés alors que les globules infectés vont être attirés vers le fil de nickel. Ils ont ainsi pu récupérer 99% des globules parasités lorsque ces derniers sont à leur dernier stade d'infection et 73% à leur premier stade.

### IV. Intégration de matériaux composites en Lab-on-chip

Les fonctions magnétophorétiques en microsystemes permettent donc d'adresser de nombreuses problématiques biomédicales. Les étapes de fabrication de microstructures magnétiques sont souvent nombreuses et complexes comme nous l'avons vu précédemment. De plus l'intégration de matériaux métalliques dans des systèmes polymères pose des problèmes d'intégration hétérogène. La mise en œuvre de polymères composites magnétiques à matrice PDMS pour intégrer des microstructures magnétiques dans des systèmes en PDMS permet de répondre à ces problématiques.

En effet, les polymères composites magnétiques à matrice PDMS permettent de s'affranchir des problèmes d'intégration hétérogène de matériaux métalliques dans les systèmes PDMS. En effet, les composites magnétiques à base de PDMS possèdent les propriétés de microstructuration et d'activation de surface par plasma  $O_2$  du PDMS ce dernier tout en étant magnétique et bénéficient de sa biocompatibilité pour des applications biomédicales. Il a été montré par ailleurs que l'adhésion entre le composite et le PDMS est très forte, résolvant ainsi d'éventuels problèmes d'étanchéité [68].

Afin de permettre une intégration facile et rapide de fonctions magnétiques dans des systèmes microfluidiques, les polymères composites semblent donc apporter une solution de choix. La littérature rapporte diverses utilisations de composites aux propriétés magnétiques ou électriques en microfluidique.

#### 1. Mise en œuvre de PDMS composite en microsysteme

L'approche polymère composite permet de conférer au PDMS de nouvelles propriétés physiques en le mélangeant avec des poudres de particules présentant par exemple des propriétés conductrices ou magnétiques.

Ainsi, du C-PDMS a été obtenu en mélangeant du PDMS avec des nanoparticules de carbone [69], [70] et d'argent [71], [72]. Des fonctions diélectrophorétiques ont ainsi été développées au laboratoire à partir de composite carbone/PDMS, le C-PDMS [68]. Ce composite a permis d'intégrer de manière étanche dans des canaux, des électrodes épaisses, robustes en comparaison de films minces métalliques, et présentant des conductivités de  $10 \text{ S}\cdot\text{m}^{-1}$ . Elles ont permis la manipulation de cellules HEK293 et de billes de polystyrène (Figure 29). Dans le cas de composites à base d'argent (Ag-PDMS), les électrodes de Ag-PDMS présentent l'avantage d'avoir une conductivité plus élevée que celle du C-PDMS ( $10^4 \text{ S}\cdot\text{m}^{-1}$ ) [71], mais l'argent est cytotoxique, ce qui limite la manipulation d'entités biologiques, l'argent présente par ailleurs un coût élevé.



## Chapitre I : Magnétophorèse en microsystemes fluidiques

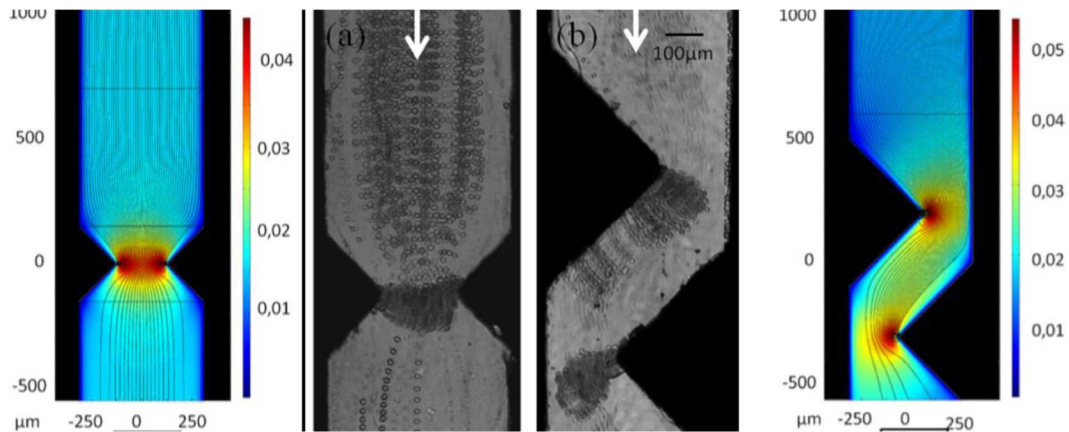


Figure 29 : D'après Brun *et al.* [68] Images au microscope optique et simulations associés de systèmes de piégeage diélectrophoretique avec des électrodes en composites C-PDMS (noir de carbone/PDMS) avec a) électrodes alignées et b) électrodes désalignées.

Des fonctions magnétiques en microsysteme sont également développées à l'aide de polymères composites. Cette approche est particulièrement présente dans la littérature depuis 2010, particulièrement par l'équipe du professeur Weijia Wen de l'université de Hong Kong. Ceux-ci ont démontré l'intérêt de composites magnétiques pour l'actuation de liquides en microsystemes [73]. Une membrane de carbonyle de fer et de PDMS, soumise à un champ magnétique extérieur se déforme selon la concentration en fer et l'intensité du champ appliqué (Figure 30.a,b). Intégrés à des systèmes microfluidiques, ces composites génèrent des perturbations des fluides injectés, permettant leur mélange. Une telle membrane peut également faire office de pompe ou de valve contrôlée par champ externe. De même, Pirmoradi *et al.* [74] ont réalisés des membranes de composites  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ @PDMS de concentration 40 wt%, d'épaisseur 33,5  $\mu\text{m}$  pour un diamètre de 7 mm. Sous l'application d'un champ de 417 mT, ces membranes présentent une déflexion de 625  $\mu\text{m}$ . Ils ont dans un autre article utilisé la déformation de ces membranes pour la délivrance de médicaments [75] (Figure 30.c,d).

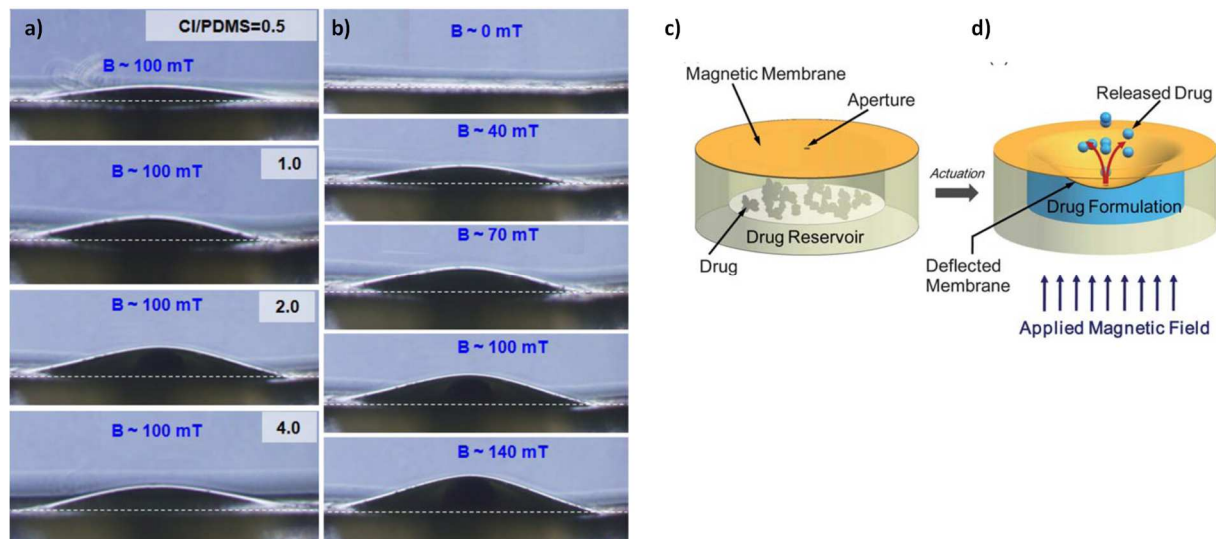


Figure 30 : D'après Li *et al.* [73] Déformation d'une membrane de composite avec a) champ appliqué constant, mais variation de la concentration en carbonyle de fer et b) champ appliqué variable pour une même membrane de composite. D'après Pirmoradi *et al.* [75] Utilisation d'une membrane de i-PDMS pour la libération de médicaments c) membrane trouée au-dessus d'un réservoir contenant des principes actifs sans champ magnétique appliqué et d) lors de l'application d'un champ externe la membrane est déformée, menant à la libération des principes actifs dans le réservoir.

## Chapitre I : Magnétophorèse en microsystemes fluidiques

### 2. Mise en œuvre des composites magnétiques pour la magnétophorèse

Des fonctions magnétophorétiques peuvent également être développées par cette méthode. A notre connaissance peu d'équipes, développent des fonctions magnétophorétiques en microsystemes à base de PDMS magnétique. Cette approche est développée au laboratoire depuis 2011, les travaux de cette thèse se sont inscrits dans cette dynamique.

Les composites peuvent être mis en œuvre de deux manières : (i) à forte concentration de particules magnétiques, dans l'objectif de s'approcher des propriétés magnétiques d'un matériau massif et (ii) ou à plus faible concentration, afin de contrôler la microstructure du composite.

#### a) Forte concentration

L'utilisation de polymères composites la plus rencontrée dans la littérature pour la magnétophorèse consiste en une concentration élevée de particules magnétique dans la matrice polymère.

Les premiers travaux de l'équipe utilisent la première méthode et rapportent l'utilisation de piliers micrométriques pour de la capture magnétophorétique [76]. Ces piliers réalisés par lithographie douce (Figure 31.a) sont directement construits avec le canal microfluidique, les mettant en contact direct avec les échantillons testés. Ces structures ont alors été utilisées afin de piéger des cellules MDA-MB-21 injectées dans le canal.

Une approche équivalente a été mise en place par Yu *et al.* [77] à partir de composites de Nickel/PDMS et a été publiée la même année. Ils ont fabriqué des micropiliers de ce composite de dimensions  $100 \times 100 \mu\text{m}^2$  (Figure 31.b). Ils ont démontré la capacité de telles structures à piéger des levures marquées par des microbilles superparamagnétiques.

La fabrication par injection de composite liquide dans des canaux adjacents est également possible. On profite ici de l'aspect visqueux du polymère composite (concentration limitée à 75 wt%) afin de le mouler tel qu'on le souhaite, ce qui ne serait pas possible avec un matériau massif. Ainsi Zhou *et al.* [78] ont utilisé cette approche pour injecter un polymère à base de fer et PDMS afin de créer une structure magnétique douce aux abords du canal (Figure 31.c). Ici, cette approche ne se limite pas aux seuls ferromagnétiques doux, puisque n'importe quel type de particule magnétique peut être intégrée dans du PDMS. L'ajout de ferromagnétiques durs au sein de la matrice polymère est tout à fait possible même si leurs performances sont moindres en comparaison des aimants structurés en film (Figure 31.d). Des micros aimants permanents peuvent donc être fabriqués selon cette approche [79], [80].



## Chapitre I : Magnétophorèse en microsystemes fluidiques

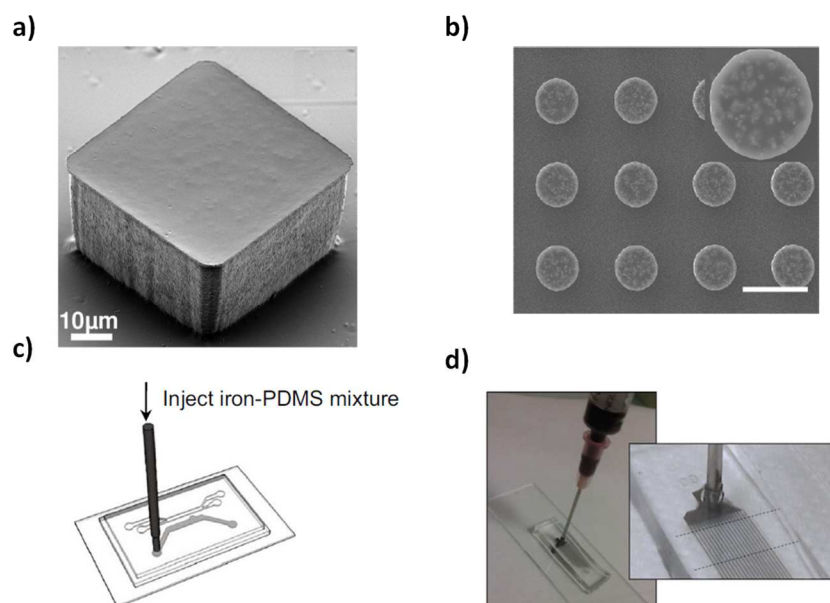


Figure 31 : a) D'après Faivre *et al.* plot de composite PDMS/Carbonyle de fer à 83 wt% utilisé pour la déviation et le piégeage magnétique dans des microsystemes. b) D'après Yu *et al.* images MEB des micropiliers à base de composites Nickel/PDMS, la barre d'échelle correspond à 200  $\mu\text{m}$ . c) D'après Zhou *et al.* [78], composite de PDMS/NdFeB injecté dans un canal voisin afin de créer un concentrateur de champ magnétique d) Royet *et al.* [79] Injection de composite NdFeB/PDMS sous forme de stries comme aimants permanents sous le canal.

L'utilisation de polymères composites à forte concentration est donc particulièrement intéressante pour la mise en œuvre de séparation en flux continu par magnétophorèse. Cette approche est compatible avec un traitement collectif des cibles, mais pas individuel, la résolution des structures obtenues étant limitée à quelques dizaines de micromètres.

### b) Faible concentration

Une seconde approche, plus rare, consiste en l'utilisation de composites dilués pour l'obtention de structures fines. Les travaux de Dempsey *et al.* [81] mettent à profit les films structurés thermo-magnétiquement par TMP (présenté plus haut) pour localiser des particules ferromagnétiques dures dans une membrane PDMS. Des particules de NdFeB sont parsemées sur un film magnétique obtenu par TMP. Les particules se localisent là où les gradients magnétiques sont élevés et reproduisent alors la forme du master magnétique. Finalement, du PDMS est coulé sur la surface et réticulé de manière à fixer la poudre au sein de sa matrice. Une matrice de micro-aimants permanents formée par les particules de NdFeB enterrées dans le PDMS est alors obtenue. Cependant, cette méthode nécessite au préalable la formation d'un film mince structuré par TMP dont la fabrication est particulièrement complexe et couteuse comme indiqué précédemment (ce master est cependant réutilisable). Les étapes de fabrication liées à cette application sont détaillées Figure 32.a.

## Chapitre I : Magnétophorèse en microsystemes fluidiques

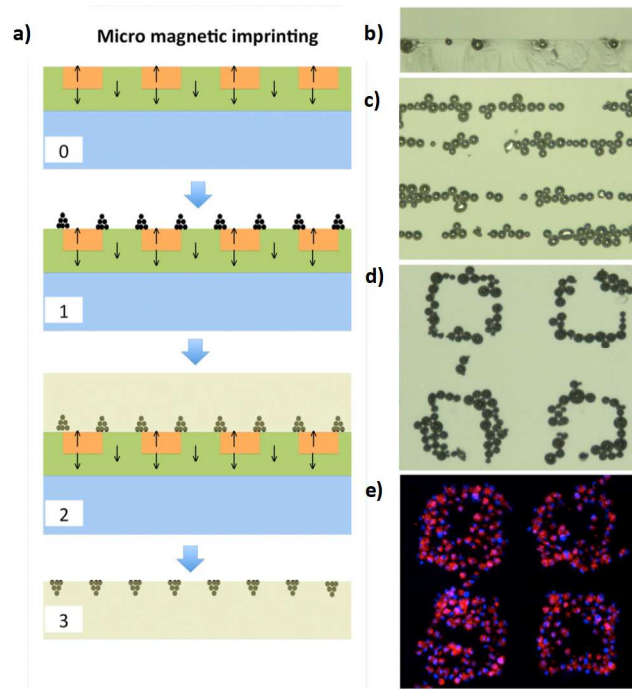


Figure 32 : D'après Dempsey *et al.* a) Représentation du process de Micro Magnetic Imprinting **(1)** la poudre de NdFeB est saupoudrée sur un film magnétique dur et se concentre aux lieux où les gradients de champs sont les plus élevés **(2)** le PDMS sous forme liquide est coulé sur les particules **(3)** le composite ainsi formé est retiré du film et forme une source de champ magnétique. b) à d) Photographies au microscope optique de structures obtenues par le procédé décrit avec des particules de NdFeB. b) vue en coupe des structures. c) et d) vues de dessus. e) images en fluorescence de cellules fibroblastes greffées à des microbilles superparamagnétiques piégées sur les structures composites.

Nous pouvons voir Figure 32.e) que ces structures sont capables de piéger des cellules fibroblastes (lignée NIH/3T3). Cette technique permet d'obtenir des structures avec une résolution plus fine, quelques micromètres, en comparaison des composites à forte concentration. Elle nécessite cependant la fabrication préalable d'un masque magnétique par la méthode de TMP, ce qui complexifie la mise en œuvre de cette approche. Également, les microstructures obtenues adoptent un caractère continu (formes de carré) qui les rend incompatibles avec un piégeage individuel de cibles sur chaque structure.

Il est quand même intéressant de s'appuyer sur des composites à faible concentration pour moduler les propriétés magnétiques et la microstructuration d'un composite vu sa résolution élevée. L'obtention de réseaux de microstructures fines permet d'envisager la mise en œuvre de composites pour le piégeage individuel de micro-objets en microsystemes, en profitant de la facilité de fabrication des polymères composites.

C'est l'approche que nous avons choisie au cours de cette thèse, en utilisant des composites de Fe-C/PDMS. Leur microstructure est organisée de manière à créer des pièges magnétiques de dimensions micrométriques.

### Conclusions

Nous avons pu entrevoir au travers de ce chapitre la richesse des applications des microsystemes pour l'analyse médicale. Les deux approches existantes pour séparer, trier ou piéger différents types cellulaires sont, d'une part, l'utilisation de forces hydrodynamiques ou pièges physiques (microfluidique passive), et d'autre part l'utilisation d'une excitation externe (microfluidique active).

La microfluidique passive démontre d'excellentes performances pour le piégeage ou le tri de populations cellulaires. Cependant des problématiques d'obstruction des canaux et la complexité de fabrication de ces dispositifs empêchent leur mise en place aisée. Leur manque de spécificité est également un frein dans le cadre de l'étude de populations aux propriétés physiques intrinsèques très hétérogènes.

Les fonctions actives attirent un vif intérêt, en particulier la magnétophorèse pour la manipulation de microbilles ou de cellules. Elle permet effectivement une manipulation sans contact des cellules d'intérêt. Elle permet de générer des forces importantes à l'échelle du micromètre en restant insensible aux variations de milieu (pH, température, conductivité).

Nous avons vu que les procédés de fabrication et d'intégration des matériaux magnétiques pour de la magnétophorèse sont généralement coûteux et complexes. Ces procédés issus de la microélectronique nécessitent des ressources technologiques importantes pour la fabrication de microsources de champ magnétique. La nature même des matériaux aux propriétés ferromagnétiques (métaux et alliages) complexifie leur intégration hétérogène dans des microsystemes fluidiques à base de polymères. Malgré ces problématiques, de nombreux microsystemes intégrant ces matériaux ont été mis en œuvre pour des analyses biologiques. Divers objets peuvent être manipulés par magnétophorèse : (i) des cellules intrinsèquement magnétiques (globules désoxygénés) (ii) des cellules marquées par reconnaissance immunologique ou (iii) des microbilles aux propriétés superparamagnétiques.

Une alternative attrayante pour répondre aux problématiques techniques de mise en œuvre de la magnétophorèse en microfluidique est l'utilisation de polymères composites magnétiques. En incorporant des poudres magnétiques à une matrice polymère, il est possible d'intégrer facilement, de manière hétérogène, et à bas coût, des sources de gradients de champ magnétique. Les composites magnétiques à matrice PDMS permettent de conférer des propriétés magnétiques à ce dernier tout en préservant ses propriétés de microstructuration. Intégrés en microsysteme, ces composites ont permis de manipuler des microbilles magnétiques et des cellules magnétiquement marquées par magnétophorèse. Le développement de composites faiblement concentrés et microstructurés permettrait de moduler les propriétés magnétiques de ces derniers et de développer des réseaux de micropièges pour du piégeage individuel de micro-objets.

Dans cette thèse, nous proposons une méthode de fabrication se basant sur l'utilisation de polymères composites i-PDMS faiblement concentrés. La microstructuration fine que nous pouvons obtenir nous permet d'envisager de résoudre les problèmes d'intégration des matériaux magnétique. Aussi, cette méthode peut répondre à la difficulté d'obtenir des matériaux d'aspects de forme importants avec les approches classiques de la microélectronique.

### Références

- [1] B. B. Spear, M. Heath-Chiozzi, and J. Huff, "Clinical application of pharmacogenetics," *Trends Mol. Med.*, vol. 7, no. 5, pp. 201–204, 2001.
- [2] "Cancer." [Online]. Available: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. [Accessed: 29-Aug-2019].
- [3] W. J. Allard *et al.*, "Tumor cells circulate in the peripheral blood of all major carcinomas but not in healthy subjects or patients with nonmalignant diseases," *Clin. Cancer Res.*, vol. 10, no. 20, pp. 6897–6904, 2004.
- [4] M. T. Gabriel, L. R. Calleja, A. Chalopin, B. Ory, and D. Heymann, "Circulating tumor cells: a review of non-EpCAM-based approaches for cell enrichment and isolation," *Clin. Chem.*, vol. 62, no. 4, pp. 571–581, 2016.
- [5] M. Zborowski, G. R. Ostera, L. R. Moore, S. Milliron, J. J. Chalmers, and A. N. Schechter, "Red blood cell magnetophoresis," *Biophys. J.*, vol. 84, no. 4, pp. 2638–2645, 2003.
- [6] O. Lefebvre, C. Smadja, E. Martincic, M. Woytasik, and M. Ammar, "Integration of microcoils for on-chip immunosensors based on magnetic nanoparticles capture," *Sens. Bio-Sens. Res.*, vol. 13, pp. 115–121, Apr. 2017.
- [7] Q. Cao, Q. Fan, Q. Chen, C. Liu, X. Han, and L. Li, "Recent Advances in Manipulation of Micro-and Nano-objects with Magnetic Fields at Small Scales," *Mater. Horiz.*, 2019.
- [8] W. Dean, "LXXII. The stream-line motion of fluid in a curved pipe (Second paper)," *Lond. Edinb. Dublin Philos. Mag. J. Sci.*, vol. 5, no. 30, pp. 673–695, 1928.
- [9] A. A. S. Bhagat, S. S. Kuntaegowdanahalli, and I. Papautsky, "Continuous particle separation in spiral microchannels using dean flows and differential migration," *Lab. Chip*, vol. 8, no. 11, pp. 1906–1914, 2008.
- [10] S. Ookawara, D. Street, and K. Ogawa, "Numerical study on development of particle concentration profiles in a curved microchannel," *Chem. Eng. Sci.*, vol. 61, no. 11, pp. 3714–3724, 2006.
- [11] H. W. Hou *et al.*, "Isolation and retrieval of circulating tumor cells using centrifugal forces," *Sci. Rep.*, vol. 3, p. 1259, 2013.
- [12] M. E. Warkiani, A. K. P. Tay, G. Guan, and J. Han, "Membrane-less microfiltration using inertial microfluidics," *Sci. Rep.*, vol. 5, p. 11018, 2015.
- [13] H. M. Ji, V. Samper, Y. Chen, C. K. Heng, T. M. Lim, and L. Yobas, "Silicon-based microfilters for whole blood cell separation," *Biomed. Microdevices*, vol. 10, no. 2, pp. 251–257, 2008.
- [14] D. R. Gossett *et al.*, "Label-free cell separation and sorting in microfluidic systems," *Anal. Bioanal. Chem.*, vol. 397, no. 8, pp. 3249–3267, 2010.
- [15] H. Tsutsui and C.-M. Ho, "Cell separation by non-inertial force fields in microfluidic systems," *Mech. Res. Commun.*, vol. 36, no. 1, pp. 92–103, 2009.
- [16] D. Jin *et al.*, "A microfluidic device enabling high-efficiency single cell trapping," *Biomicrofluidics*, vol. 9, no. 1, p. 014101, 2015.
- [17] D. Di Carlo, L. Y. Wu, and L. P. Lee, "Dynamic single cell culture array," *Lab. Chip*, vol. 6, no. 11, pp. 1445–1449, 2006.
- [18] H. Esmailsabzali, T. V. Beischlag, M. E. Cox, N. Dechev, A. M. Parameswaran, and E. J. Park, "An integrated microfluidic chip for immunomagnetic detection and isolation of rare prostate cancer cells from blood," *Biomed. Microdevices*, vol. 18, no. 1, p. 22, 2016.
- [19] F. Petersson, L. Åberg, A.-M. Swärd-Nilsson, and T. Laurell, "Free flow acoustophoresis: microfluidic-based mode of particle and cell separation," *Anal. Chem.*, vol. 79, no. 14, pp. 5117–5123, 2007.
- [20] P. Li *et al.*, "Acoustic separation of circulating tumor cells," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 112, no. 16, pp. 4970–4975, 2015.

## Chapitre I : Magnétophorèse en microsystemes fluidiques

- [21] H. A. Pohl and J. S. Crane, "Dielectrophoresis of cells," *Biophys. J.*, vol. 11, no. 9, pp. 711–727, 1971.
- [22] V. Gupta *et al.*, "ApoStream™, a new dielectrophoretic device for antibody independent isolation and recovery of viable cancer cells from blood," *Biomicrofluidics*, vol. 6, no. 2, p. 024133, 2012.
- [23] M. Alshareef *et al.*, "Separation of tumor cells with dielectrophoresis-based microfluidic chip," *Biomicrofluidics*, vol. 7, no. 1, p. 011803, 2013.
- [24] M. Di Trapani, N. Manaresi, and G. Medoro, "DEPArray™ system: An automatic image-based sorter for isolation of pure circulating tumor cells," *Cytometry A*, vol. 93, no. 12, pp. 1260–1266, 2018.
- [25] O. Cugat, J. Delamare, and G. Reyne, "Magnetic micro-actuators and systems (MAGMAS)," *IEEE Trans. Magn.*, vol. 39, no. 6, pp. 3607–3612, 2003.
- [26] M. Muluneh and D. Issadore, "Microchip-based detection of magnetically labeled cancer biomarkers," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 66, pp. 101–109, 2014.
- [27] N. Pamme, "On-chip bioanalysis with magnetic particles," *Curr. Opin. Chem. Biol.*, vol. 16, no. 3–4, pp. 436–443, 2012.
- [28] F. Alnaimat, S. Dagher, B. Mathew, A. Hilal-Alnqbi, and S. Khashan, "Microfluidics based magnetophoresis: A review," *Chem. Rec.*, vol. 18, no. 11, pp. 1596–1612, 2018.
- [29] J. Gómez-Pastora, I. H. Karampelas, E. Bringas, E. P. Furlani, and I. Ortiz, "Numerical analysis of bead magnetophoresis from flowing blood in a continuous-flow microchannel: implications to the bead-fluid interactions," *Sci. Rep.*, vol. 9, no. 1, p. 7265, 2019.
- [30] A.-L. Deman and D. Le Roy, "Magnetophoresis in Bio-Devices," in *Engineering of Micro/Nano Biosystems*, Springer, 2020, pp. 309–361.
- [31] J. M. Coey, *Magnetism and magnetic materials*. Cambridge university press, 2010.
- [32] B. D. Plouffe, S. K. Murthy, and L. H. Lewis, "Fundamentals and application of magnetic particles in cell isolation and enrichment: a review," *Rep. Prog. Phys.*, vol. 78, no. 1, p. 016601, 2014.
- [33] D. Jiles, *Introduction to magnetism and magnetic materials*. CRC press, 2015.
- [34] E. Furlani and K. Ng, "Analytical model of magnetic nanoparticle transport and capture in the microvasculature," *Phys. Rev. E*, vol. 73, no. 6, p. 061919, 2006.
- [35] M. Hejazian and N.-T. Nguyen, "Negative magnetophoresis in diluted ferrofluid flow," *Lab. Chip*, vol. 15, no. 14, pp. 2998–3005, 2015.
- [36] G.-P. Zhu, M. Hejazian, X. Huang, and N.-T. Nguyen, "Magnetophoresis of diamagnetic microparticles in a weak magnetic field," *Lab. Chip*, vol. 14, no. 24, pp. 4609–4615, 2014.
- [37] K. Nandy, S. Chaudhuri, R. Ganguly, and I. K. Puri, "Analytical model for the magnetophoretic capture of magnetic microspheres in microfluidic devices," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 320, no. 7, pp. 1398–1405, 2008.
- [38] J. Zhang *et al.*, "Fundamentals and applications of inertial microfluidics: a review," *Lab. Chip*, vol. 16, no. 1, pp. 10–34, 2016.
- [39] E. P. Furlani, "Magnetophoretic separation of blood cells at the microscale," *J. Phys. Appl. Phys.*, vol. 40, no. 5, p. 1313, 2007.
- [40] R. Gerber, "Magnetic filtration of ultra-fine particles," *IEEE Trans. Magn.*, vol. 20, no. 5, pp. 1159–1164, 1984.
- [41] A. Sinha, R. Ganguly, A. K. De, and I. K. Puri, "Single magnetic particle dynamics in a microchannel," *Phys. Fluids*, vol. 19, no. 11, p. 117102, 2007.
- [42] D. P. Arnold and N. Wang, "Permanent magnets for MEMS," *J. Microelectromechanical Syst.*, vol. 18, no. 6, pp. 1255–1266, 2009.
- [43] O. D. Oniku, B. J. Bowers, S. B. Shetye, N. Wang, and D. P. Arnold, "Permanent magnet microstructures using dry-pressed magnetic powders," *J. Micromechanics Microengineering*, vol. 23, no. 7, p. 075027, 2013.
- [44] B. Bowers, J. Agashe, and D. Arnold, "A method to form bonded micromagnets embedded in silicon," presented at the TRANSDUCERS 2007-2007 International Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems Conference, 2007, pp. 1585–1588.
- [45] N. Pamme, "Magnetism and microfluidics," *Lab. Chip*, vol. 6, no. 1, pp. 24–38, 2006.

## Chapitre I : Magnétophorèse en microsystemes fluidiques

- [46] L.-F. Zanini, N. M. Dempsey, D. Givord, G. Reyne, and F. Dumas-Bouchiat, "Autonomous micro-magnet based systems for highly efficient magnetic separation," *Appl. Phys. Lett.*, vol. 99, no. 23, p. 232504, 2011.
- [47] X. Yu, X. Feng, J. Hu, Z.-L. Zhang, and D.-W. Pang, "Controlling the magnetic field distribution on the micrometer scale and generation of magnetic bead patterns for microfluidic applications," *Langmuir*, vol. 27, no. 8, pp. 5147–5156, 2011.
- [48] J. D. Adams, U. Kim, and H. T. Soh, "Multitarget magnetic activated cell sorter," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 105, no. 47, pp. 18165–18170, 2008.
- [49] N. M. Dempsey, "Hard magnetic materials for MEMS applications," in *Nanoscale Magnetic Materials and Applications*, Springer, 2009, pp. 661–683.
- [50] H. J. Cho, S. Bhansali, and C. H. Ahn, "Electroplated thick permanent magnet arrays with controlled direction of magnetization for MEMS application," *J. Appl. Phys.*, vol. 87, no. 9, pp. 6340–6342, 2000.
- [51] A. Walther, C. Marcoux, B. Desloges, R. Grechishkin, D. Givord, and N. Dempsey, "Micro-patterning of NdFeB and SmCo magnet films for integration into micro-electro-mechanical-systems," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 321, no. 6, pp. 590–594, 2009.
- [52] F. Dumas-Bouchiat *et al.*, "Thermomagnetically patterned micromagnets," *Appl. Phys. Lett.*, vol. 96, no. 10, p. 102511, 2010.
- [53] N. Wang, B. J. Bowers, and D. P. Arnold, "Wax-bonded NdFeB micromagnets for microelectromechanical systems applications," *J. Appl. Phys.*, vol. 103, no. 7, p. 07E109, Jan. 2008.
- [54] P. Wang, K. Tao, Z. Yang, and G. Ding, "Resin-bonded NdFeB micromagnets for integration into electromagnetic vibration energy harvesters," *J. Zhejiang Univ. Sci. C*, vol. 14, no. 4, pp. 283–287, 2013.
- [55] N. Pamme, "Continuous flow separations in microfluidic devices," *Lab. Chip*, vol. 7, no. 12, pp. 1644–1659, 2007.
- [56] M. A. Gijs, F. Lacharme, and U. Lehmann, "Microfluidic applications of magnetic particles for biological analysis and catalysis," *Chem. Rev.*, vol. 110, no. 3, pp. 1518–1563, 2009.
- [57] L. Borlido, A. Azevedo, A. Roque, and M. Aires-Barros, "Magnetic separations in biotechnology," *Biotechnol. Adv.*, vol. 31, no. 8, pp. 1374–1385, 2013.
- [58] C. Ruffert, "Magnetic bead—Magic bullet," *Micromachines*, vol. 7, no. 2, p. 21, 2016.
- [59] V. F. Cardoso, A. Francesko, C. Ribeiro, M. Bañobre-López, P. Martins, and S. Lanceros-Mendez, "Advances in magnetic nanoparticles for biomedical applications," *Adv. Healthc. Mater.*, vol. 7, no. 5, p. 1700845, 2018.
- [60] X. Lou *et al.*, "Micromagnetic selection of aptamers in microfluidic channels," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 106, no. 9, pp. 2989–2994, 2009.
- [61] P. Chen, Y.-Y. Huang, K. Hoshino, and X. Zhang, "Multiscale immunomagnetic enrichment of circulating tumor cells: from tubes to microchips," *Lab. Chip*, vol. 14, no. 3, pp. 446–458, 2014.
- [62] S. Marion, C. Wilhelm, H. Voigt, J.-C. Bacri, and N. Guillén, "Overexpression of myosin IB in living *Entamoeba histolytica* enhances cytoplasm viscosity and reduces phagocytosis," *J. Cell Sci.*, vol. 117, no. 15, pp. 3271–3279, 2004.
- [63] R. M. Mohamadi *et al.*, "Nanoparticle-Mediated Binning and Profiling of Heterogeneous Circulating Tumor Cell Subpopulations," *Angew. Chem.*, vol. 127, no. 1, pp. 141–145, 2015.
- [64] L. Malic *et al.*, "Polymer-based microfluidic chip for rapid and efficient immunomagnetic capture and release of *Listeria monocytogenes*," *Lab. Chip*, vol. 15, no. 20, pp. 3994–4007, 2015.
- [65] A.-E. Saliba *et al.*, "Microfluidic sorting and multimodal typing of cancer cells in self-assembled magnetic arrays," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 107, no. 33, pp. 14524–14529, 2010.
- [66] Y. Jung, Y. Choi, K.-H. Han, and A. B. Frazier, "Six-stage cascade paramagnetic mode magnetophoretic separation system for human blood samples," *Biomed. Microdevices*, vol. 12, no. 4, pp. 637–645, 2010.
- [67] J. Nam, H. Huang, H. Lim, C. Lim, and S. Shin, "Magnetic separation of malaria-infected red blood cells in various developmental stages," *Anal. Chem.*, vol. 85, no. 15, pp. 7316–7323, 2013.

## Chapitre I : Magnétophorèse en microsystemes fluidiques

- [68] A.-L. Deman *et al.*, "Characterization of C-PDMS electrodes for electrokinetic applications in microfluidic systems," *J. Micromechanics Microengineering*, vol. 21, no. 9, p. 095013, 2011.
- [69] M. Brun, J.-F. Chateaux, M. Frenea-Robin, A.-L. Deman, N. Haddour, and R. Ferrigno, "Carbon-PDMS Thick Electrodes for Electrokinetic Manipulation during Cell Fusion," presented at the Microfluidics 2010, 2010, p. électronique.
- [70] X. Z. Niu, S. L. Peng, L. Y. Liu, W. J. Wen, and P. Sheng, "Characterizing and patterning of PDMS-based conducting composites," *Adv. Mater.*, vol. 19, no. 18, pp. 2682–2686, 2007.
- [71] N. Lewpiriyawong, K. Kandaswamy, C. Yang, V. Ivanov, and R. Stocker, "Microfluidic characterization and continuous separation of cells and particles using conducting poly (dimethyl siloxane) electrode induced alternating current-dielectrophoresis," *Anal. Chem.*, vol. 83, no. 24, pp. 9579–9585, 2011.
- [72] N. Lewpiriyawong, C. Yang, and Y. C. Lam, "Continuous sorting and separation of microparticles by size using AC dielectrophoresis in a PDMS microfluidic device with 3-D conducting PDMS composite electrodes," *Electrophoresis*, vol. 31, no. 15, pp. 2622–2631, 2010.
- [73] J. Li, M. Zhang, L. Wang, W. Li, P. Sheng, and W. Wen, "Design and fabrication of microfluidic mixer from carbonyl iron–PDMS composite membrane," *Microfluid. Nanofluidics*, vol. 10, no. 4, pp. 919–925, 2011.
- [74] F. N. Pirmoradi, L. Cheng, and M. Chiao, "A magnetic poly (dimethylsiloxane) composite membrane incorporated with uniformly dispersed, coated iron oxide nanoparticles," *J. Micromechanics Microengineering*, vol. 20, no. 1, p. 015032, 2009.
- [75] F. N. Pirmoradi, J. K. Jackson, H. M. Burt, and M. Chiao, "A magnetically controlled MEMS device for drug delivery: design, fabrication, and testing," *Lab. Chip*, vol. 11, no. 18, pp. 3072–3080, 2011.
- [76] M. Faivre *et al.*, "Magnetophoretic manipulation in microsystem using carbonyl iron-polydimethylsiloxane microstructures," *Biomicrofluidics*, vol. 8, no. 5, p. 054103, 2014.
- [77] X. Yu, C.-Y. Wen, Z.-L. Zhang, and D.-W. Pang, "Control of magnetic field distribution by using nickel powder@ PDMS pillars in microchannels," *RSC Adv.*, vol. 4, no. 34, pp. 17660–17666, 2014.
- [78] R. Zhou and C. Wang, "Microfluidic separation of magnetic particles with soft magnetic microstructures," *Microfluid. Nanofluidics*, vol. 20, no. 3, p. 48, Feb. 2016.
- [79] D. Royet *et al.*, "Using injection molding and reversible bonding for easy fabrication of magnetic cell trapping and sorting devices," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 427, pp. 306–313, 2017.
- [80] R. Zhou *et al.*, "Fabrication and integration of microscale permanent magnets for particle separation in microfluidics," *Microfluid. Nanofluidics*, vol. 20, no. 7, pp. 1–12, 2016.
- [81] N. M. Dempsey *et al.*, "Micro-magnetic imprinting of high field gradient magnetic flux sources," *Appl. Phys. Lett.*, vol. 104, no. 26, p. 262401, 2014.

# Chapitre II

## Méthodes expérimentales pour la fabrication et la caractérisation du i-PDMS

Ce chapitre est dédié à la description des méthodes de réalisation et de caractérisation des composites i-PDMS et au protocole de fabrication des microsystemes.

Il débute par une présentation rapide des principaux moyens de caractérisation employés pour étudier les propriétés structurales et magnétiques des composites, la tomographie à rayon X et le magnétomètre SQUID.

La deuxième partie porte sur la fabrication du composite. Après une étude des propriétés physiques et magnétiques des particules de Fe-C, les différentes étapes de réalisation du composite sont décrites. Les différents procédés mis en œuvre pour auto-organiser les particules en chaînes alignées dans le plan du film composite ou hors plan sont présentés. La seconde approche permet d'obtenir des réseaux de micropièges magnétiques.

Dans la dernière partie, nous détaillons les procédés de fabrication des systèmes microfluidiques équipés des membranes composites et dédiés au piégeage magnétique.



## Chapitre II : Méthodes expérimentales pour la fabrication et la caractérisation du i-PDMS

### I. Techniques de caractérisations dédiées

#### 1. Tomographie d'absorption à rayons X

La tomographie à rayons X est une technique d'imagerie permettant la reconstruction en 3 dimensions d'un échantillon, coupe par coupe, et qui est particulièrement utilisée dans le domaine des sciences des matériaux [1], [2]. Cette méthode est basée sur la loi de Beer-Lambert qui donne pour un faisceau d'énergie de photons  $E$ , le nombre de photons transmis  $N_1$  en fonction du nombre de photons incidents  $N_0$ , selon le coefficient d'absorption  $\mu$  des matériaux de l'échantillon, le long d'un trajet  $S$  tel que :

$$\frac{N_1(E)}{N_0(E)} = \exp\left[-\int \mu(s) ds\right] \quad (24)$$

Cela permet, à partir de radiographies à rayons X sur  $360^\circ$ , de reconstituer une image volumique qui, en chaque position de l'espace, retourne une valeur  $\mu(x,y,z)$  liée au coefficient d'absorption du matériau, donné par la relation de Pierce-Bragg :

$$\mu = k \cdot Z^4 \cdot \lambda^3 \quad (25)$$

$Z$  étant le numéro atomique,  $\lambda$  la longueur d'onde et  $k$  un facteur de proportionnalité. La dépendance de cette méthode au numéro atomique limite la résolution selon le matériau à observer. Face à des éléments lourds, la puissance du faisceau incident devra être adaptée (jusqu'à des rayonnements synchrotron dans certains cas)[3].

Les caractérisations ont été réalisées au laboratoire MATEIS de Lyon avec un tomographe "EasyTom Nano  $\mu$ CT" (de RX Solutions), sur des échantillons de polymères composites Fe-C/PDMS de  $1 \text{ mm}^3$ . Il utilise un filament de borure de lanthane ( $\text{LaB}_6$ ) permettant l'obtention d'un point focal de  $0,25 \mu\text{m}$ , assurant ainsi des scans de résolution  $0,300 \mu\text{m}$  (Figure 33). Le fer étant assez absorbant, une tension de 90 kV est appliquée afin d'obtenir un contraste suffisant.

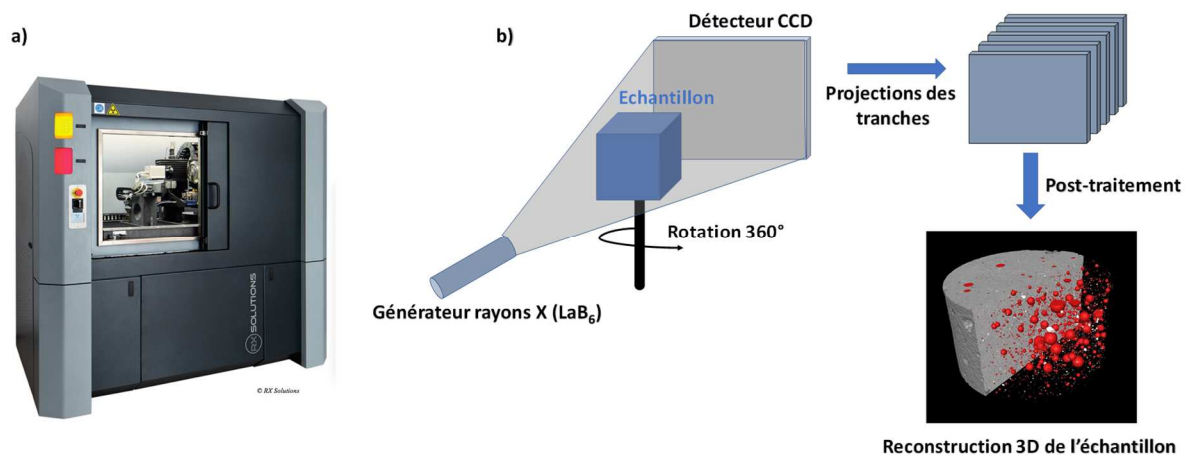


Figure 33 : a) Tomographe à rayons X Easy Tom Nano du laboratoire MATEIS [4] b) Principe de radiographie rayons X utilisé pour un échantillon de ciment [5].

Le rayonnement transmis est détecté sur une matrice CCD de  $2000 \times 1312$  pixels, permettant d'observer un échantillon de  $540 \times 330 \times 72 \mu\text{m}^3$ . Nous avons utilisé cette méthode afin d'étudier la microstructure des polymères composites. Les résultats se présentent comme un empilement des tranches obtenues en variant le plan focal du faisceau X pendant la mesure. Ces tranches sont

## Chapitre II : Méthodes expérimentales pour la fabrication et la caractérisation du i-PDMS

caractérisées par le tomographe, qui seront assemblées à l'aide du logiciel ImageJ. Nous avons principalement utilisé deux plugins pour le traitement des données :

- Volume Viewer qui permet la reconstruction en 3D de l'échantillon à partir des tranches obtenues par tomographie,
- Local Thickness qui calcule le volume de particules présentes dans un échantillon. Ce dernier permet de mesurer la granulométrie des particules.

### 2. Magnétomètre SQUID

Le magnétomètre à SQUID (Superconducting QUantum Interference Device) [6], [7] est un appareil extrêmement sensible qui permet de mesurer les propriétés magnétiques d'un échantillon macroscopique ( $1 \text{ mm}^3 - 1 \text{ cm}^3$ ). Le principe est le suivant (voir Figure 34) :

- La détection : des spires supraconductrices sont baignées dans un champ magnétique homogène généré par un aimant supraconducteur (modulable de -5 à 5 T). Lorsque l'échantillon d'étude est déplacé le long de l'axe des spires, sa présence provoque une variation de flux qui induit un courant dans les spires tel que :

$$i \propto \frac{d\phi}{dt} \quad \text{avec } \phi = kM \quad (26)$$

$k$  étant une constante liée à la géométrie du système (pré étalonné avec un échantillon connu) et  $M$  l'aimantation de l'échantillon. Ainsi, la variation totale du flux est directement proportionnelle à l'aimantation de l'échantillon.

- La transmission : le courant induit va traverser une bobine secondaire qui va elle-même créer un champ magnétique et donc un flux au niveau du capteur SQUID. Celui-ci consiste en une boucle supraconductrice comportant le plus souvent deux jonctions Josephson. Il agit comme un convertisseur flux-tension qui est capable de mesurer de très petites variations de flux magnétique de l'ordre de  $10^{-15} \text{ T/m}^2$  (quanta de flux).

Les boucles inductives étant entièrement réalisées en matériaux supraconducteurs, il n'y a aucune dissipation par effet Joule.

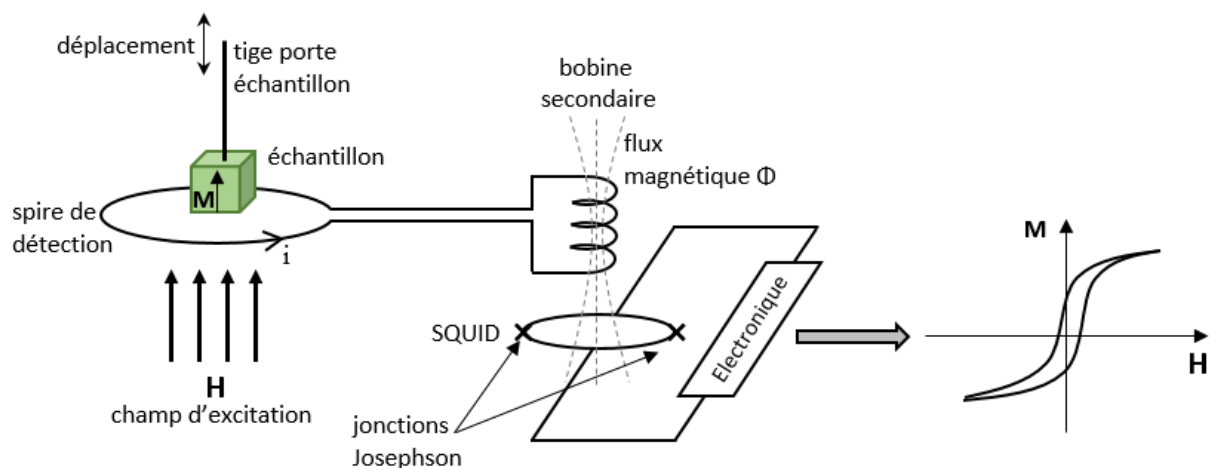


Figure 34 : schéma de principe d'un magnétomètre à SQUID

## Chapitre II : Méthodes expérimentales pour la fabrication et la caractérisation du i-PDMS

Nous avons utilisé le magnétomètre SQUID disponible au laboratoire (Quantum Design) afin de réaliser des mesures d'aimantation à température ambiante (MH 300K) pour la caractérisation de nos composites à base de carbonyle de fer et les billes superparamagnétiques.

### II. Préparation du composite i-PDMS

#### 1. Carbonyle de fer (Fe-C)

Le fer est l'élément chimique qui, à l'état solide et à température ambiante, porte le plus grand moment magnétique par atome ( $2,2 \mu_B/\text{atomes}$ ) avec un ordre ferromagnétique. Il est en plus très abondant (le 4ème élément le plus abondant dans la croûte terrestre [8], et le plus abondant si on considère le manteau et la croûte terrestre), facile à usiner et possède une température de Curie élevée (1044 K). Le fer pur cristallise dans une structure cubique centrée (phase  $\alpha$ ) et est caractérisé par une faible anisotropie magnétocristalline, ce qui en fait un matériau magnétique doux. Nous avons utilisé cet élément, dans le cadre de cette thèse, sous forme de poudres commerciales de carbonyle de fer, Fe-C (Sigma-Aldrich). Ces poudres sont synthétisées par réduction de pentacarbonyle de fer,  $\text{Fe}(\text{CO})_5$  [9]. Le fabricant indique que les particules sont composées à plus de 97% de fer sans qu'il n'en précise la composition exacte et surtout la structure chimique. Les particules de Fe-C ont été analysées par microscopie électronique à balayage (MEB) afin de caractériser leur morphologie et leur distribution en taille Figure 35.

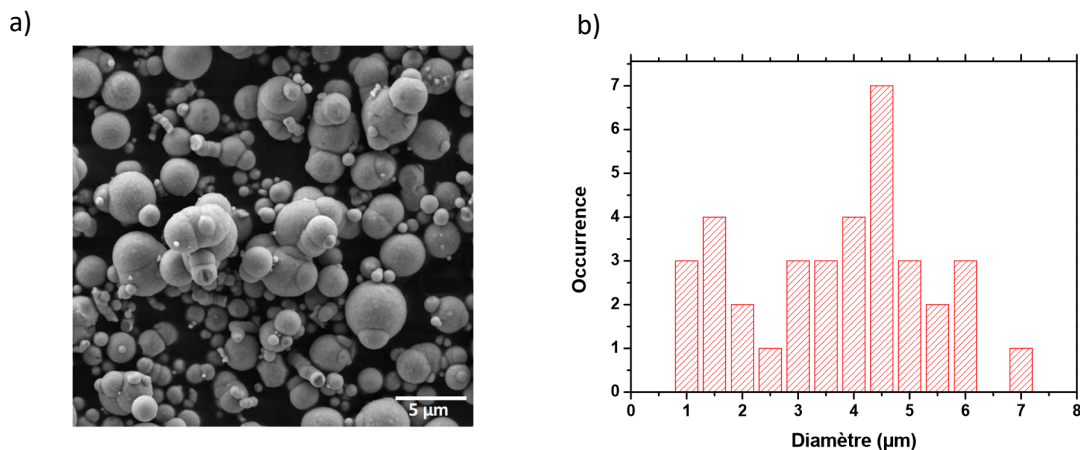


Figure 35 : a) Image prise au MEB des particules de Fe-C b) Distribution en diamètre des particules, mesurées à partir des images MEB sur une population de 36 particules.

Bien qu'elles présentent une forme sphérique, les particules se sont agglomérées en amas. Il en résulte des particules polymorphes avec des diamètres compris entre 0,5 et 7 µm.

Les caractérisations des composites par tomographie à rayons X (résolution 0,3 µm) ont permis d'effectuer une étude granulométrique des poudres dans le polymère. La Figure 36 représente la distribution en diamètre des particules, obtenue par cette méthode. La granulométrie mesurée est cohérente avec celle observée au MEB.

## Chapitre II : Méthodes expérimentales pour la fabrication et la caractérisation du i-PDMS

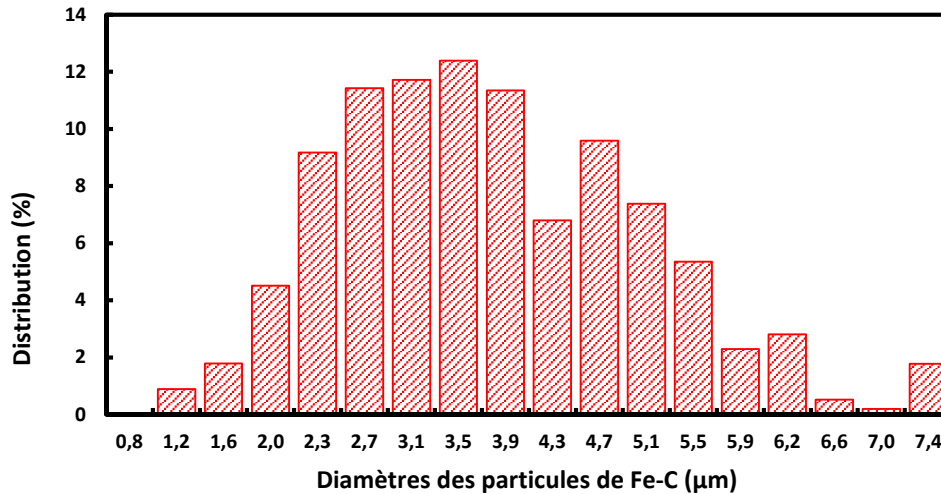


Figure 36 : Granulométrie des poudres de Fe-C obtenue par tomographie à rayons X

Ces poudres ont été analysées par diffraction à rayons X afin d'identifier les phases en présence. Les mesures ont été réalisées avec une source de rayons X de cuivre, ayant une longueur d'onde de  $1,5418 \text{ \AA}$ . Le diffractogramme obtenu est présenté Figure 37. Nous observons un pic très intense à un angle  $2\theta = 44,718^\circ$  et un second pic très large et peu intense à  $2\theta = 65,1^\circ$ . La structure cristalline du fer à l'équilibre est cubique centrée (bcc). Grâce au logiciel libre Powdercell, nous avons ajusté le paramètre de maille afin de modéliser le diffractogramme obtenu expérimentalement. Le premier pic obtenu correspond à la réflexion hkl (110) tandis que le second pic correspond à la réflexion hkl (200), en cohérence avec des données publiées pour des poudres de Fe-C [10], [11]. Sachant que, dans la limite du rapport signal sur bruit, aucun autre pic n'est observé, les mesures de diffraction à rayons X confirment que la poudre est composée, presque exclusivement, de fer  $\alpha$ . Le diffractogramme obtenu présente également la signature d'un matériau amorphe, le PDMS, aux bas angles.

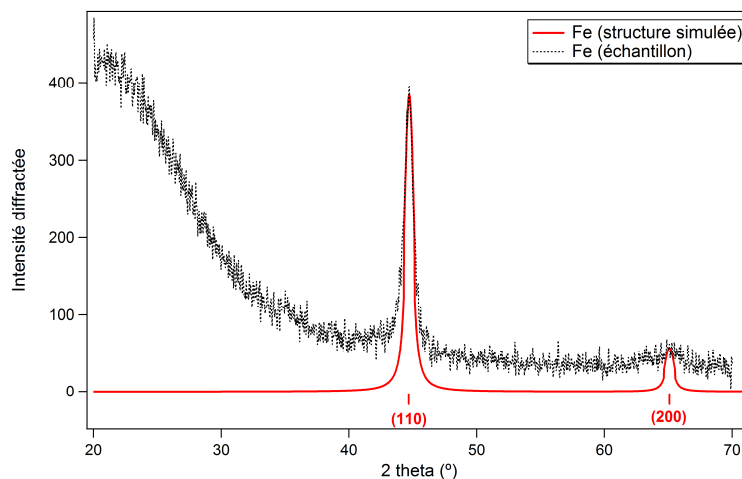


Figure 37 : Diffractogramme de Fe-C expérimental (noir) et calculé (rouge)

À 97% de fer, nous sommes dans le domaine d'équilibre de deux phases, la solution solide  $\alpha$ , dans laquelle la solubilité du carbone est infime (0,008 wt%), et le composé défini  $\text{Fe}_3\text{C}$  (cémentite). Or, en diffraction de rayons X, nous n'observons pas de trace significative de carbone, il y a peut-être des traces infimes de cémentite, mais nos poudres sont essentiellement composées de fer  $\alpha$ , aux propriétés ferromagnétiques douces.

## Chapitre II : Méthodes expérimentales pour la fabrication et la caractérisation du i-PDMS

Enfin, les propriétés magnétiques des particules ont été mesurées au magnétomètre SQUID. Une mesure d'aimantation à température ambiante (MH300K) est réalisée (Figure 38). Les poudres de Fe-C ont été déposées sur un film adhésif et leur aimantation (en kA/m, correspondant à  $\mu_0 H$ ) a été mesurée sous un champ magnétique variant de 4 T à -4 T.

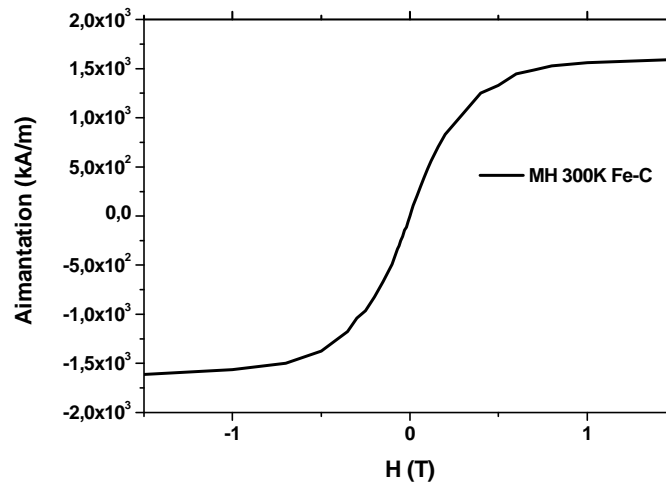


Figure 38 : Mesure d'aimantation à température ambiante de 1,5T à -1,5T du Fe-C

Nous obtenons une courbe d'aimantation fermée, réversible. Nous observons une saturation  $M_s$  de  $10^3$  kA/m (environ 2 T), atteinte pour un champ d'environ 1 T (96,3%  $M_s$  à 1T). La proximité de cette valeur d'aimantation avec des mesures reportées dans la littérature [12] sur des nanofils de fer- $\alpha$  ( $M_s = 1,3 \cdot 10^3$  kA/m) confirme aussi que les poudres de Fe-C sont composées majoritairement de fer pur.

### 2. Polydiméthylsiloxane (PDMS)

Le Polydiméthylsiloxane est un élastomère largement utilisé pour la réalisation de microsystèmes fluidiques. Comme indiqué Figure 39, il est composé de groupements siloxanes répétés, composés d'une liaison Si-O et de deux groupements méthyles (-CH<sub>3</sub>) substitués sur l'atome de silicium [13].

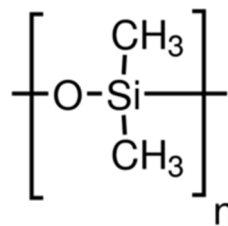


Figure 39 : Formule chimique du diméthylsiloxane, unité monomère du PDMS

Il s'agit d'un matériau diélectrique ( $1,2 \cdot 10^{14} \Omega \cdot \text{cm}$ ), perméable aux gaz, souple, et simple à mettre en œuvre. Son utilisation pour la fabrication de microsystèmes via la lithographie douce fut initiée par Georges Whitesides à Harvard [14]. Ce choix vient en grande partie de sa capacité à répliquer des motifs à partir de moules, avec une résolution de quelques dizaines de nm. Il offre également de nombreux avantages tels que :

- Sa transparence dans le spectre visible, le rendant adapté pour des études au microscope optique.
- Le fait qu'il soit chimiquement inerte.
- Sa biocompatibilité, qui en fait un matériau de choix pour les applications biomédicales.
- Son faible coût.

## Chapitre II : Méthodes expérimentales pour la fabrication et la caractérisation du i-PDMS

Le PDMS utilisé au laboratoire (Sylgard 184 de Dow Corning) est vendu comme un kit composé du polymère de “base”, non-réticulé, et un agent réticulant. L’agent réticulant permet d’assurer la formation de ponts chimiques de réticulation entre les chaînes de pré-polymère. Nous mélangeons les deux produits du kit dans une proportion 10 :1 de pré-polymère et de réticulant. Une fois le mélange réalisé, le polymère réticule en plusieurs jours à température ambiante, et en 3h à une température de 70°C. L’élastomère obtenu permet de fabriquer facilement, rapidement et par lithographie douce des dispositifs aux dimensions micrométriques.

La surface du PDMS peut par ailleurs être activée par un plasma oxygène et collée de manière irréversible avec du verre, du silicium ou du PDMS, ce qui permet d’obtenir des microsystèmes fluidiques étanches [15]. Ce processus correspond à l’augmentation du nombre d’atomes d’oxygène à la surface du PDMS. En effet, sous l’action des radicaux oxygénés, les groupements méthyles de surface sont progressivement remplacés par des groupements hydroxyles (-OH) pour former des silanols (Si-OH). Ainsi lorsque les deux surfaces sont mises en contact, des liaisons Si-O-Si (appelées également “ponts siloxanes”) lient les deux parties de manières covalentes comme présenté Figure 40.

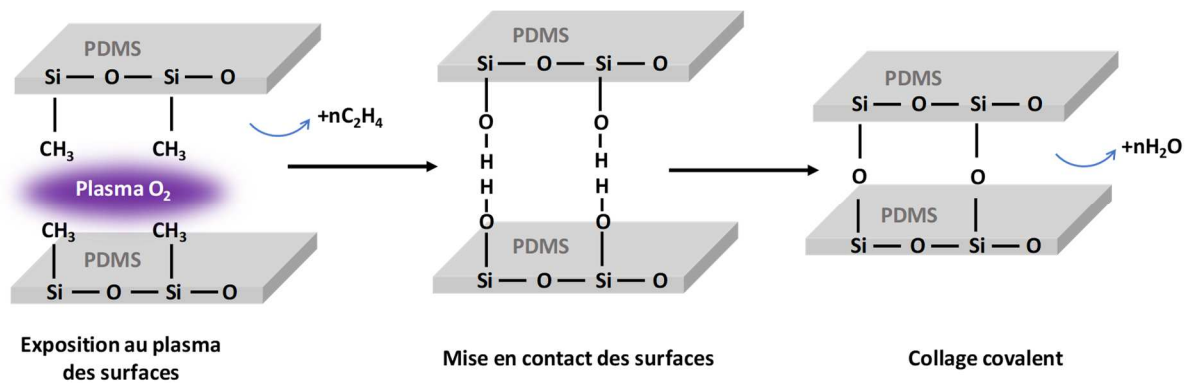


Figure 40 : Schéma de principe du collage par plasma d’oxygène. Sous l’effet du plasma oxygène, des silanols (Si-OH) sont formés en surface du PDMS. Le traitement de surface permet alors le collage covalent (pont siloxane) de deux surfaces de PDMS.

Le PDMS est principalement utilisé pour le prototypage rapide et facile de microsystèmes fluidiques en laboratoire [16]. Notons que les microsystèmes fluidiques peuvent aussi être réalisés avec des polymères thermoplastiques (COC, PMMA, ...). Ces polymères, compatibles avec la production de masse, sont privilégiés par les industriels pour réaliser des microsystèmes.

### 3. Polymère composite (i-PDMS)

L’approche composite permet de conférer au PDMS des propriétés magnétiques tout en préservant plusieurs de ses caractéristiques. Ainsi, le composite peut être moulé par lithographie douce. Il peut être collé par plasma oxygène, répondant ainsi à la problématique d’intégration hétérogène des matériaux magnétiques dans des systèmes polymères [17].

Le composite i-PDMS (pour iron-PDMS) est obtenu en mélangeant des poudres de Fe-C caractérisées au paragraphe précédent, avec du PDMS sous sa forme visqueuse (Figure 41). Le mélange est réalisé dans un mortier, pendant au moins 4 minutes afin d’obtenir une mixture homogène.

## Chapitre II : Méthodes expérimentales pour la fabrication et la caractérisation du i-PDMS

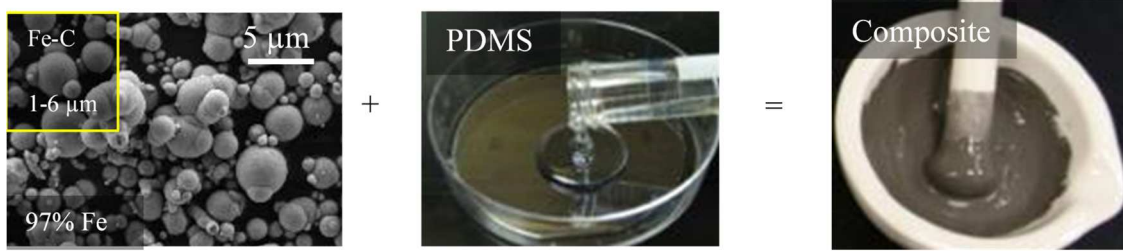


Figure 41: Étapes de préparation du composite i-PDMS

Les propriétés magnétiques du composite peuvent être modulées selon la concentration en poudre de Fe-C. Elle peut s'exprimer en concentration massique ou volumique du Fe-C dans le polymère, et être calculée comme suit :

$$wt\%_{fer} = \frac{m_{fer}}{m_{fer} + m_{PDMS}} \times 100 \quad (27)$$

$$vol\%_{fer} = \frac{\frac{m_{fer}}{\rho_{fer}}}{\frac{m_{fer}}{\rho_{fer}} + \frac{m_{PDMS}}{\rho_{PDMS}}} \times 100 \quad (28)$$

Des composites dont la concentration est comprise entre 1 et 83 wt% ont été réalisés. Ce manuscrit présente essentiellement les travaux réalisés avec des composites i-PDMS de concentrations : 1 wt%, 5 wt% et 10 wt%. Le composite est ensuite placé dans un moule, puis réticulé à 70 °C pendant 3h en présence ou non d'un champ magnétique.

### III. Membranes de i-PDMS auto organisée

Les particules peuvent s'auto-organiser sous forme de chaînes de particules via l'application d'un champ magnétique pendant la réticulation du polymère, ce processus sera détaillé dans le chapitre III. Deux types de films composites auto-organisés ont été réalisés. Soit les chaînes de particules ont été orientées dans le plan du film composite, ces derniers étant utilisés pour caractériser l'anisotropie magnétique du composite en fonction de la concentration. Soit, les chaînes de particules ont été orientées perpendiculairement au plan du film, dans l'axe de son épaisseur. Dans ce cas, les chaînes de particules sont mises en œuvre comme micro-pièges magnétiques en micro-système.

#### 1. Auto-organisation des particules dans le plan du film composite

Le protocole de fabrication est décrit Figure 42. Les moules, de forme carrée (5 mm de diagonale) et circulaire (5 mm de diamètre), ont été obtenus avec une résine sèche (Ethertec®, 50 μm d'épaisseur) lithographiée sur lames de verre. Les moules ont été ensuite silanisés pour faciliter le démoulage des films. Le i-PDMS a été coulé dans ces moules, l'excédent étant ratisé à l'aide d'une lame de plastique souple. La réticulation a été réalisée à 70°C pendant 3h entre deux aimants séparés de 6 cm (en position attractive). Ces aimants de NdFeB de dimensions 10 x 11 x 2,5 cm<sup>3</sup>, génèrent un champ quasi-uniforme (gradient de l'ordre de 18 mT/m d'après les simulations par éléments finis réalisées avec COMSOL®) de 130 mT, mesuré au Gaussmètre (Keithley) et provoquent l'auto-organisation des particules dans le plan du film composite comme illustré Figure 42.d). Les travaux de Gosh et Puri [18] concernant l'auto-organisation de nanoparticules de magnétite (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) dans une matrice de PDMS,



## Chapitre II : Méthodes expérimentales pour la fabrication et la caractérisation du i-PDMS

démontrent l'avantage d'utiliser un champ magnétique uniforme lors du processus d'auto-organisation des particules. Ils observent en effet que l'utilisation d'un champ uniforme permet l'obtention de chaînes plus longues qu'en appliquant des champs non uniformes. Finalement, les films sont découpés à l'aide d'un scalpel et démoulés.

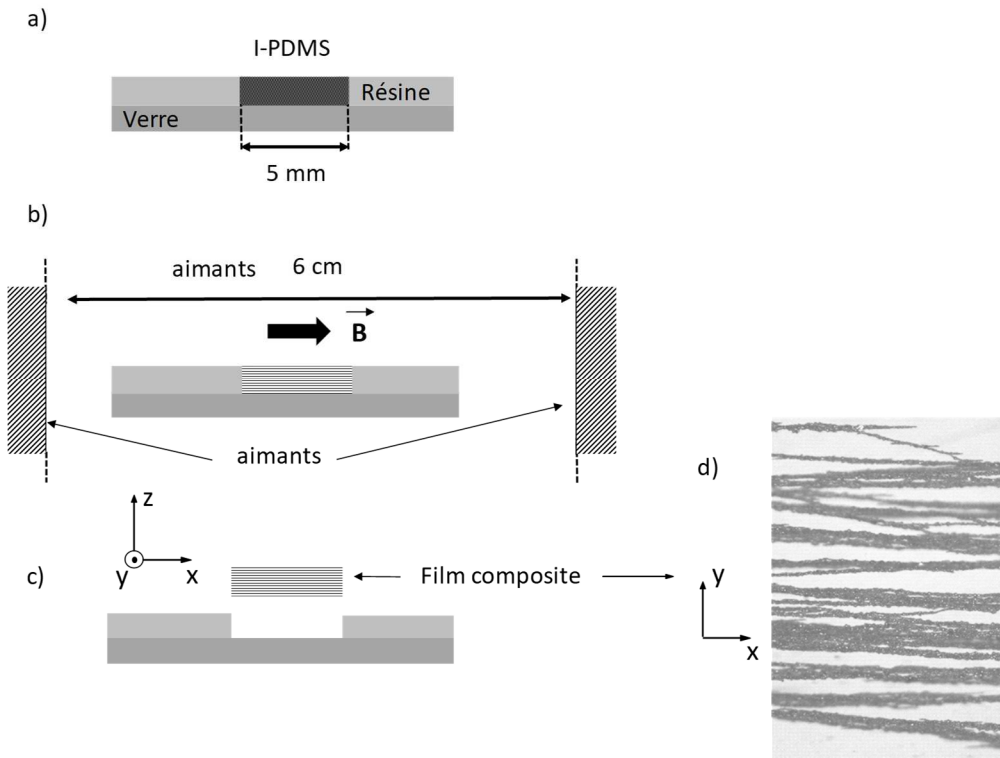


Figure 42 : Étapes schématiques de fabrication des composites dont les particules sont organisées dans le plan. a) le composite est coulé dans les moules lithographiés, b) puis recuit à 70°C pendant 3h entre deux aimants NdFeB générant un champ homogène de 130 mT au niveau du film pour organiser les particules de Fe-C, c) enfin, il est détaché au scalpel puis démoulé. d) Photographie d'un film concentré à 10wt%, vu de dessus, et dont les particules sont organisées dans le plan.

Une fois démoulés, ces films composites ont permis d'étudier l'anisotropie magnétique via des mesures SQUID. Ces résultats sont discutés chapitre III. Notons que des membranes composites concentrées à 83 wt%, anisotropes et isotropes, ont également été intégrées en microsysteme pour comparer les forces magnétiques générées [19].

### 2. Auto-organisation des particules hors du plan de la membrane

Le second procédé de fabrication développé est dédié à l'organisation des particules perpendiculairement au plan du film composite. Cette technique permet d'obtenir des structures allongées, diluées dans la matrice PDMS et qui peuvent être mises en œuvre comme micro-pièges magnétiques. Dans ce cas, nous avons réalisé des films composites à des concentrations de 1 wt%, 5 wt% et 10 wt%.

Ces films étant destinés à être intégrés dans des microsystemes, l'élimination des moules avant démoulage du composite est nécessaire. Les résines photosensibles impliquant l'utilisation de solvants pour les dissoudre, nous avons opté pour des moules en Kapton. Il s'agit d'un film adhésif, de 100  $\mu\text{m}$  d'épaisseur, qui peut être découpé par xurographie [20]. Ces moules en Kapton présentent l'avantage de pouvoir être utilisés comme moules temporaires, que l'on peut décoller de la lame de verre une



## Chapitre II : Méthodes expérimentales pour la fabrication et la caractérisation du i-PDMS

fois le composite réticulé. La résolution spatiale de la xurographie, limitée à quelques centaines de micromètres, est inférieure à celle de la lithographie, mais suffisante pour notre application.

Le procédé de fabrication est représenté Figure 43. La première étape consiste à silaniser des lames de verres. Des moules en Kapton, de forme carrée de 10 mm de côté, sont ensuite collés sur les lames de verre. Comme précédemment, le composite est coulé dans les moules, puis réticulé à 70°C pendant 3h entre deux aimants. Cette fois-ci, les aimants sont positionnés de manière à imposer un champ magnétique hors plan du film, le composite étant positionné sur un des deux aimants. Le champ magnétique généré dans le composite est de 150 mT et est quasiment uniforme. Les simulations par éléments finis (Comsol<sup>®</sup>) ont permis de calculer un gradient de champ de 0,25 T/m. Après réticulation, le moule de Kapton peut alors être retiré, laissant le film réticulé sur la lame de verre. Du PDMS pur est coulé sur le film, puis réticulé à 70 °C pendant 3h, afin d'obtenir une membrane plane i-PDMS/PDMS de 2mm d'épaisseur.

L'adhésion entre le composite et le PDMS est irréversible [21]. La membrane obtenue est enfin séparée de la lame de verre. Les chaînes de particules enterrées dans la membrane perpendiculairement à son plan feront office de pièges magnétiques en microsysteme. Deux images de membranes composites vues de dessus, concentrées respectivement à 1 et 5 wt%, sont présentées Figure 43.f.

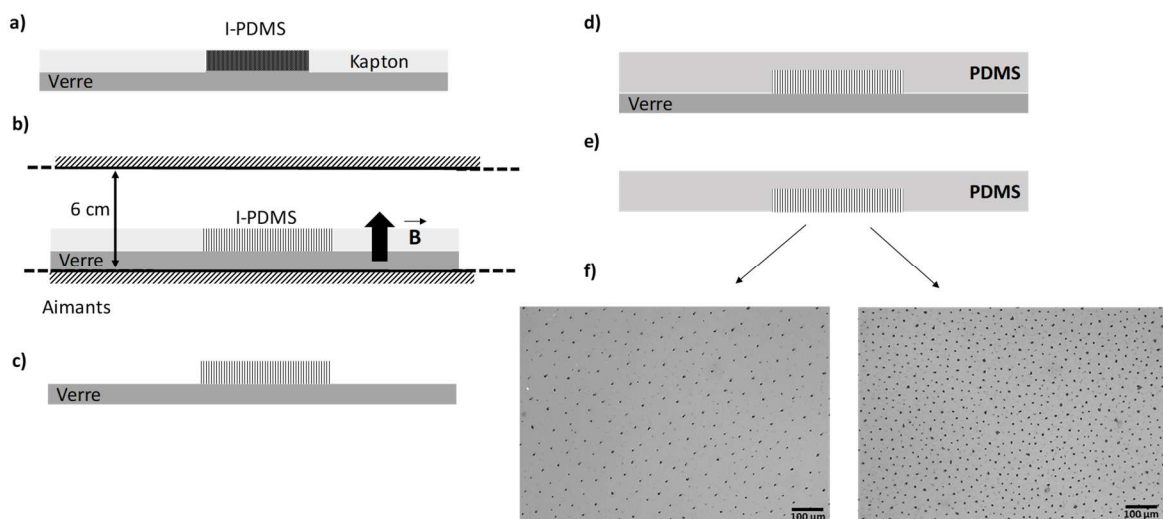


Figure 43 : Étapes de fabrication des membranes composites. a) le composite est coulé dans les moules en Kapton xurographiés b) Les films composites sont recuits à 70°C pendant 3h entre deux aimants NdFeB générant un champ de 150 mT pour organiser les particules de Fe-C verticalement c) Le moule Kapton est détaché de la lame de verre, laissant le film de i-PDMS apparent d) une couche de PDMS pure est coulée sur le film et recuit à 70°C pendant 3h et e) La membrane i-PDMS/PDMS obtenue est retirée. f) Photographies réalisées au microscope de membranes vues de dessus et concentrées à 1 wt% et 5 wt%.

## Chapitre II : Méthodes expérimentales pour la fabrication et la caractérisation du i-PDMS

### IV. Fabrication de dispositifs intégrant des réseaux de micropièges

La fabrication de ces dispositifs consiste à réaliser, d'une part les membranes composites présentées ci-dessus, et d'autre part des microcanaux par lithographie douce [10], [16] et enfin à coller ces deux parties par plasma  $O_2$ . Pour les différentes caractérisations menées en microsystèmes, nous avons réalisé des masques pour des canaux présentant 1 ou 2 entrées et une sortie, une hauteur de 50  $\mu\text{m}$  ou 100  $\mu\text{m}$  et une largeur de 1000  $\mu\text{m}$  ou 2000  $\mu\text{m}$ .

Le procédé de fabrication des microsystèmes est présenté Figure 44. Pour mouler les microcanaux, nous avons utilisé la résine sèche négative Ethertec<sup>®</sup>, d'épaisseur 50  $\mu\text{m}$ , et dont l'utilisation de deux couches permet l'obtention d'une épaisseur de 100  $\mu\text{m}$ . Les moules ont été obtenus soit par lithographie UV en utilisant des masques en plastique soit par lithographie laser. La réalisation de masques en plastique (dessinés sur le logiciel CleWin<sup>®</sup> et imprimés à 3600 dpi) est plus simple et moins onéreuse que la réalisation de masque en verre et la résolution de 30  $\mu\text{m}$  est suffisante pour nos microcanaux (1000 à 2000  $\mu\text{m}$  de large). Une manière plus rapide d'obtenir des moules, avec une résolution plus élevée, est la lithographie laser. La lithographie laser consiste à écrire directement le motif souhaité sur la résine à l'aide d'un faisceau laser. Cette dernière présente une résolution très élevée (jusqu'au micromètre), mais requiert un équipement onéreux. Cet équipement ayant été acquis par le laboratoire au cours de la thèse, nous l'avons alors utilisé pour réaliser les moules afin de nous affranchir des délais d'attente inhérents à l'impression de masques plastiques.

Dans le cas de la lithographie UV (UVKUB2, Kloe<sup>®</sup>), les masques sont apposés sur la résine, celle-ci est insolée par un rayonnement UV (9,2 mW 10 s). Dans le cas de la lithographie laser ( $\mu\text{PG101}$ , Heidelberg instruments<sup>®</sup>), nous avons utilisé un faisceau de diamètre 5  $\mu\text{m}$  permettant une vitesse d'écriture de 90  $\text{mm}^2/\text{min}$  (22 mW).

Avec les deux méthodes de lithographie, nous révélons nos échantillons dans un bain chimique à base de carbonate de sodium ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) à 10 g/L, pendant 8 minutes avec un agitateur orbitaire. Une fois les moules obtenus, ils sont silanisés pour faciliter le démoulage. Le PDMS est ensuite coulé sur les moules, puis réticulé pendant 2h à 70 °C. Une fois les canaux démoulés, des trous cylindriques sont réalisés, à chaque entrée et sortie, en perçant le PDMS sur toute son épaisseur à l'aide d'un poinçon (Harris Unicore<sup>®</sup>). Ces trous permettront l'insertion des capillaires après le collage des dispositifs. Finalement, les canaux sont collés sur les membranes composites grâce à un plasma  $O_2$ .

Comme indiqué précédemment, différents types de canaux ont été réalisés selon les expériences menées en microfluidique. Plus précisément, deux types de microsystèmes ont été développés. Dans un premier temps, afin d'évaluer les forces magnétiques générées par les pièges, nous avons réalisé des systèmes à deux entrées, la largeur du canal étant de 2 mm et sa hauteur de 50  $\mu\text{m}$ . Dans ces systèmes, la surface de la zone de piégeage est de 2mm x 10mm, soit 20  $\text{mm}^2$ .

Dans un deuxième temps, nous avons réalisé des systèmes ne possédant qu'une seule entrée et dédiés à caractériser l'efficacité de piégeage de systèmes équipés d'une membrane de composite de 1000 x 10 000  $\mu\text{m}^2$ , soit 10  $\text{mm}^2$ . Les microcanaux fabriqués dans ce cas présentent une section différente que les systèmes à deux entrées : une hauteur de 100  $\mu\text{m}$  et une largeur de 1 mm.

## Chapitre II : Méthodes expérimentales pour la fabrication et la caractérisation du i-PDMS

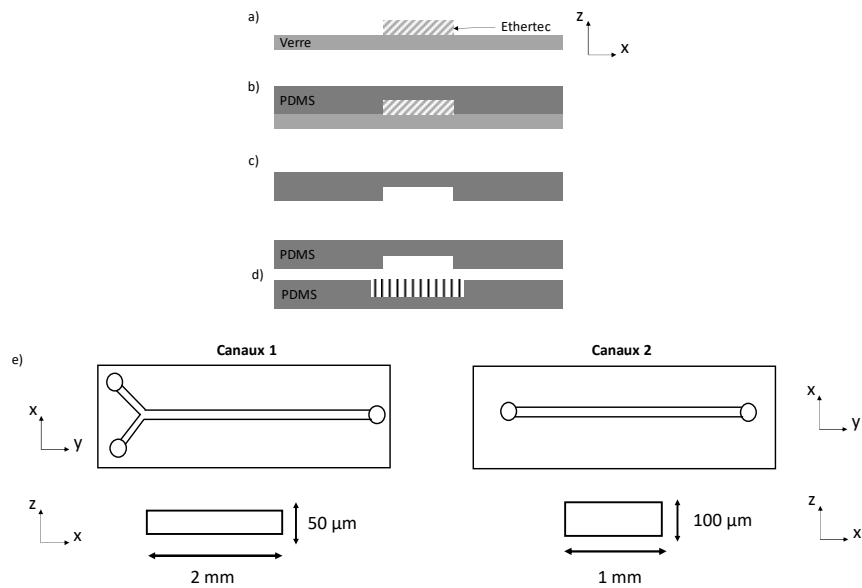


Figure 44 : Étapes de fabrication des microsystèmes. a) un moule pour le canal microfluidique est préparé par lithographie b) une couche de PDMS pur est coulée sur le moule et réticulée à 70°C pendant 3h, c) le canal est démoulé d) le canal et la membrane de i-PDMS sont collées par plasma O<sub>2</sub>. e) représentation schématique des deux types de canaux obtenus pour chaque expérience en microfluidique.

Ces systèmes seront caractérisés dans le chapitre 5 qui est dédié aux applications de piégeage de billes superparamagnétiques.

### Conclusion

Nous avons présenté dans ce chapitre les méthodes de fabrication des composites i-PDMS. Dans un premier temps, nous avons présenté deux méthodes expérimentales que nous avons utilisées pour caractériser leurs microstructures et leurs propriétés magnétiques, la tomographie à rayons X et le magnétomètre SQUID. Nous avons ensuite décrit les différents constituants des composites i-PDMS, la poudre commerciale de carbonyle de fer (Fe-C) et le Polydiméthylsiloxane (PDMS). Les caractérisations des particules de Fe-C nous ont montré leur dispersion en taille, leur diamètre étant distribués entre 0,5 et 7 µm, et qu'elles sont à 97 % constituées de fer  $\alpha$ . Le mélange des particules de Fe-C avec le PDMS permet de conférer des propriétés magnétiques au polymère tout en préservant ses propriétés de microstructuration.

La réticulation du composite sous champ magnétique permet de modifier la microstructure du composite et notamment d'auto-organiser les particules dans la matrice PDMS. Nous avons ainsi développé des films composites possédant des chaînes de particules alignées parallèlement ou perpendiculaire au plan du film.

Dans ce dernier cas, les chaînes de particules orientées perpendiculairement au plan forment un réseau de micropièges magnétiques. Nous avons présenté la fabrication de systèmes microfluidiques intégrant ces membranes i-PDMS. Des dispositifs dédiés à la mesure des forces magnétiques générées sur des billes superparamagnétiques et d'autres à la caractérisation de l'efficacité de piégeage ont été réalisés.

Ces membranes sont obtenues par un procédé de fabrication simple, les procédés traditionnels de fabrication issus la microélectronique. De plus l'utilisation de matériaux peu dispendieux rend cette approche avantageuse pour une démocratisation de fonctions magnétiques en microsystèmes.

## Chapitre II : Méthodes expérimentales pour la fabrication et la caractérisation du i-PDMS

### Références

- [1] J. Baruchel, J.-Y. Buffiere, and E. Maire, "X-ray tomography in material science," 2000.
- [2] J. Baruchel *et al.*, "Advances in synchrotron radiation microtomography," *Scr. Mater.*, vol. 55, no. 1, pp. 41–46, 2006.
- [3] A. Finkelshtein and T. Pavlova, "Calculation of x-ray tube spectral distributions," *X-Ray Spectrom. Int. J.*, vol. 28, no. 1, pp. 27–32, 1999.
- [4] "EasyTom | Système de tomographie | RX Solutions," *rx-solutions*. [Online]. Available: <https://www.rxsolutions.fr/easytom-fr>. [Accessed: 30-Jul-2019].
- [5] R. Stein, M. Petkovski, D. Engelberg, F. Leonard, and P. Withers, "Characterizing the effects of elevated temperature on the air void pore structure of advanced gas-cooled reactor pressure vessel concrete using x-ray computed tomography," presented at the EPJ Web of Conferences, 2013, vol. 56, p. 04003.
- [6] J. Clarke and A. I. Braginski, *The SQUID handbook*, vol. 1. Wiley Online Library, 2004.
- [7] W. Wernsdorfer, "Magnétométrie à micro-SQUID pour l'étude de particules ferromagnétiques isolées aux échelles," 1996.
- [8] D. Darling, "terrestrial abundance of elements." [Online]. Available: <http://www.daviddarling.info/encyclopedia/E/eltterr.html>. [Accessed: 04-Sep-2019].
- [9] T. Okamura, H. Kozima, and Y. Masuda, "On the Synthesis of Iron Carbonyl," *Sci. Rep. Res. Inst. Tohoku Univ. Ser Phys. Chem. Metall.*, vol. 1, pp. 319–325, 1949.
- [10] A. S. Rajan, M. Ravikumar, K. Priolkar, S. Sampath, and A. Shukla, "Carbonyl-iron electrodes for rechargeable-iron batteries," *Electrochem. Energy Technol.*, vol. 1, no. 1, 2014.
- [11] V. Serga, M. Maiorov, A. Cvetkovs, A. Krumina, and A. Popov, "Fabrication and characterization of magnetic FePt nanoparticles prepared by extraction–pyrolysis method," *Chemija*, vol. 29, no. 2, 2018.
- [12] K. Gandha *et al.*, "Mesoporous iron oxide nanowires: synthesis, magnetic and photocatalytic properties," *RSC Adv.*, vol. 6, no. 93, pp. 90537–90546, 2016.
- [13] J. Brandrup, E. H. Immergut, E. A. Grulke, A. Abe, and D. R. Bloch, *Polymer handbook*, vol. 89. Wiley New York, 1999.
- [14] Y. Xia and G. M. Whitesides, "Soft lithography," *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 37, no. 5, pp. 550–575, 1998.
- [15] J. C. McDonald and G. M. Whitesides, "Poly (dimethylsiloxane) as a material for fabricating microfluidic devices," *Acc. Chem. Res.*, vol. 35, no. 7, pp. 491–499, 2002.
- [16] D. C. Duffy, J. C. McDonald, O. J. Schueller, and G. M. Whitesides, "Rapid prototyping of microfluidic systems in poly (dimethylsiloxane)," *Anal. Chem.*, vol. 70, no. 23, pp. 4974–4984, 1998.
- [17] M. Brun, J.-F. Chateaux, M. Frenea-Robin, A.-L. Deman, N. Haddour, and R. Ferrigno, "Carbon-PDMS Thick Electrodes for Electrokinetic Manipulation during Cell Fusion," presented at the Microfluidics 2010, 2010, p. électronique.
- [18] S. Ghosh and I. K. Puri, "Soft polymer magnetic nanocomposites: microstructure patterning by magnetophoretic transport and self-assembly," *Soft Matter*, vol. 9, no. 6, pp. 2024–2029, 2013.
- [19] A.-L. Deman *et al.*, "Anisotropic composite polymer for high magnetic force in microfluidic systems," *Microfluid. Nanofluidics*, vol. 21, no. 11, p. 170, 2017.
- [20] L. Renaud, D. Selloum, and S. Tingry, "Xurography for 2D and multi-level glucose/O<sub>2</sub> microfluidic biofuel cell," *Microfluid. Nanofluidics*, vol. 18, no. 5–6, pp. 1407–1416, 2015.
- [21] A.-L. Deman *et al.*, "Characterization of C-PDMS electrodes for electrokinetic applications in microfluidic systems," *J. Micromechanics Microengineering*, vol. 21, no. 9, p. 095013, 2011.

## Chapitre II : Méthodes expérimentales pour la fabrication et la caractérisation du i-PDMS

# Chapitre III

## Caractérisation du i-PDMS microstructuré

Nous nous intéresserons dans ce chapitre à la microstructure interne du i-PDMS, lorsqu'il est préparé sous champ magnétique. Nous présenterons le concept d'auto-organisation, désignant un ensemble large de procédés dans lesquels est observé un arrangement spontané des composants d'un système. Cette auto-organisation, qui peut être vue comme une approche *bottom-up*, permet de moduler les propriétés physiques d'un système.

Dans un premier temps, nous détaillerons les mécanismes d'auto-organisation des membranes de i-PDMS. Nous décrirons l'influence de la concentration sur la microstructure et les propriétés magnétiques, allant d'un composite très dilué (1wt% Fe-C) à un système fortement concentré (83wt% Fe-C).

Dans un deuxième temps, nous nous focaliserons sur la microstructure et le magnétisme de membranes i-PDMS à faible concentration ( $\leq 10\text{wt\% Fe-C}$ ). La discussion s'appuiera sur les résultats de différentes caractérisations :

- la microscopie optique permettant d'observer la distribution des agglomérats Fe-C formés en taille et en distance au premier voisin,  $D_{PV}$ ,
- la tomographie à rayons X, sondant le volume de la membrane pour observer la microstructure du composite,
- la magnétométrie SQUID permettant d'étudier le processus d'aimantation.
- la microscopie à force atomique (AFM) permettant d'observer l'état de surface des membranes.

Nous terminerons par une comparaison des micropièges obtenus avec des microstructures magnétiques fabriquées par des méthodes de microfabrication.

### I. Auto-organisation des particules par interactions dipolaires

Avant réticulation, le mélange i-PDMS consiste en une suspension de microparticules ferromagnétiques (carbonyle de fer Fe-C) dans une matrice visqueuse diamagnétique (PDMS). La taille micrométrique des particules et leur nature ferromagnétique permettent de considérer que les interactions magnétiques dominent les mouvements browniens, la gravité ou les interactions électrostatiques. Les interactions magnétiques dans des matrices diamagnétiques visqueuses peuvent être analysées de la même manière que les interactions dans des ferrofluides, ou fluides magnétorhéologiques [1]–[3].

Soit deux particules magnétiques sphériques soumises à une induction magnétique extérieure  $\vec{B}_{ext} = B_{ext}\vec{e}_z$  uniforme. Celle-ci est choisie suffisamment grande pour que l'aimantation des particules soit continuellement orientée selon  $\vec{e}_z$  (cf. Figure 45).

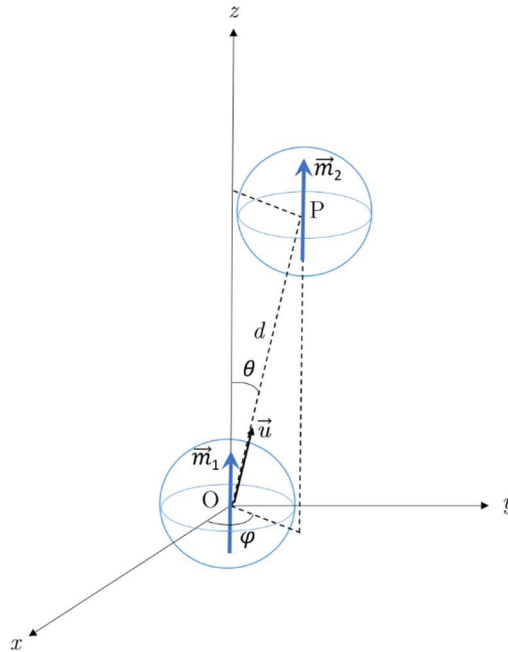


Figure 45 : Système d'axes et notations angulaires pour deux particules sphériques à une distance  $d$  l'une de l'autre.

En première approximation nous considérons que la sphère de rayon  $R_1$ , située en  $O$  est fixe. Celle-ci est uniformément aimantée tel que  $\vec{M}_1 = M_1\vec{e}_z$ . Dans l'approximation du macrospin, il est équivalent de remplacer cette sphère par un moment magnétique dipolaire ponctuel ( $\vec{m}_1 = m_1\vec{e}_z$  avec  $m_1 = \frac{4}{3}\pi R_1^3 M_1$ ), situé lui aussi en  $O$  (cf. Figure 45). L'intérêt de choisir cette source magnétique est que l'induction créée est simple et analytique. Ainsi, l'induction magnétique créée par  $\vec{m}_1$  en un point  $P$  s'écrit :

$$\vec{B}_1(P) = \frac{\mu_0}{4\pi d^3} (3 \vec{u} \cdot (\vec{u} \cdot \vec{m}_1) - \vec{m}_1) \quad (29)$$

En posant  $\vec{u} = \frac{\vec{OP}}{\|\vec{OP}\|}$  et  $d = \|\vec{OP}\|$ .

### Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

Dans la base cartésienne  $(\vec{e}_x, \vec{e}_y, \vec{e}_z)$  de la Figure 45 l'induction magnétique s'écrit :

$$\vec{B}_1(P) = \frac{\mu_0 m_1}{4\pi d^3} \begin{pmatrix} 3 \cos \theta \sin \theta \cos \varphi \\ 3 \cos \theta \sin \theta \sin \varphi \\ 3 \cos^2 \theta - 1 \end{pmatrix} \quad (30)$$

Intéressons-nous maintenant à la seconde sphère de rayon  $R_2$ , située au point P (cf. Figure 45), d'aimantation uniforme telle que  $\vec{M}_2 = M_2 \vec{e}_z$ . Le moment magnétique dipolaire ponctuel associé à cette sphère s'écrit :  $\vec{m}_2 = m_2 \vec{e}_z$  avec  $m_2 = \frac{4}{3} \pi R_2^3 M_2$ .

L'énergie potentielle magnétique du moment magnétique dipolaire  $\vec{m}_2$  s'écrit :

$$E_p = -\vec{m}_2 \cdot (\vec{B}_1(P) + \vec{B}_{ext}) \quad (31)$$

Soit :

$$E_p = -\frac{\mu_0 m_1 m_2}{4\pi d^3} (3 \cos^2 \theta - 1) - m_2 B_{ext} \quad (32)$$

Le système admet une symétrie de rotation autour de l'axe z, nous choisissons donc de placer le point P dans le plan xOy, *i.e.*  $\varphi = \frac{\pi}{2}$  afin de simplifier les calculs. Les relations suivantes se déduisent alors aisément :  $\vec{OP} = z\vec{e}_z + y\vec{e}_y$ ,  $d = \sqrt{z^2 + y^2}$ ,  $\cos \theta = \frac{z}{d}$  et  $\sin \theta = \frac{y}{d}$  où y et z sont les coordonnées du point P.

L'énergie potentielle se réécrit en fonction de y et z ainsi :

$$E_p = -\frac{\mu_0 m_1 m_2}{4\pi} \left( 3z^2 (z^2 + y^2)^{-\frac{5}{2}} - (z^2 + y^2)^{-\frac{3}{2}} \right) - m_2 B_{ext} \quad (33)$$

Il nous reste à calculer la force agissant sur  $\vec{m}_2$ , sachant que  $\vec{F} = -\overrightarrow{grad}(E_p)$ . Après quelques lignes de calculs on trouve l'expression de la force en fonction de l'angle  $\theta$  :

$$\vec{F}_2 = \frac{\mu_0 m_1 m_2}{4\pi d^4} \left( (3 \sin \theta - 15 \sin \theta \cos^2 \theta) \vec{e}_y + (9 \cos \theta - 15 \cos^3 \theta) \vec{e}_z \right) \quad (34)$$

Afin d'évaluer si la force est attractive ou répulsive, projetons là sur le vecteur unitaire  $\vec{u}$ . Ainsi si la projection est négative la force est attractive et inversement.

$$\vec{F}_2 \cdot \vec{u} = \frac{\mu_0 m_1 m_2}{4\pi d^4} (3 \sin^2 \theta - 15 \sin^2 \theta \cos^2 \theta + 9 \cos^2 \theta - 15 \cos^4 \theta) \quad (35)$$

Après simplification :

$$\vec{F}_2 \cdot \vec{u} = \frac{3\mu_0 m_1 m_2}{4\pi d^4} (1 - 3 \cos^2 \theta) \quad (36)$$



### Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

La Figure 46 présente la projection de la force sur le vecteur  $\vec{u}$  en fonction de l'angle  $\theta$  pour une distance  $d$  fixée. Pour un angle  $\theta$  supérieur à  $54,8^\circ$  et inférieur à  $125,2^\circ$  la force est répulsive.

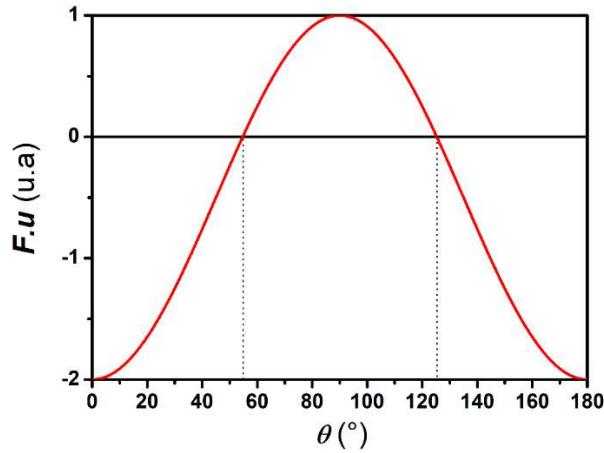


Figure 46 :  $\vec{F} \cdot \vec{u} / \left( \frac{3\mu_0 m_1 m_2}{4\pi d^4} \right)$  en fonction de l'angle  $\theta$ .

Pour une distance inter-particule donnée, le module de  $\vec{F}_2$  est évidemment fonction de  $\theta$ , cependant il n'est jamais nul. Ainsi pour les angles  $\theta = 54,8^\circ$  et  $\theta = 125,2^\circ$   $\vec{F}_2$  est perpendiculaire à  $\vec{u}$ . La représentation de  $\vec{F}_2$  pour quelques angles  $\theta$  permet d'imaginer qualitativement le mécanisme de formation des chaînes de particules (cf. Figure 47). Rappelons que la force qui s'exerce sur  $\vec{m}_1$  est égale à  $-\vec{F}_2$ . Deux particules formant un faible angle  $\theta$  vont avoir tendance à s'empiler les unes sur les autres (selon l'axe z) et former une chaîne. Cependant, si l'angle  $\theta$  est proche de  $90^\circ$  les deux particules vont s'éloigner. Ce modèle très simple nous permet, dans une première approche, de comprendre qualitativement la formation d'un réseau de chaînes de particules colinéaires à  $\vec{B}_{ext}$ , espacées entre elles.

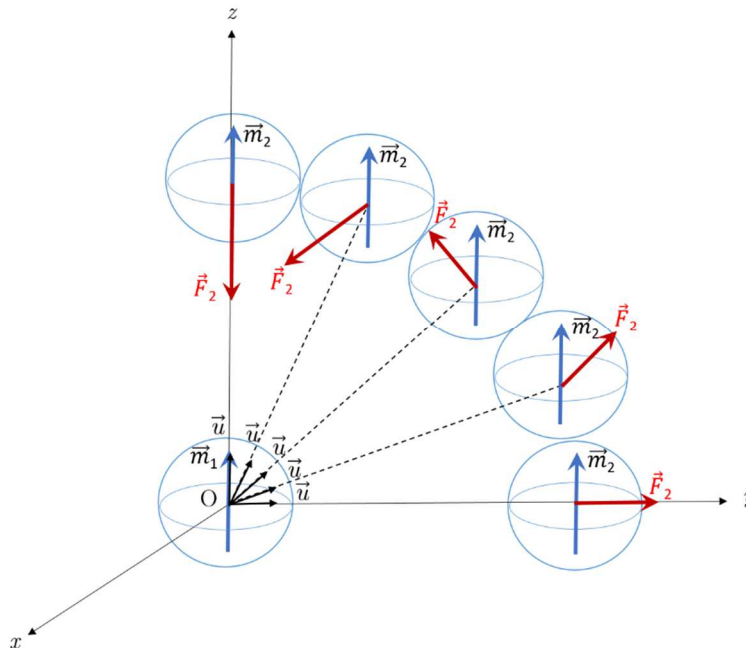


Figure 47 – Représentation de  $\vec{F}_2$  pour différents angles  $\theta$ .

### Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

Pour aller un peu plus loin dans l'étude du mouvement des particules magnétiques, nous avons tracé l'énergie potentielle magnétique dans le plan  $yOz$  (cf. Figure 48). Les zones dites "répulsive" et "attractive" délimitées par une droite d'angle  $\theta = 54.8^\circ$  apparaissent très clairement. Nous avons aussi tracé les trajectoires de deux moments magnétiques  $\vec{m}_2$  initialement placé dans la partie dite "répulsive" tel que  $\theta = 75.65^\circ$  (courbe noire) et  $\theta = 75.75^\circ$  (courbe blanche). De façon peu intuitive le moment  $\vec{m}_2$  (courbe noire) va commencer par s'éloigner du moment  $\vec{m}_1$  situé à l'origine des axes, migrer dans la zone dite "attractive", pour finalement former un dimère aligné avec l'axe  $z$ . Il en est tout autre si  $\theta = 75.75^\circ$  (courbe blanche), dans ce cas les moments magnétiques vont continuellement s'éloigner. En réalité, la limite entre la zone répulsive et attractive se situe à environ  $\theta = 75.70^\circ$ . Projeter la force sur le vecteur unitaire  $\vec{u}$  amène donc à un résultat valable uniquement pour une distance  $d$  fixé. Cela montre qu'il faut judicieusement choisir la façon de déterminer la limite entre la zone attractive et répulsive (la véritable limite est tracée en gris sur la Figure 48).

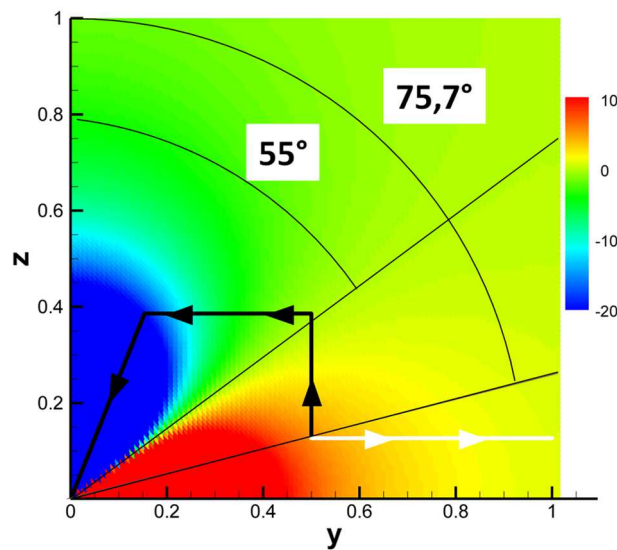


Figure 48 – Energie potentielle en unité arbitraire du moment magnétique  $\vec{m}_2$  dans le plan  $yOz$ . Trajectoire (ligne noire) d'un moment magnétique placé en  $y = 0.5$  et  $z = 0.127$ . Trajectoire (ligne blanche) d'un moment magnétique placé en  $y = 0.5$  et  $z = 0.128$ . En gris limite entre la zone attractive et répulsive, droite d'angle  $\theta = 75.70^\circ$ .

La Figure 49 montre des composites i-PDMS préparés à champ nul, et réticulés sous champ dans le cas des composites i-PDMS à 1 wt% et 5 wt%, 10 wt%, 20 wt% et 83 wt%. Ces images confirment la formation d'agglomérats dans la direction du champ appliqué, quelle que soit la concentration. À faible concentration, les chaînes formées sont bien définies, leur diamètre est relativement homogène. Au-delà de 10wt%, nous observons des ramifications entre chaînes.

Ce mécanisme est largement exploité dans le domaine des élastomères magnétorhéologiques afin de contrôler diverses propriétés physiques du composite. On peut citer le développement de composites magnétostrictifs, dans lesquels des déformations mécaniques sont induites par un champ magnétique [4], [5]. L'application probablement la plus répandue consiste au développement de composites aux conductivités thermique et électrique anisotropes. L'équipe de Cvek *et al.* [6] ont utilisé des composites i-PDMS auto-organisés à des concentrations variant de 60 wt% à 80 wt% de Fe-C. Ils ont observé que la conductivité thermique augmentait d'un facteur 1,72 en comparaison du même système non organisé. Moucka *et al.* [7] ont, quant à eux, mis à profit l'auto-organisation dans le i-PDMS à des concentrations massiques plus basses (1 à 20 wt%) afin de contrôler la conductivité électrique du composite dans une direction privilégiée. Ils ont ainsi mesuré une augmentation de la

## Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

conductivité de  $10^5$  S/cm par rapport au système non organisé ( $10^{-11}$ S/cm) à une concentration massique de 20 wt%.

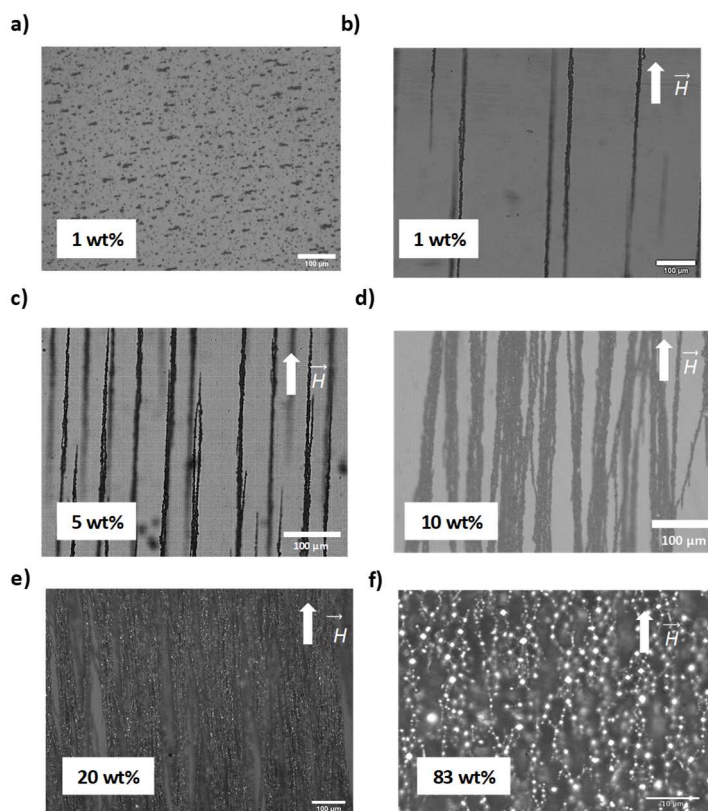


Figure 49: Images de microscopie optique de i-PDMS à a) 1 wt% non organisé b) 1 wt% auto-organisé, c) 5 wt%, d) 10 wt%, e) 20 wt% et f) 83 wt% auto-organisés. Le champ est appliqué selon une direction du plan de la membrane, dans des moules de 5 mm de côté.

## II. Le i-PDMS, un matériau polyvalent

Lors de travaux précédents ma thèse, l'équipe a étudié la réponse magnétique du i-PDMS selon sa concentration et l'organisation des particules dans la matrice PDMS [8]. Des films dont la concentration était comprise entre 1 et 83 wt% ont été réalisés. Au-delà de 83 wt%, le i-PDMS avant réticulation est très visqueux et s'apparente à une pâte difficile à mouler [9].

Deux types de films ont été réalisés : (i) des piliers de 50  $\mu\text{m}$  d'épaisseur de section carrée, de diagonale 500  $\mu\text{m}$ , et (ii) des membranes de 100  $\mu\text{m}$  d'épaisseur et coupées en carrés de 5 mm de côté. La Figure 50 présente une image au MEB d'un pilier et la caractérisation magnétique associée.

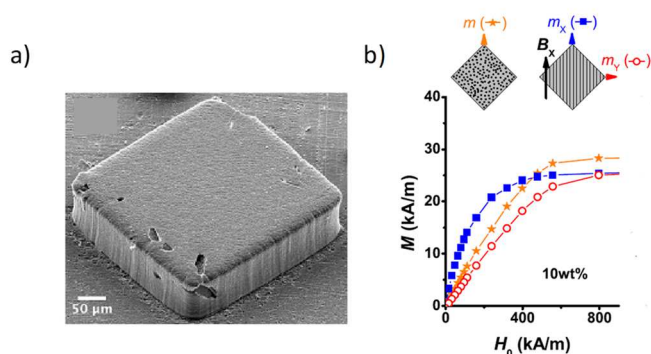


Figure 50 : Reproduite de Damien Le Roy *et al.* a) Image MEB de la microstructure caractérisée (500  $\mu\text{m}$  de diagonale). b) courbes d'aimantation pour du i-PDMS 10 wt% non organisé (étoiles orange) et organisé (carrés bleus et ronds rouges). L'aimantation du i-PDMS organisé est mesurée selon la diagonale X (carrés bleus) et la diagonale Y (ronds rouges).

### Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

Dans cette étude, un champ de 130 mT a été appliqué selon une diagonale de la section carrée du pilier. Ce choix se justifiait par la géométrie du système microfluidique développé alors. Si on considère l'anisotropie magnétique du pilier, il faut distinguer deux contributions associées à : (1) sa forme globale parallélépipédique, dont le champ démagnétisant sera une fraction de l'aimantation globale du i-PDMS, faible, et (2) la forme des agglomérats Fe-C, dont l'aimantation est celle des chaînes, plus grande. Notons que les deux diagonales du pilier ne sont pas équivalentes du point de vue des agglomérats : une des deux diagonales est une direction facile pour l'aimantation (le long des chaînes), alors que l'autre est contenue dans le plan difficile (perpendiculaire aux chaînes). Cependant, considérant la forme globale du pilier, les deux diagonales sont des directions équivalentes. Ainsi, en mesurant l'aimantation selon les deux diagonales du pilier, seule la contribution de la forme des agglomérats à l'anisotropie est mesurée.

Pour évaluer la contribution des agglomérats à l'anisotropie des piliers, nous utilisons le rapport des susceptibilités magnétiques mesurées selon les deux diagonales et notées  $\chi_{\parallel}$  (parallèle aux chaînes) et  $\chi_{\perp}$  (perpendiculaire aux chaînes), soit  $\chi_{\parallel}/\chi_{\perp}$ . L'évolution du rapport de susceptibilité a été étudiée selon la concentration du i-PDMS (variant de 1wt% à 83wt%) est montrée sur la Figure 51. Ces mesures ont été effectuées au SQUID à température ambiante sur les micropiliers [8].

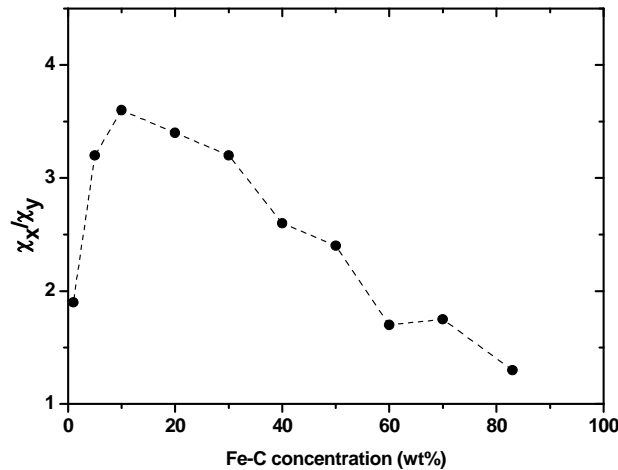


Figure 51: Anisotropie du i-PDMS en fonction de sa concentration. [8].

Nous distinguons deux régimes. L'anisotropie passe par un maximum pour une concentration autour de 10 wt%. Le rapport des susceptibilités augmente de 1,9 à 3,6 lorsque la concentration du i-PDMS passe de 1 wt% à 10 wt%. Au-delà de 10wt%, le rapport de susceptibilité diminue de manière quasi-linéaire jusqu'à une valeur de 1,2 pour une concentration de 83 wt%.

Cet effet est en accord avec les observations de Zahedi *et al.* [11] dans les composites faits de nanofils de fer en matrice PMMA (Polyméthylméthacrylate), un polymère thermoplastique. Ils ont auto-organisé magnétiquement les nanofils de fer pendant la réticulation du PMMA (à 0,2 et 0,4 wt%) puis mesuré leur aimantation parallèlement, puis perpendiculairement aux nanofils. Ils observent alors un gain de 34 % de susceptibilité magnétique lors des mesures de susceptibilités parallèles aux nanofils.

La réduction de l'anisotropie avec la teneur en Fe-C peut s'expliquer par de plus fortes interactions dipolaires entre les chaînes et un plus grand degré de ramification des chaînes à forte concentration, comme observé en microscopie (voir Figure 49). Dans des travaux initiés avant mon arrivée et auxquels j'ai participé au début de ma thèse [10], nous avons mis en évidence que même si elle est faible, l'anisotropie à forte concentration augmente sensiblement les performances en microsystèmes. Dans

### Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

cette étude, nous avons utilisé un dispositif microfluidique dans lequel une des deux parois latérales du canal était faite de i-PDMS, préparé sous champ ou à champ nul. Nous avons caractérisé les forces exercées sur des microbilles magnétiques (12  $\mu\text{m}$  de diamètre) par le composite et montré que les forces magnétiques générées sont deux fois plus importantes avec un composite préparé sous champ. La comparaison des résultats expérimentaux avec la modélisation multiphysique a mis en évidence que le bénéfice du composite faiblement anisotrope n'était pas uniquement lié à l'augmentation globale de la susceptibilité magnétique du composite, mais aussi à la contribution de gradients de champs locaux issus de la microstructure du composite.

L'aimantation du i-PDMS est portée par les particules de Fe-C. Ainsi, la fraction volumique de Fe-C détermine l'aimantation. La Figure 52 représente l'aimantation du i-PDMS mesurée sur différentes structures, en fonction de la concentration massique. Elle décrit bien la dépendance attendue considérant la fraction volumique correspondante (courbe en pointillé).

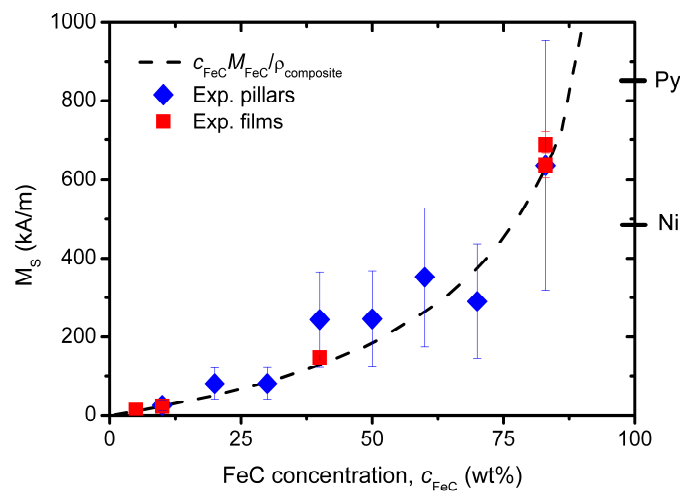


Figure 52: Évolution de l'aimantation à saturation  $M_s$  du i-PDMS en fonction de sa concentration. Les symboles losanges bleus correspondent à des films composites de 500  $\mu\text{m}$  de côté et 50  $\mu\text{m}$  d'épaisseur (piliers), les symboles carrés rouges (symboles carrés), correspondent à des films composites de 5 mm de côté et 100  $\mu\text{m}$  d'épaisseur. La courbe en pointillé décrit l'aimantation à saturation calculée selon la fraction volumique

La saturation atteint 700 kA/m pour le i-PDMS le plus concentré (83 wt%). Notons que cette valeur est comparable à l'aimantation à saturation de ferromagnétiques doux usuels tels que le nickel ou le permalloy (Py). Ils peuvent donc apparaître comme une alternative à des structures métalliques, avec l'avantage d'une plus facile intégration dans des systèmes polymères.

Sur la Figure 53 nous comparons les dépendances à la concentration de  $M_s$  et de l'anisotropie. Nous pouvons voir que l'auto-organisation des particules et la concentration sont deux leviers permettant de moduler les propriétés du i-PDMS. En particulier, nous distinguons deux utilisations distinctes. À haute concentration, le composite présente des propriétés magnétiques qui s'approchent d'un matériau massif, continu, tout en présentant une anisotropie uniaxiale modérée, et une plus grande compatibilité avec les dispositifs à base de polymères. À faible concentration, des chaînes de particules isolées, présentant une anisotropie uniaxiale, et pouvant servir pour moduler un flux magnétique extérieur à l'échelle de quelques micromètres. Nous remarquons en outre que les structures organisées présentent des géométries difficilement atteignables avec des méthodes de microfabrication usuelles. Le cœur de mon travail de thèse a porté sur le i-PDMS faiblement concentré.

## Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

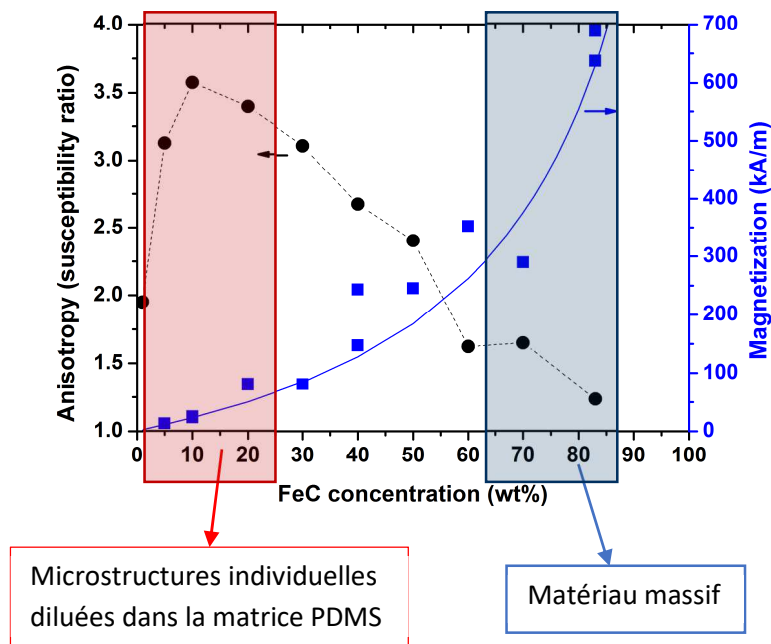


Figure 53: Anisotropie et aimantation à saturation du i-PDMS, pour des concentrations variant de 1 à 83 wt%. Les deux mises en œuvre du composite sont identifiées en bleu et rouge : (i) alternatives aux structures métalliques ou (ii) microsources de champ et gradient de champ magnétique organisées.

### III. Micropièges magnétiques en i-PDMS

Dans cette étude, le i-PDMS est microstructuré pour créer un réseau de micropièges magnétiques qui sera positionné sous un canal microfluidique. Pour cela, les particules Fe-C sont organisées en chaînes perpendiculairement au plan d'une membrane, concentrée à 1, 5 et 10 wt%. Ces membranes ont été fabriquées selon le procédé présenté dans le chapitre 2. Une vue schématique des microstructures Fe-C diluées dans la matrice PDMS, chacune dédiée à être utilisée comme un micropiège magnétique, est montrée Figure 54

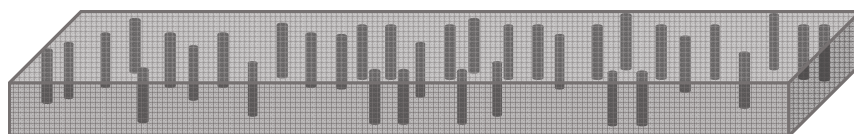


Figure 54 : Schéma d'une membrane de i-PDMS à basse concentration dont les particules de Fe-C sont auto-organisées perpendiculairement au plan de la membrane.

#### 1. Caractérisation par microscopie optique

Les membranes ont été caractérisées avec un microscope optique (Olympus® BX 51M [12]) au moyen des objectifs 10x et 20x, ayant des résolutions de 1,34  $\mu\text{m}$  et 0,84  $\mu\text{m}$ , respectivement. Il est équipé d'une caméra (Moticam, Motic®). Les profondeurs de champ des objectifs étant de l'ordre de 25  $\mu\text{m}$  et 7  $\mu\text{m}$ , respectivement en 10x et 20x, les caractérisations se limitent à l'observation de la couche superficielle de la membrane. Pour chaque concentration (1, 5 et 10 wt%), 8 échantillons ont été caractérisés.

La Figure 55 montre une vue de dessus des membranes i-PDMS. Les chaînes de particules, qui serviront de micro-pièges, sont orientées perpendiculairement au plan d'observation et apparaissent



### Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

comme des points noirs. Nous avons caractérisé leur densité, leur diamètre moyen et la distance au premier voisin, notée  $D_{PV}$ , en fonction de la concentration.

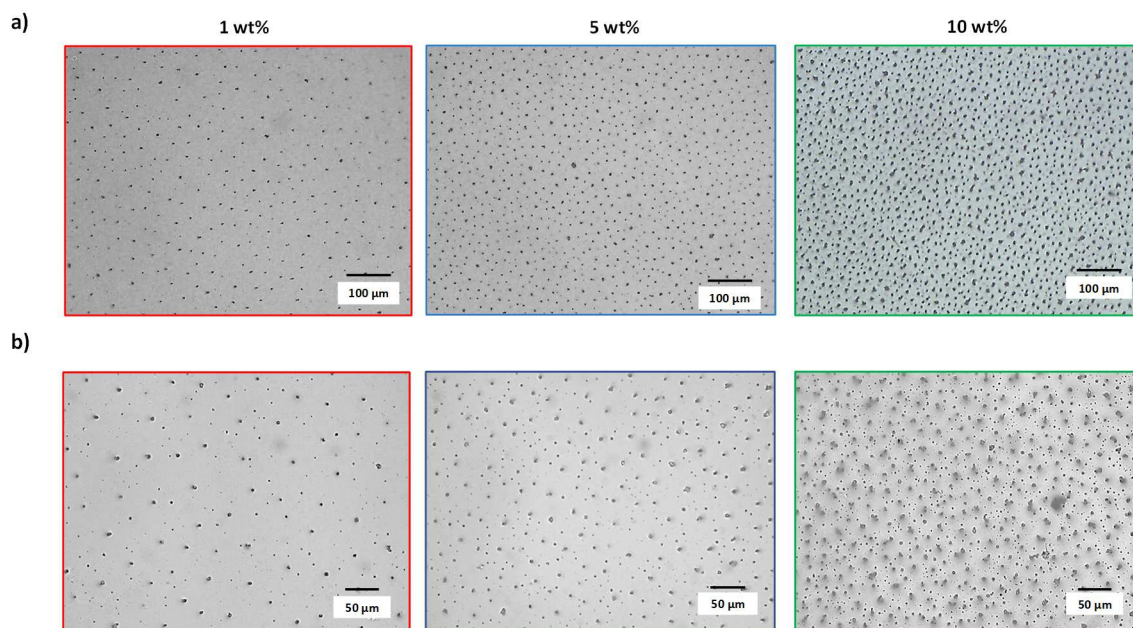


Figure 55 : Observation de membranes i-PDMS a) à l'aide de l'objectif 10x et b) l'objectif 20x.

#### a) Densité de pièges

Les images de microscopie optique ont été analysées à l'aide du logiciel ImageJ pour déterminer la densité de pièges. Les résultats sont contenus dans la Figure 56. Pour l'objectif 10x, nous obtenons des densités de **410**, **1390** et **2340** pièges/mm<sup>2</sup> en moyenne, respectivement pour des concentrations de 1, 5 et 10 wt%. Les mêmes analyses avec l'objectif 20x nous donnent des densités de **1300**, **2560** et **6300** pièges/mm<sup>2</sup> (pour 1, 5 et 10 wt%, respectivement).

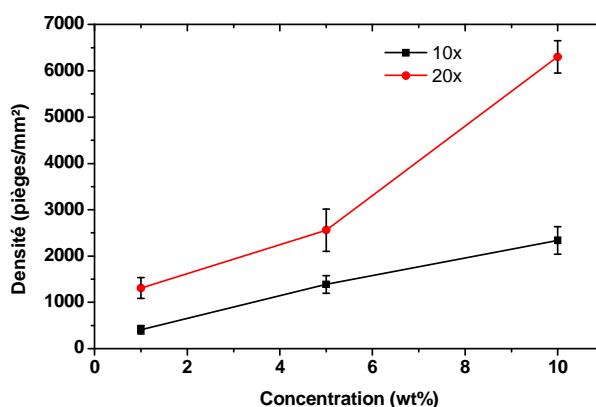


Figure 56 : Densité de pièges obtenue en fonction de l'objectif utilisé (10x et 20x), et de la concentration.

La densité de pièges augmente avec la concentration. La meilleure résolution de l'objectif 20x permet d'observer une densité jusqu'à trois fois plus importante qu'avec l'objectif 10x. Les traitements d'images nécessitent une étape de binarisation. Considérant les résolutions des deux objectifs, la différence de densité peut s'expliquer par la présence de pièges dont le diamètre est compris entre 0,84 μm et 1,34 μm. D'autre part certains pièges vus comme des chaînes individuelles à l'objectif 10x peuvent être vus comme plusieurs petites chaînes distinctes à l'objectif 20x. Nous remarquons

### Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

d'ailleurs que la différence est plus marquée à 10wt%, ce qui peut s'expliquer par une part plus importante de ramifications dans les chaînes, comme le montre la Figure 49.

#### b) Diamètres des pièges

La Figure 57 montre les distributions de taille des pièges. À 1 wt% et 5 wt%, les distributions sont proches. Avec l'objectif 10x, la distribution de diamètre semble centrée autour de 6  $\mu\text{m}$ . Avec l'objectif de 20x, nous observons deux populations, avec un premier pic centré autour de 2  $\mu\text{m}$  et un deuxième pic centré autour de 7  $\mu\text{m}$ . À 10 wt%, les chaînes ont des diamètres plus grands. Nous ne voyons qu'un pic, quel que soit l'objectif, plus large et centré autour de 8  $\mu\text{m}$ .

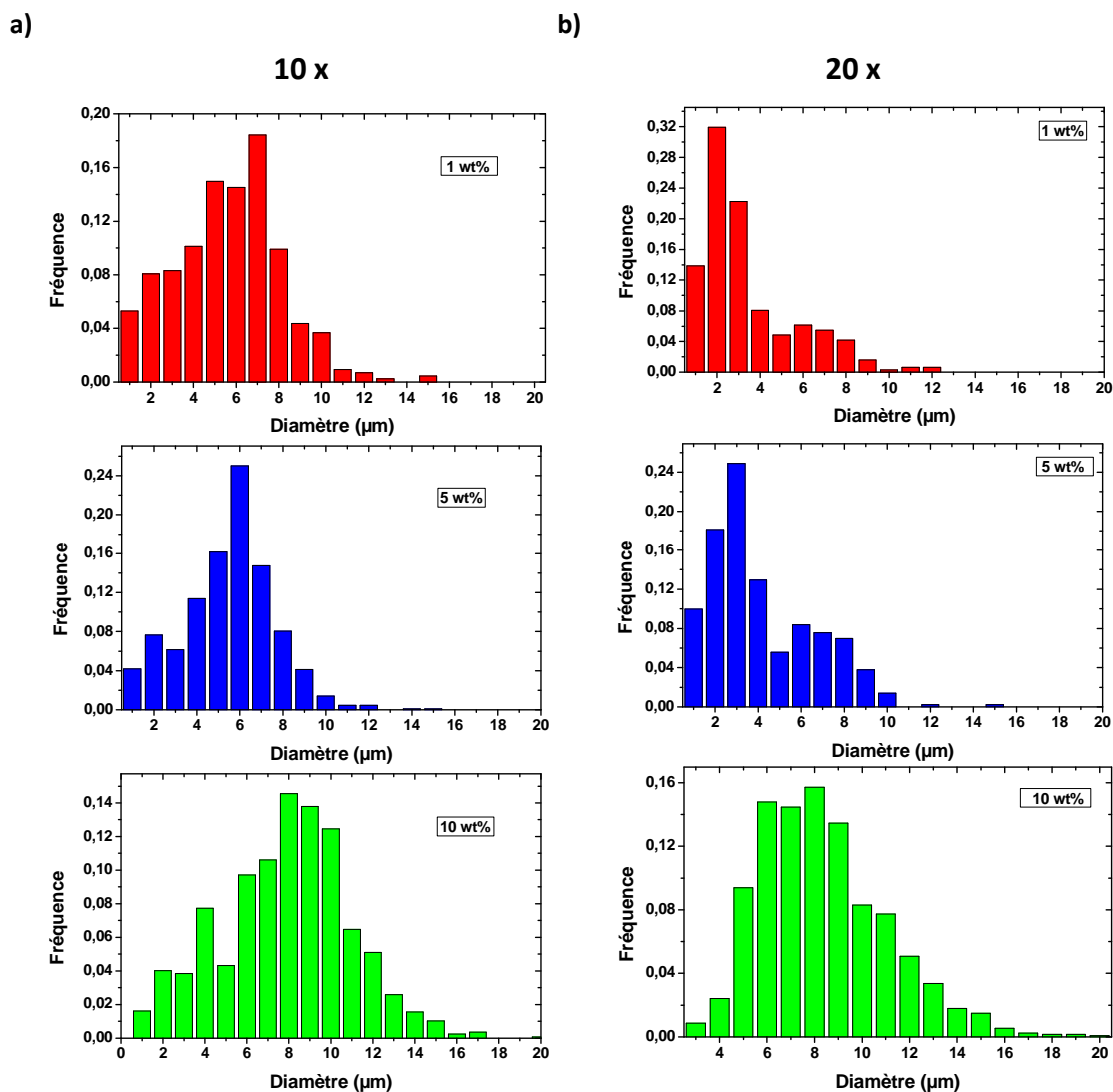


Figure 57: a) Distribution des diamètres des composites avec l'objectif x10 b) distributions des diamètres avec l'objectif x20 des composites.

Ces observations sont en accord avec celles de Su *et al.* [13] qui ont réalisé des composites PDMS/nickel auto-organisés. En faisant varier la fraction volumique de nickel et en organisant les particules sous champ, ils ont également obtenu des chaînes enterrées dans la matrice PDMS. Lorsque la fraction volumique augmente (de 1 vol% à 3 vol%), les chaînes de nickel sont de plus en plus larges. La Figure 58 montre des images de microscopie optique issues de [13].



### Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

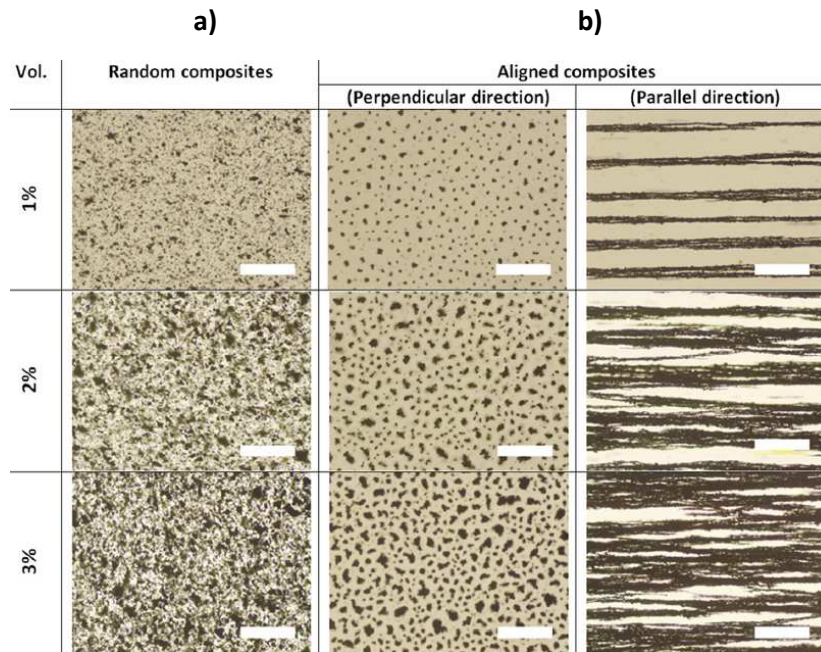


Figure 58 : D'après Su *et al.* [13] photographies au microscope optique de composites nickel/PDMS à des concentrations volumiques de 1, 2 et 3% a) non-organisés b) auto-organisés (les barres d'échelles correspondent à une longueur de 200  $\mu\text{m}$ )

Dans ces travaux, ils supposent que cet effet peut être associé à une répulsion dipolaire accrue avec la concentration. Plus les particules sont nombreuses et rapprochées, plus les forces répulsives les pousseront à former des chaînes denses.

#### c) Distances au premier voisin " $D_{PV}$ "

Pour étudier les distances au premier voisin, nous utilisons le plugin « NND » de ImageJ, qui calcule les distances centre à centre des premiers voisins des pièges détectés. Par simplicité, la distance au premier voisin sera notée  $D_{PV}$  dans la suite. La Figure 59 montre les distributions de  $D_{PV}$  en fonction de la concentration.

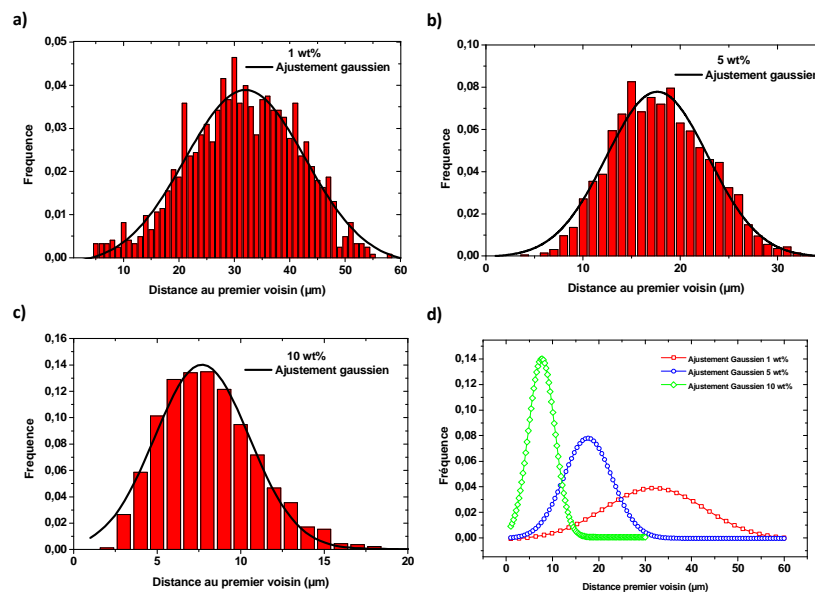


Figure 59 : Distributions des  $D_{PV}$  mesurées dans du i-PDMS organisé, concentré à a) 1 wt%, b) 5wt% et c) 10 wt%. Les analyses sont faites à partir d'observations à l'objectif 20x. d) Ajustements gaussiens à chaque concentration

### Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

Avec l'augmentation de la concentration nous observons une diminution des distances au premier voisin. Cette diminution de  $D_{PV}$  est cohérente avec l'augmentation de la densité observée auparavant à concentration croissante, menant à des distances plus faibles entre les pièges. Les distances  $D_{PV}$  moyennes sont de 31,9  $\mu\text{m}$ , 17,6  $\mu\text{m}$  et 7,7  $\mu\text{m}$ , respectivement à 1 wt%, 5 wt% et 10 wt%. La dispersion  $d$  (écart à la moyenne) de ces distributions est comparée par le rapport entre la largeur à mi-hauteur ( $fwmh$ ) et la valeur moyenne de  $D_{PV}$  :

$$d = \frac{fwmh}{D_{PV}} \quad (37)$$

D'après les ajustements gaussiens réalisés, les dispersions sont relativement proches, avec  $d_{1wt\%} = 0,84$ ,  $d_{5wt\%} = 0,82$  et  $d_{10wt\%} = 1$ .

Il est difficile d'évaluer l'ordre de l'assemblée de chaînes dans une vue de dessus, telle que montré sur la Figure 55, simplement à partir d'observations. D'après la discussion sur le mécanisme de formation, les chaînes subissent des forces de répulsion dans le plan de la membrane. Or la distribution des  $D_{PV}$  est un paramètre qui permet d'argumenter l'organisation des membranes. En effet, pour une distribution aléatoire de  $N$  objets sur une surface donnée, qu'on prendra carrée, de côté  $L$ , la distribution des distances centre à centre est décrite par une loi de Poisson [14]. Elle n'a pas de paramètre ajustable et s'écrit :

$$f(d) = \frac{2\pi N}{L^2} d \times e\left(-\frac{\pi N d^2}{L^2}\right) \quad (38)$$

Pour prendre en compte l'encombrement des particules, nous avons réalisé une étude numérique décrivant un tir aléatoire de particules sur un plan 2D avec le logiciel MATLAB<sup>®</sup>. Les paramètres de cette matrice (distributions de taille et densité de structures) découlent de nos mesures en microscopie avec l'objectif 20x. La Figure 60 montre un comparatif des images de microscopie optique et ce qui est attendu pour une distribution aléatoire du même nombre d'objets.

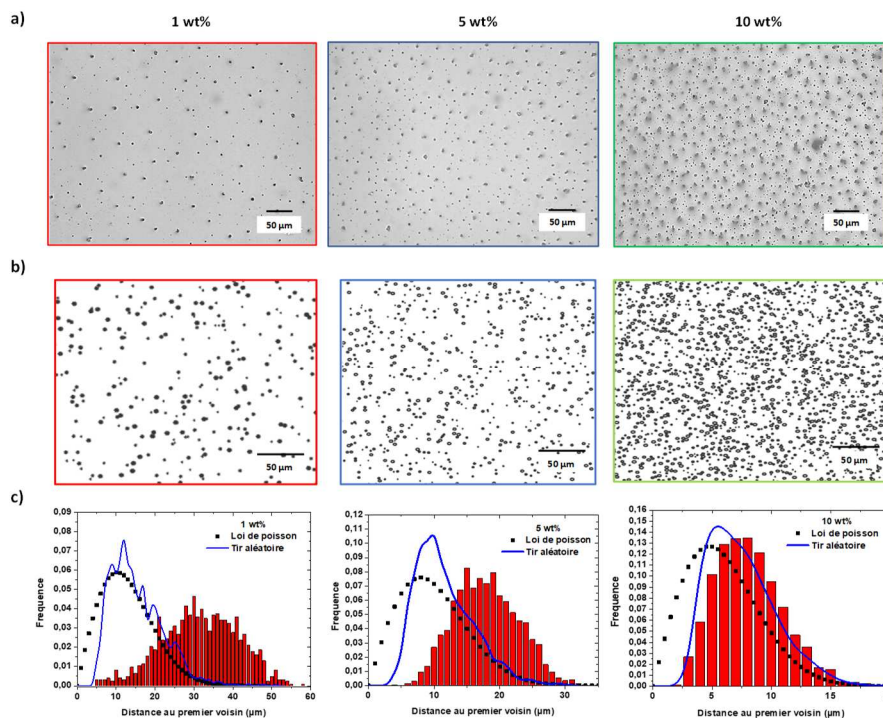


Figure 60: Comparaison avec une distribution aléatoire : a) Image des membranes i-PDMS (objectif x20) et b) répartition aléatoire de particules. Les tailles des particules générées et leur densité sont tirées de nos analyses du composite en microscopie optique. c) Comparaison entre les deux modèles aléatoires de distances  $D_{PV}$  et la distribution de  $D_{PV}$  mesurée pour les membranes à 1 wt%, 5 wt% et 10 wt%.

### Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

Sur la Figure 60.c, nous comparons les distributions de  $D_{pv}$  réelles (histogrammes) avec des simulations de distributions aléatoires (courbes). Dans le cas des échantillons à 1 et 5 wt%, les modèles de répartition aléatoires ne permettent pas de décrire le système, ce qui confirme un certain degré d'ordre du fait des répulsions dipolaires. À 10 wt%, la densité de pièges est plus importante et la distribution de  $D_{pv}$  se resserre et se rapproche d'une distribution aléatoire. Cependant, les images obtenues au microscope ou par tir aléatoire montrent qu'à 10 wt%, la densité des pièges n'est toujours pas aléatoire mais la distribution s'en approche. La différence observée avec les objectifs 10x et 20x montre que les pièges de gros diamètres sont organisés alors que les petits diamètres sont aléatoires, conséquence de leur faible rayonnement magnétique.

Pour résumer les résultats de microscopie optique, en faisant varier la concentration des membranes i-PDMS, nous avons accès à des densités de pièges entre 1300 et 6300  $\text{mm}^{-2}$ , avec des distances au premier voisin comprises entre 32 et 8  $\mu\text{m}$ . Les diamètres des pièges sont majoritairement inférieurs à 10  $\mu\text{m}$ .

## Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

### 2. Analyse de la microstructure du composite par Tomographie à rayons X

La technique de tomographie à rayons X est ici utilisée pour sonder la structure interne du i-PDMS à 1, 5, et 10wt%. Le principe de cette technique est présenté dans le chapitre 2. Le tomographe qui a servi à nos analyses (EasyTom Nano<sup>®</sup>) a une résolution spatiale de 300 nm. Nous avons sondé un volume de  $540 \times 330 \times 72 \mu\text{m}^3$ . La Figure 61 montre les reconstructions obtenues en 3D, ainsi que la superposition des images obtenues dans les plans (z,x) et (y,x) pour les trois concentrations. Notons que dans chaque cas, le champ a été appliqué selon z lors de la réticulation du composite.

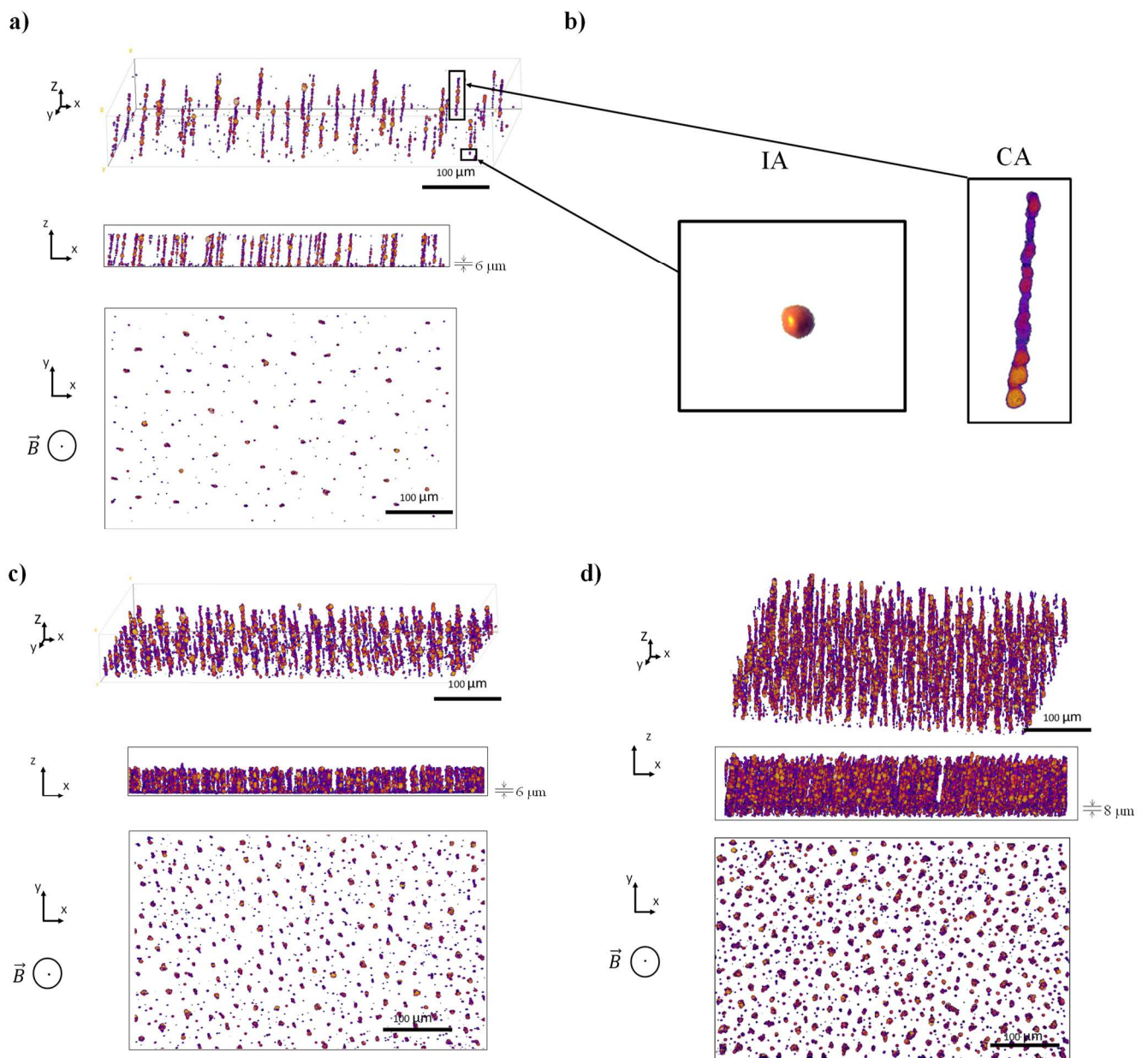


Figure 61: reconstruction 3D des membranes de composite auto-organisées obtenues par le plugin *Volume Viewer* d'ImageJ avec la projection sur l'axe xz et la projection sur l'axe xy des membranes de a) 1wt%, c) 5wt% et d) 10wt% avec b) zoom sur les différents types de structures rencontrées. Sont représentées sur les plans zx les hauteurs de 6 μm et 8 μm découpées des images pour séparer IA et CA.

### Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

La reconstruction des membranes met en évidence la structure des micropièges obtenus. Nous observons que les chaînes traversent l'épaisseur de la membrane observée. La disparité de forme et de taille des particules de Fe-C utilisées mène à la formation de chaînes irrégulières. Nous observons qu'en plus des chaînes, des agglomérats pseudo-sphériques de plus petite taille (de 6 à 8  $\mu\text{m}$  selon la concentration) se sont formés. Par simplicité, on se réfèrera à ces deux types d'agglomérats par les termes CA (Chains Agglomerates) et IA (Isotropic Agglomerates) dans la suite du manuscrit. Une image représentative de chacune de ces structures est présentée Figure 61.b. La majorité des IA sont situés dans la partie basse du moule. Une faible quantité d'entre eux apparaissent suspendus dans la matrice de PDMS.

Nous pouvons comparer ces analyses à celles de Gunther *et al.* [15], qui ont étudié par tomographie à rayons X des composites auto-organisés à base de particules ASC200 (riches en fer). Pour comparaison, les particules qu'ils utilisent sont plus grosses que les nôtres (30  $\mu\text{m}$  de diamètre en moyenne), les échantillons sont plus épais (15 mm contre 100  $\mu\text{m}$  pour nos membranes), et préparés sous un champ magnétique uniforme de 276 mT (dans notre cas  $B = 250$  mT et  $\nabla B = 0,25$  T/m). Après solidification par un recuit à 90°C pendant 2h, leurs échantillons, de concentrations comprises entre 4,6 wt% et 32,8 wt%, sont observés par tomographie à rayons X. Ils observent une dynamique proche de celle observée dans nos composites, à savoir un nombre plus important de structures dans la partie basse du moule. Cependant, dans leur cas, seules des chaînes sont présentes sans traces d'agglomérats pseudo-sphériques. La différence entre le bas du moule et le reste réside dans le fait que les chaînes tendent à se ramifier dans la hauteur du composite. Ils associent cet effet à l'action de la gravité qui tend à ce que les particules se concentrent au fond du moule. Considérant la taille des particules qu'ils utilisent (30  $\mu\text{m}$  de diamètre), nous pouvons estimer la force de gravité dans leur cas à 1 nN (en considérant la densité du fer pur,  $\rho_{fer} = 7,84$  g·cm<sup>-3</sup>). Nos particules sont plus petites et subissent une force de gravité trois ordres de grandeur inférieure, environ 2,6 pN. Elles seront donc moins sensibles à cet effet.

La même équipe a plus tard réalisé les mêmes analyses en faisant varier la valeur du champ magnétique lors de l'étape d'auto-organisation des composites [16]. Ils ont démontré que lorsque le champ magnétique augmente pour une concentration fixe en particules magnétiques, le diamètre des chaînes obtenues augmente. Cela implique une tendance plus élevée pour les particules à s'agglomérer en chaînes, très peu de particules se retrouvent alors isolées dans la matrice. La Figure 62 est tirée de cet article et compare le même composite organisé sous deux champs différents. Ces résultats permettent d'envisager qu'en appliquant un champ plus important durant la réticulation du composite nous pourrions réduire le nombre d'IA dans nos membranes et augmenter la taille de nos CA.

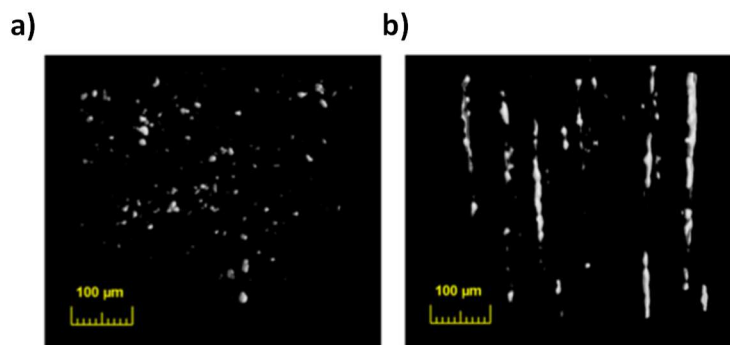


Figure 62 : Reproduction de Borbàth *et al.* Reconstructions d'images de tomographie de composites ASC200-PDMS avec des particules de diamètres 5  $\mu\text{m}$  environ, préparés sous des champs de a)  $H = 6$  mT et b)  $H = 13$  mT.



### Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

Nous avons vu que la force de gravité dans notre cas est relativement faible (2,5 pN pour des particules de 4  $\mu\text{m}$  de diamètre). Par contre, le champ appliqué lors de la réticulation n'est pas totalement uniforme, puisqu'il subsiste un gradient de champ d'environ 0,25 T/m au niveau des particules de Fe-C (estimé par simulations COMSOL<sup>®</sup>, voir chapitre 4). Ce faible gradient de champ magnétique génère une force magnétique d'environ 14 pN sur une particule de Fe-C de 4  $\mu\text{m}$  de diamètre, donc plus de 5 fois supérieure à la force de gravité et guidant aussi les particules vers le fond du moule.

#### a) Densité de pièges

En projetant les reconstructions 3D sur le plan xy, la densité du réseau de microstructures peut être déterminée. Ces réseaux sont constitués d'environ 1500, 5000 et 7000 structures/ $\text{mm}^2$  pour les composites à 1wt%, 5wt% et 10wt% respectivement. Comme nous l'avons observé en microscopie optique, la densité augmente avec la concentration (Figure 63).

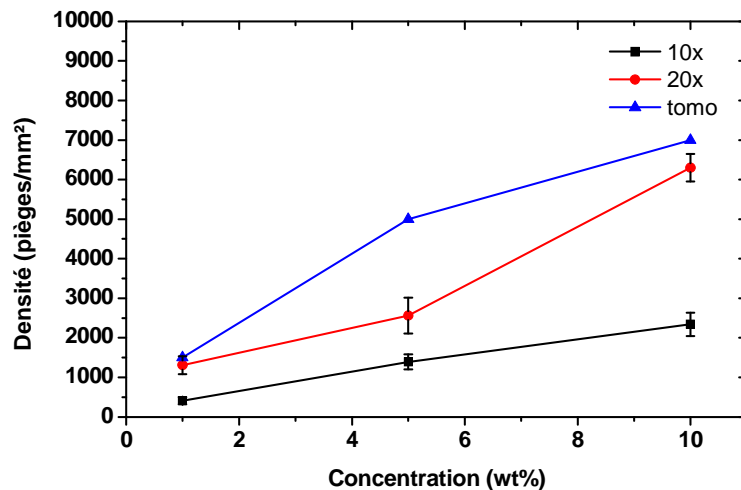


Figure 63 : Évolution de la densité de pièges selon la concentration en Fe-C selon la technique utilisée.

Les densités de pièges mesurées avec la tomographie à rayons X sont plus élevées que celles mesurées par microscopie optique à faible grossissement. Ces différences sont liées à la résolution élevée de la technique de tomographie (300 nm) qui permet de voir des pièges de petites tailles non observables au microscope optique. De plus, la technique de tomographie réside dans la superposition d'images menant à une reconstruction de l'échantillon. En projetant la totalité de ces images, nous observons également des pièges qui ne se trouvent pas à la surface, mais qui sont enterrés dans le volume de la membrane.

Afin de déterminer les pièges issus de IA ou de CA, nous avons réalisé de nouvelles projections selon le plan (y,x), présentées sur la Figure 61, en supprimant une couche superficielle de 6  $\mu\text{m}$  (pour les membranes de 1 et 5 wt%) ou 8  $\mu\text{m}$  (pour la membrane de 10 wt%), où sont contenus la grande majorité des IA. Nous avons ainsi pu estimer que les pièges issus de CA représentent de 41 à 43 % à 1 wt% et 5 wt%, jusqu'à 59 % à 10wt%. Une concentration plus élevée favorise les interactions dipolaires entre particules et donc la formation des chaînes.

## Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

### b) Diamètres des pièges

Sur le plan  $(x,y)$ , nous pouvons déterminer les distributions de taille des micropièges. En plus des tailles, nous souhaitons vérifier si les deux structures principales de pièges (IA et CA) peuvent être corrélées à des diamètres spécifiques. La Figure 64 montre les distributions en diamètre des pièges et les proportions de CA et IA pour chaque concentration étudiée.

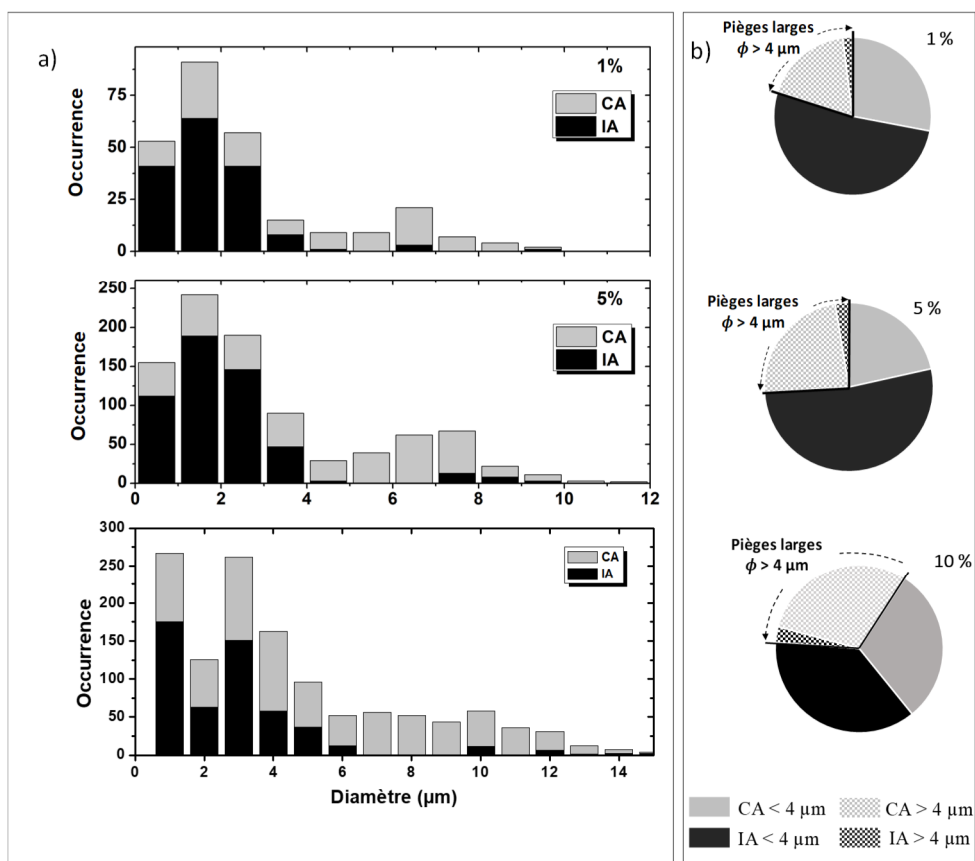


Figure 64 : a) Distributions en tailles des structures pour chaque concentration selon les morphologies IA ou CA. b) Représentation des taux de CA et IA selon leurs diamètres.

L'étude des diamètres des pièges montre principalement deux populations. Comme nous l'avons observé en microscopie optique avec l'objectif 20x, nous observons dans chaque cas deux pics principaux dans les distributions séparés pour une valeur discriminante  $D_t$  (Figure 64). Nous considérons comme des petits pièges les structures dont le diamètre est inférieur ou égal à  $D_t$ , et comme de gros pièges les structures de diamètre supérieur à  $D_t$ .

Dans le cas du i-PDMS à 1 et 5 wt%, on prend  $D_t = 4 \mu\text{m}$ . On peut voir qu'à 10 wt%, la séparation entre les deux distributions est moins marquée, mais légèrement décalée vers des tailles plus grandes. On considérera  $D_t = 6 \mu\text{m}$  pour le i-PDMS à 10 wt%. Les pièges présentent des diamètres majoritairement inférieurs à  $D_t$ . Ces petits pièges représentent alors entre 70% et 81% de la totalité des pièges.

Les distributions en taille peuvent être corrélées avec le type de structures (CA ou IA). Effectivement en nous concentrant uniquement sur les agglomérations en chaînes, on peut voir que ces dernières forment très majoritairement de gros pièges ( $> D_t$ ). Entre 86% et 92% des grosses structures correspondent à des CA. D'autre part, les IA rassemblent les diamètres les plus faibles ( $< D_t$ ).

Les analyses morphologiques réalisées par tomographie sont récapitulées dans le Tableau 6.

### Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

| Tomographie rayons X                           | 1 wt%                | 5 wt%                | 10 wt%               |
|--|----------------------|----------------------|----------------------|
| Hauteur des chaînes                            | 61 μm                | 42 μm                | 83 μm                |
| Pièges < 4 μm                                  | 81%                  | 74%                  | 69% du total         |
| Ratio CA / Total                               | 41 %                 | 43 %                 | 59 % du reste        |
| Pièges > 4 μm correspondant à des CA           | 92 %                 | 96 %                 | 86 %                 |
| Densité de pièges (par tomographie)            | 1522/mm <sup>2</sup> | 5181/mm <sup>2</sup> | 7000/mm <sup>2</sup> |
| Facteur de forme moyen, $\alpha = \frac{c}{a}$ | 8,7 – 30,5           | 6 -21                | 6,75 - 27            |

Tableau 6: Récapitulatif des résultats d'analyse morphologique des composites par tomographie RX.

Ces micropièges magnétiques, lorsqu'ils seront intégrés à des systèmes microfluidique seront essentiellement observés par microscopie optique avec l'objectif 10x. Nous avons vu que dans ces conditions, nous n'observons pas la totalité des pièges. Nous souhaitons comparer les distributions de diamètres en tomographie et microscopie afin de déterminer quels types de pièges seront visibles lors des caractérisations des dispositifs microfluidiques avec l'objectif 10x.

Nos caractérisations à l'aide de l'objectif 10x ont montré que 80 % des pièges observés présentent un diamètre supérieur à 4 μm (voir Figure 57). Nous savons grâce à la tomographie à rayons X que ces diamètres correspondent en très large majorité de CA. Nous pouvons en déduire que la majorité des pièges que nous observons en 10x au microscope lors de nos expériences en microfluidique sont effectivement des chaînes.

#### c) Facteurs de formes

Utilisée comme concentrateurs de flux, la réponse magnétique d'un micropiège dépendra de son facteur de forme. Nous avons mesuré des hauteurs de 61 μm, 42 μm et 83 μm, respectivement à 1 wt%, 5 wt% et 10 wt% (cf Tableau 6). Nous supposons que les disparités en taille selon la concentration est liée à une tendance du composite à présenter une courbure concave d'un bord à l'autre du moule ayant servi à leur fabrication (Figure 65).

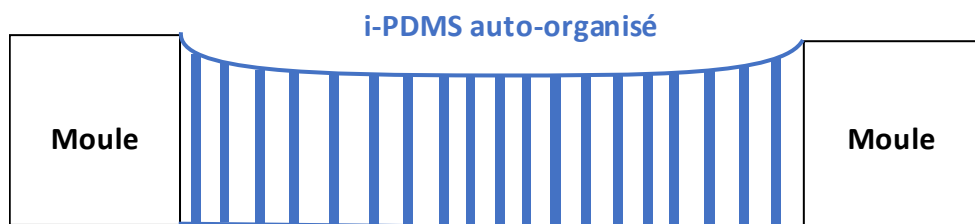


Figure 65 : Représentation schématique de la convexité d'une membrane de i-PDMS moulée

On prendra comme facteur de forme d'un objet de hauteur  $c$  et largeur  $a$ :

$$\alpha = \frac{c}{a} \quad (39)$$

Ici, pour la largeur  $a$ , nous considérons le diamètre moyen des gros pièges des membranes, puisque ce sont essentiellement des chaînes. Les petits pièges étant essentiellement des IA, leur facteur de forme est proche de 1.



### Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

Du fait de l'hétérogénéité de la microstructure composite, nous obtenons une disparité des facteurs de forme. Pour nos pièges, nous considérons que  $\alpha$  présente deux valeurs moyennes, une pour les petits pièges et une pour les gros pièges. Ainsi,  $\alpha_{\text{moy, petit}} = 30,5$  ou  $\alpha_{\text{moy, grand}} = 8,7$  pour un composite à 1 wt%. À 5 wt% et 10 wt% ces valeurs sont  $\alpha_{\text{moy, petit}} = 21$  ou  $\alpha_{\text{moy, grand}} = 6$ , et  $\alpha_{\text{moy, petit}} = 27$  ou  $\alpha_{\text{moy, grand}} = 6,75$ , respectivement. (voir Tableau 6)

Nous avons vu au chapitre 1 l'effet de la forme d'un objet aimanté sur son aimantation. Un objet aimanté voit apparaître en son sein un champ démagnétisant qui s'oppose à l'aimantation d'un matériau. La Figure 66 montre l'évolution du facteur démagnétisant en fonction du facteur de forme pour une ellipsoïde de révolution.

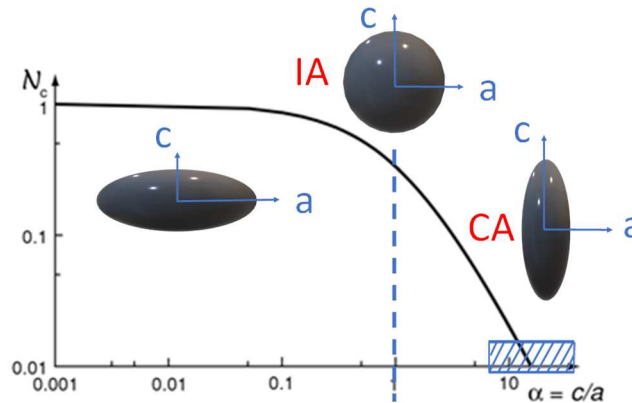


Figure 66: Facteur démagnétisant de l'axe long (c) en fonction du facteur de forme pour une ellipsoïde de révolution avec un champ magnétique appliqué selon l'axe c [17]. La zone hachurée correspond aux facteurs de forme associés à nos micropièges en chaîne.

Lorsque le facteur de forme augmente, le champ démagnétisant de l'axe c diminue. Les structures de type CA auront un champ démagnétisant plus faible et présenteront donc une plus grande susceptibilité magnétique que les IA.

#### IV. Propriétés magnétiques de pièges

Les propriétés magnétiques du i-PDMS sont étudiées par magnétométrie SQUID selon le même procédé que présenté Partie 2.b. Nous traçons les courbes d'aimantation normalisées à température ambiante des composites à 1, 5 et 10 wt% (Figure 67). Les rapports de susceptibilités des concentrations testées sont également calculés.

## Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

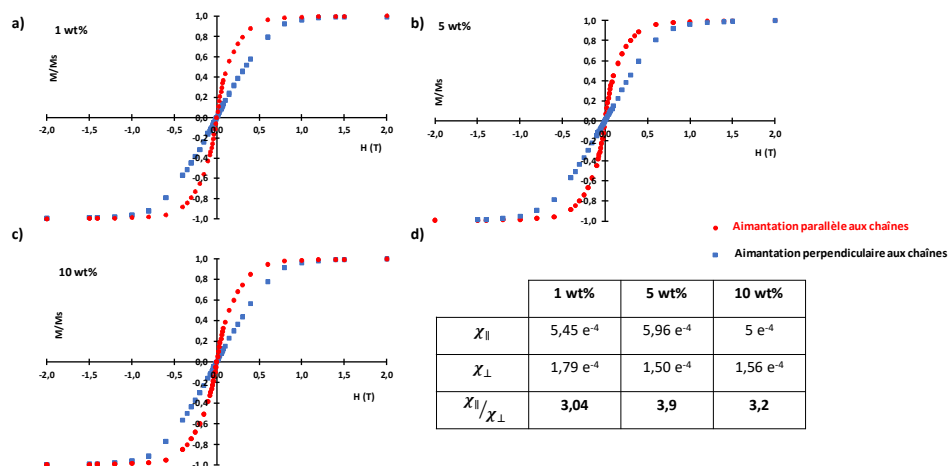


Figure 67: Aimantation normalisée de i-PDMS à a) 1wt%, b) 5wt% et c) 10 wt%. d) Tableau récapitulatif des anisotropies pour chaque concentration.

Nous observons que les composites à basse concentration présentent des rapports de susceptibilités de 3,04, 3,9 et 3,2, avec un maximum à 5 wt%. Ces rapports de susceptibilité montrent bien le caractère anisotrope des membranes auto-organisées, avec un axe facile d'aimantation dans la direction des chaînes.

## V. Étude de l'état de surface des composites

La topographie de la surface des membranes a été étudiée par AFM (Asylum Research MFP-3D). Des membranes de i-PDMS à 1 wt% et 5 wt% sont préparées pour ces mesures. Ces imageries topographiques sont réalisées à l'aide de pointes Arrow-NCR (Nanoworld®) en silicium de raideur nominale 42 N/m. La calibration thermique de la pointe a montré une fréquence propre du levier  $f_0 = 185 \text{ kHz}$ . Pour chaque échantillon, six zones de  $50 \times 50 \mu\text{m}^2$  ont été imagées en mode tapping. La Figure 68 montre des images représentatives de ces analyses.

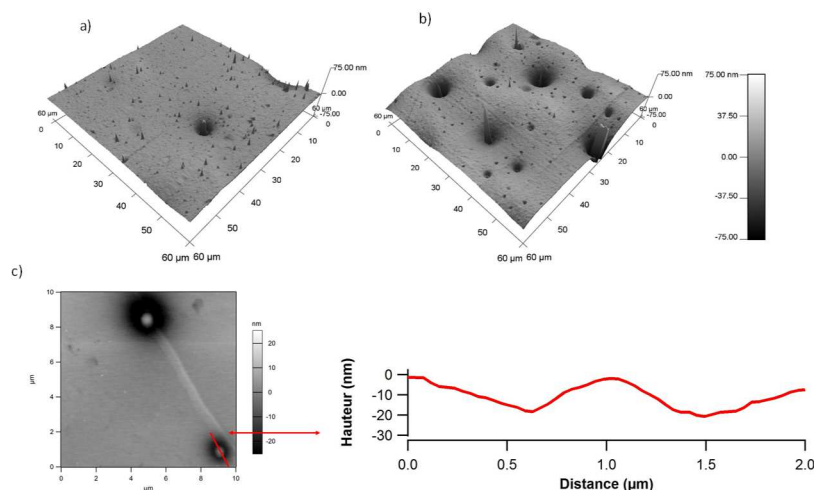


Figure 68 : a) Topographie du composite i-PDMS à 1 wt%, b) Topographie du composite i-PDMS à 5 wt% et c) topographie d'un échantillon de i-PDMS 5wt% selon une ligne de coupe en rouge sur l'image de topographie.

Il apparaît que les pièges sont directement visibles en sondant la surface des échantillons, comme le montre le profil topographique de la Figure 68.c, à travers un piège. Nous supposons que cela est dû à la relaxation de contraintes mécaniques lors du démoulage des membranes. Cependant,

### Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

l'amplitude des empreintes topographiques (quelques nanomètres) est négligeable au regard du diamètre des particules de Fe-C, les dimensions des microsystèmes fluidiques et la taille des objets cibles circulant dans le canal (billes superparamagnétiques de 12  $\mu\text{m}$ ).

Les deux composites étudiés présentent respectivement une rugosité moyenne de  $6 \pm 0,4$  nm et  $13 \pm 0,8$  nm, à 1wt% et 5 wt%. La surface de PDMS, à l'état pur, a une rugosité d'environ 2,7 nm [18]. Le composite à 5 wt% est deux fois plus rugueux que le composite à 1 wt%, la rugosité plus importante des membranes à 5 wt% est due à sa densité de pièges plus élevée.

## VI. Les microstructures magnétiques dans la littérature

Différents travaux mettant en œuvre des micropièges magnétiques ont été publiés. Dans cette partie, nous placerons le i-PDMS dans le contexte des microstructures magnétiques utilisées en microsystèmes. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux facteurs de forme obtenus, puisqu'ils sont déterminants pour le développement de micro-concentrateurs de flux.

Nous pouvons dans un premier temps évoquer les travaux de Le Roy *et al.* [19] à l'institut Néel de Grenoble. Ces derniers ont notamment réalisé des réseaux de piliers ferromagnétiques doux ( $\text{Fe}_{65}\text{Co}_{35}$ ) par technique de pulvérisation. Ces piliers sont ensuite intégrés en matrice polymère. Avec cette méthode ils sont parvenus à obtenir des réseaux ordonnés de piliers de silicium, surmontés d'une structure magnétique de  $10 \times 10 \times 10 \mu\text{m}^3$ , soit un facteur de forme  $\alpha = 1$ .

Toraille *et al.* [20] (Université Paris-Saclay) ont, eux, fabriqué des microstructures de FeNi par procédé LIGA UV. Ce procédé est un des plus utilisés pour ce type d'applications. Une couche de PDMS a ensuite été déposée par centrifugation afin de pouvoir être utilisée comme support de culture cellulaire sur aimants. Leurs microstructures de FeNi ont une largeur de 30  $\mu\text{m}$  et une hauteur de 3,5  $\mu\text{m}$ , donc un facteur de forme  $\alpha = 0,12$ .

Guan *et al.* [21] ont utilisé la LIGA pour la formation de structures en composites MCE (magnetic composite electroplating). Ce type de composite est obtenu par l'ajout de particules magnétiques dures (ici le  $\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$ ) dans une matrice métallique (CoNiP dans leur cas) lors de l'étape d'électrodéposition. Ils ont obtenu des structures d'aspect de forme  $\alpha = 2$ , soit  $a = 8 \mu\text{m}$  et  $c = 16 \mu\text{m}$ .

Encore par procédé LIGA, Sun *et al.* [22] ont déposé des structures de CoNiMnP ferromagnétiques durs de facteur de forme  $\alpha = 0,1$ , mais avec des structures de largeurs  $a = 2000 \mu\text{m}$  pour une hauteur  $c = 200 \mu\text{m}$ , les plus élevées de nos exemples.

Huang *et al.* [23] utilisent, eux, la technique d'évaporation pour former des structures de Ni. Par ce biais ils obtiennent des microstructures magnétiques de largeurs  $a = 20 \mu\text{m}$  pour une hauteur  $c = 0,25 \mu\text{m}$ , donc un facteur de forme relativement faible :  $\alpha = 0,0125$ .

Il ressort de la littérature qu'il est difficile d'atteindre des aspects de forme élevés pour des structures présentant des diamètres de quelques  $\mu\text{m}$  avec les méthodes de microfabrication conventionnelles.

En considérant les composites i-PDMS à 5wt%, nous avons obtenu par auto-organisation des structures aux facteurs de formes relativement élevés :  $\alpha_{\text{moy, petit}}=21$  et  $\alpha_{\text{moy, grand}}=6$ . La Figure 69 donne un comparatif des structures discutées, selon leur diamètre et leur aspect de forme. L'approche i-PDMS vient compléter le panel des méthodes de microfabrication et permet d'atteindre des facteurs de forme importants pour des structures micrométriques.

## Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

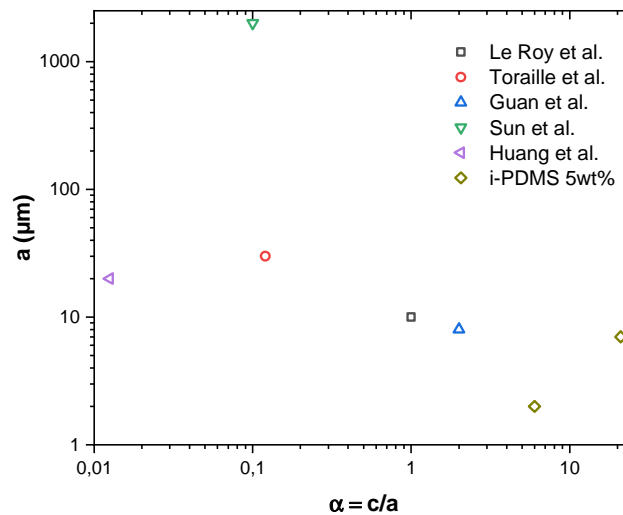


Figure 69 : Comparaison de différentes structures issues de la littérature ([19], [20], [21], [22], [23]).

### Conclusions

Nous avons étudié la microstructuration du i-PDMS lorsqu'il est préparé sous champ magnétique. À forte concentration (maximum autour de 83wt% pour un mélange homogène), nous obtenons un matériau intrinsèquement faiblement anisotrope, mais qui présente une aimantation comparable à des métaux ferromagnétiques comme le Ni ou même le Permalloy.

Nous nous sommes plus particulièrement intéressés au i-PDMS faiblement concentré (à 1 wt%, 5 wt% et 10 wt%) dont la microstructure est fortement anisotrope. Les particules de Fe-C s'organisent en agglomérats dilués dans la matrice PDMS. Leurs densités, diamètres et distances aux premiers voisins ont d'abord été analysés par microscopie optique. Il en ressort que ces agglomérats, qui peuvent jouer le rôle de pièges magnétiques, ont des tailles micrométriques et sont organisés en réseaux relativement denses (quelques milliers de pièges sur une surface de 1 mm<sup>2</sup>). Nous avons en outre observé deux populations de pièges de diamètre moyen 2 et 7  $\mu\text{m}$ .

Les analyses par tomographie à rayons X ont mis en évidence des chaînes de particules agglomérées (CA), comme attendu, dont les diamètres sont pour 90% strictement supérieurs à 4  $\mu\text{m}$ . Par ailleurs, nous avons observé la présence d'agglomérats pseudo-sphériques (IA), dont les diamètres sont généralement inférieurs ou égaux à 4  $\mu\text{m}$ , principalement situés sur la partie basse du moule. Ces derniers constituent la majorité des pièges de nos membranes i-PDMS car c'est la face que nous utilisons.

Dans le cas des chaînes, nous avons pu observer des facteurs de forme particulièrement adaptés pour minimiser le champ démagnétisant des microstructures. Les courbes d'aimantation mesurées au magnétomètre SQUID démontrent l'anisotropie dans le processus d'aimantation des membranes de i-PDMS auto-organisées.

Les facteurs de formes des chaînes obtenues sont particulièrement élevés en comparaison des microstructures fabriquées par des procédés de microfabrication conventionnels. L'auto-organisation de particules ferromagnétiques dans des polymères composites est avantageuse de ce point de vue. C'est aussi une technologie bas-coût et facile à mettre en œuvre. Elle présente cependant une certaine hétérogénéité. En effet, les structures obtenues présentent une plus grande dispersion de forme et de distance au premier voisin que celles fabriquées avec des masques définis.

### Références

- [1] S. Odenbach, *Ferrofluids: magnetically controllable fluids and their applications*, vol. 594. Springer, 2008.
- [2] K. D. Weiss, J. D. Carlson, and D. A. Nixon, "Viscoelastic properties of magneto-and electro-rheological fluids," *J. Intell. Mater. Syst. Struct.*, vol. 5, no. 6, pp. 772–775, 1994.
- [3] Z. Shulman, V. Kordonsky, E. Zaltsgendler, I. Prokhorov, B. Khusid, and S. Demchuk, "Structure, physical properties and dynamics of magnetorheological suspensions," *Int. J. Multiph. Flow*, vol. 12, no. 6, pp. 935–955, 1986.
- [4] A. Biller, O. Stolbov, and Y. L. Raikher, "Modeling of particle interactions in magnetorheological elastomers," *J. Appl. Phys.*, vol. 116, no. 11, p. 114904, 2014.
- [5] Y. Shen, M. F. Golnaraghi, and G. Heppler, "Experimental research and modeling of magnetorheological elastomers," *J. Intell. Mater. Syst. Struct.*, vol. 15, no. 1, pp. 27–35, 2004.
- [6] M. Cvek, R. Moucka, M. Sedlacik, V. Babayan, and V. Pavlínek, "Enhancement of radio-absorbing properties and thermal conductivity of polysiloxane-based magnetorheological elastomers by the alignment of filler particles," *Smart Mater. Struct.*, vol. 26, no. 9, p. 095005, 2017.
- [7] R. Moucka, M. Sedlacik, and M. Cvek, "Dielectric properties of magnetorheological elastomers with different microstructure," *Appl. Phys. Lett.*, vol. 112, no. 12, p. 122901, 2018.
- [8] D. Le Roy *et al.*, "Anisotropic ferromagnetic polymer: A first step for their implementation in microfluidic systems," *AIP Adv.*, vol. 6, no. 5, p. 056604, 2016.
- [9] M. Faivre *et al.*, "Magnetophoretic manipulation in microsystem using carbonyl iron-polydimethylsiloxane microstructures," *Biomicrofluidics*, vol. 8, no. 5, p. 054103, 2014.
- [10] M. G. Zahedi *et al.*, "Formation of magnetically anisotropic composite films at low magnetic fields," *Smart Mater. Struct.*, vol. 26, no. 4, p. 045018, 2017.
- [11] A.-L. Deman *et al.*, "Anisotropic composite polymer for high magnetic forces in microfluidic systems," *Microfluidics and Nanofluidics*, 2017.
- [12] plus.google.com/104798351189156294450, "Olympus BX51M," *Microscope Systems Limited*, 23-Jul-2011. [Online]. Available: <https://www.microscopesales.co.uk/olympus-microscopes/olympus-bx51m.html>. [Accessed: 24-Sep-2019].
- [13] J. Su, X. Liu, M. Charmchi, and H. Sun, "Experimental and numerical study of anisotropic thermal conductivity of magnetically aligned PDMS/Ni particle composites," *Int. J. Heat Mass Transf.*, vol. 97, pp. 645–652, 2016.
- [14] C. Portemont, "Etude de l'anisotropie d'échange dans des agrégats de cobalt nanométriques," 2006.
- [15] D. Günther, D. Y. Borin, S. Günther, and S. Odenbach, "X-ray micro-tomographic characterization of field-structured magnetorheological elastomers," *Smart Mater. Struct.*, vol. 21, no. 1, p. 015005, 2011.
- [16] T. Borbáth, S. Günther, D. Y. Borin, T. Gundermann, and S. Odenbach, "X $\mu$ CT analysis of magnetic field-induced phase transitions in magnetorheological elastomers," *Smart Mater. Struct.*, vol. 21, no. 10, p. 105018, 2012.
- [17] J. M. Coey, *Magnetism and magnetic materials*. Cambridge university press, 2010.
- [18] M. M. Stanton, R. E. Ducker, J. C. MacDonald, C. R. Lambert, and W. G. McGimpsey, "Superhydrophobic, highly adhesive, polydimethylsiloxane (PDMS) surfaces," *J. Colloid Interface Sci.*, vol. 367, no. 1, pp. 502–508, 2012.
- [19] D. Le Roy *et al.*, "Fabrication and characterization of polymer membranes with integrated arrays of high performance micro-magnets," *Mater. Today Commun.*, vol. 6, pp. 50–55, 2016.
- [20] L. Toraille *et al.*, "Optical magnetometry of single biocompatible micromagnets for quantitative magnetogenetic and magnetomechanical assays," *Nano Lett.*, vol. 18, no. 12, pp. 7635–7641, 2018.
- [21] S. Guan and B. J. Nelson, "Magnetic composite electroplating for depositing micromagnets," *J. Microelectromechanical Syst.*, vol. 15, no. 2, pp. 330–337, 2006.

### Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

- [22] X. Sun, Q. Yuan, D. Fang, and H. Zhang, "Electrodeposition and characterization of CoNiMnP permanent magnet arrays for MEMS sensors and actuators," *Sens. Actuators Phys.*, vol. 188, pp. 190–197, 2012.
- [23] Y.-Y. Huang *et al.*, "Screening and molecular analysis of single circulating tumor cells using micromagnet array," *Sci. Rep.*, vol. 5, p. 16047, 2015.

## Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

# Chapitre IV

## Effet de la microstructure sur les performances magnétiques du i-PDMS.

Dans le microsystème envisagé, les agglomérats de particules Fe-C servent à moduler un champ magnétique à l'intérieur d'un canal microfluidique, sur une distance caractéristique de quelques dizaines de micromètres.

Ce chapitre vise à établir le lien entre la structure de l'agglomérat et le profil de champ magnétique généré dans son environnement. Dans un premier temps, nous présenterons le modèle utilisé pour décrire notre dispositif expérimental sur le logiciel COMSOL (géométrie de l'aimant, taille des billes magnétiques et microstructures).

Nous présenterons ensuite les résultats de simulations montrant l'influence des paramètres structuraux des agglomérats (taille, densité, longueur, effet de réseaux) sur leur réponse magnétique.

Dans un troisième temps, nous évaluerons les forces s'exerçant sur des billes superparamagnétiques.

Les forces magnétiques générées par nos microstructures seront également mesurées par AFM (Microscopie à Force Atomique), nous rappellerons brièvement son principe de fonctionnement ainsi que les techniques d'imagerie associées.

Nous décrirons ensuite plus précisément son utilisation en mode Microscopie à Force Magnétique (MFM) pour pouvoir simultanément caractériser la topographie des pièges localiser les gradients de champ magnétique.

Les mesures directes de forces par AFM à sonde colloïdale seront ensuite détaillées, ainsi que le dispositif développé pour quantifier les forces magnétiques agissant en microsystème.

Nous terminerons ce chapitre en comparant les performances du i-PDMS à l'état de l'art concernant les systèmes de magnétophorèse en microsystèmes.



### I. Modélisation de la physique des polymères i-PDMS

Les simulations ont été réalisées avec le logiciel COMSOL<sup>®</sup> (version 5.2a). Nous avons utilisé son module *Electromagnétique AC/DC > Magnetic Fields (mf)*, qui permet de décrire des matériaux magnétiques dans l'approximation de régime stationnaire [1].

Le modèle en deux dimensions axisymétrique (2D axisymétrique) permet de représenter en 2D une géométrie possédant une symétrie de révolution. Ce modèle est particulièrement adapté à la forme quasi-sphérique des particules Fe-C. Il permet de réduire les ressources de calcul requises par un modèle 3D. Il est utile pour décrire le comportement d'un agglomérat unique. Un réseau de micro-pièges ne possède pas de symétrie axiale. Pour étudier les effets collectifs liés à la périodicité du réseau, nous avons utilisé un modèle en deux dimensions planaire (2D). La limite de ce modèle est qu'il considère une dimension infinie dans le plan perpendiculaire au domaine d'étude.

La Figure 70 montre une vue schématique des divers éléments qui constituent notre système :

- le canal microfluidique dans lequel circulent des billes magnétiques,
- les micro-pièges Fe-C situés dans la membrane PDMS de 2 mm d'épaisseur qui constitue la paroi inférieure canal,
- un aimant permanent produisant le champ magnétique extérieur.

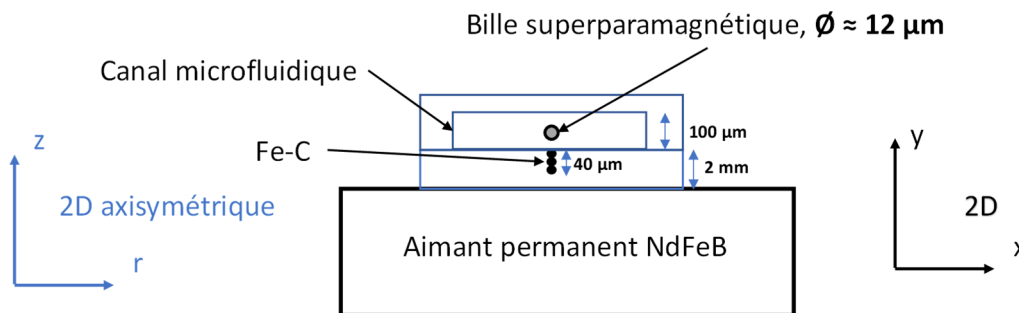


Figure 70: Vue schématique du microsystème étudié par éléments finis

Le maillage est obtenu dans un premier temps en générant une matrice de triangles libres. Il est ensuite affiné dans le canal (mailles de 3 nm à 10 nm dans cette zone). On attribue à chaque élément du système les propriétés magnétiques intrinsèques à son matériau.

#### 1. L'aimant permanent NdFeB

Le flux magnétique extérieur nécessaire à aimanter les particules de Fe-C est généré par un aimant permanent. Pour décrire le magnétisme de l'aimant, nous utilisons le modèle "*Remanent magnetic flux*", régi par la relation :

$$B = \mu_0 \mu_{\text{raimant}} H + B_r \quad (40)$$

avec  $\mu_{\text{raimant}}$  la perméabilité relative de l'aimant et  $B_r$  son induction à rémanence. D'après les données du fournisseur (Supermagnete)  $B_r = 1,2$  T et nous considérons un  $\mu_{\text{raimant}} = 1,05$ , typique du NdFeB [2].

Cet aimant massif est de forme parallélépipédique mesurant 6 cm x 3 cm x 1,5 cm. Son

## Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

aimantation est dirigée parallèlement à sa dimension de 1,5 cm. La Figure 71 montre le champ magnétique de l'aimant et son gradient, selon l'axe z centré sur la face de l'aimant, en fonction de la distance à la surface de l'aimant à travers la membrane i-PDMS et le canal microfluidique (délimité par les traits en pointillés sur la figure).

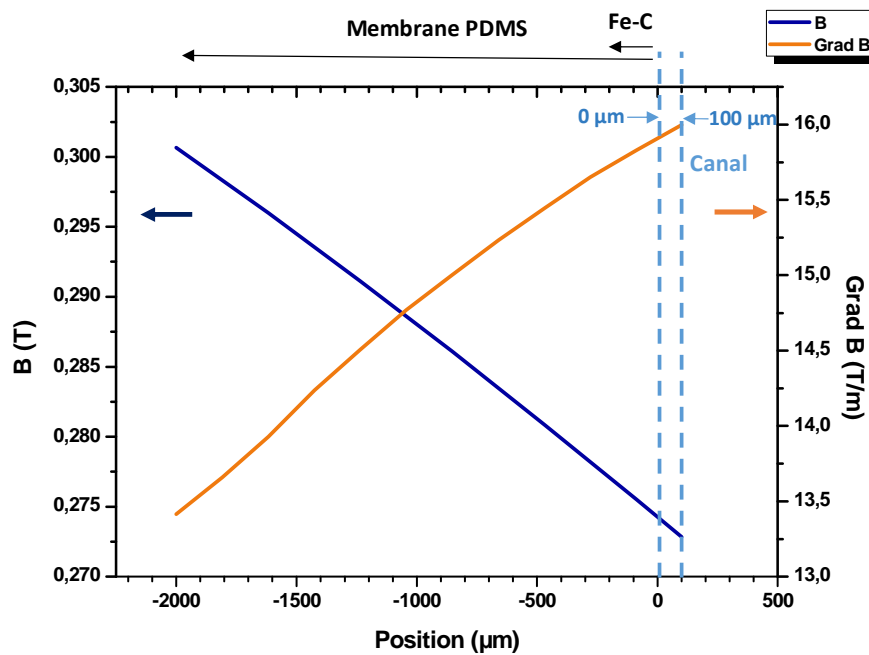


Figure 71: Profils du champ B et de son gradient, générés par l'aimant NdFeB utilisé dans cette étude (simulation avec géométrie 2D planeaire).

Il en ressort que l'aimant seul produit un champ magnétique d'environ 0,27 T et un gradient de champ inférieur à 16 T/m au niveau du i-PDMS et du canal microfluidique. Ces valeurs sont en accord avec le champ magnétique mesuré avec une sonde Hall (Keithley<sup>®</sup>) : 0,3 T à 2 mm de la surface de l'aimant.

Pour utiliser le modèle axisymétrique, nous avons cherché les dimensions d'un cylindre NdFeB permettant de retrouver les mêmes valeurs de champ et gradient de champ dans la zone d'intérêt, à 2 mm de sa surface. Les valeurs les plus proches de celles de l'aimant parallélépipédique utilisé ont été obtenues pour un cylindre de diamètre 3,6 cm et d'épaisseur 1 cm. À 2 mm de sa surface, l'aimant cylindrique considéré rayonne un champ  $B = 0,28$  T et un gradient de champ vertical de 12 T/m.

### 2. Les billes superparamagnétiques

Pendant ces travaux de thèse, nous avons caractérisé les performances de nos microsystèmes en piégeant des billes superparamagnétiques (BSP) commerciales (12  $\mu\text{m}$ , Kisker-Biotech<sup>®</sup>). Elles consistent en une matrice sphérique de polystyrène comportant des inclusions de nanoparticules de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ . Le volume magnétique occupe 1% du volume total d'une bille. Les observations MEB (Figure 72) ont confirmé la forme sphérique des billes et une faible dispersion de taille : 77% ont un diamètre compris entre 10 et 14  $\mu\text{m}$ .

## Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

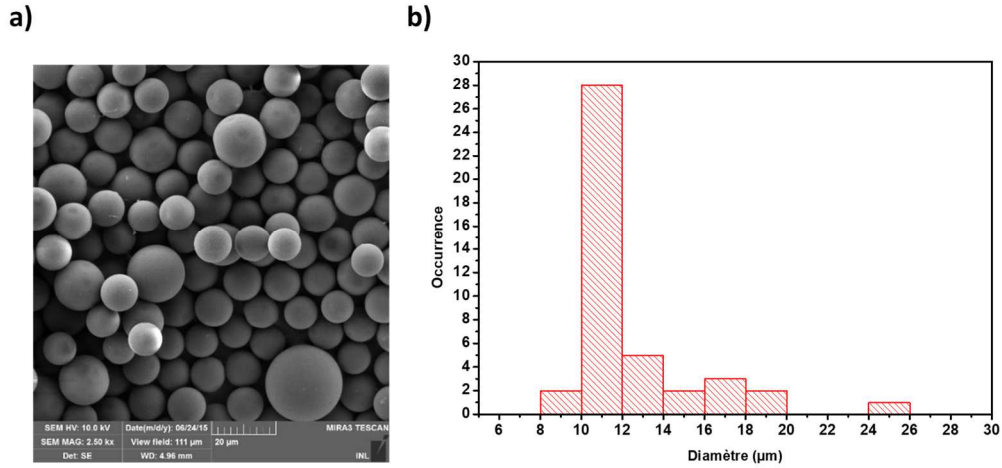


Figure 72 : a) Image MEB des billes superparamagnétiques b) histogramme de diamètre des billes superparamagnétiques.

Les propriétés magnétiques des billes ont été caractérisées au SQUID. La Figure 73 montre la courbe d'aimantation des billes. Pour la mesure, une goutte de 2 μL contenant des billes en suspension est déposée et séchée sur un substrat Si. D'après les résultats de la Figure 71, le champ magnétique que produit l'aimant seul est d'environ 0,27 T dans le microcanal. Pour cette valeur de champ, l'aimantation des billes est égale à 90% de leur aimantation à saturation.

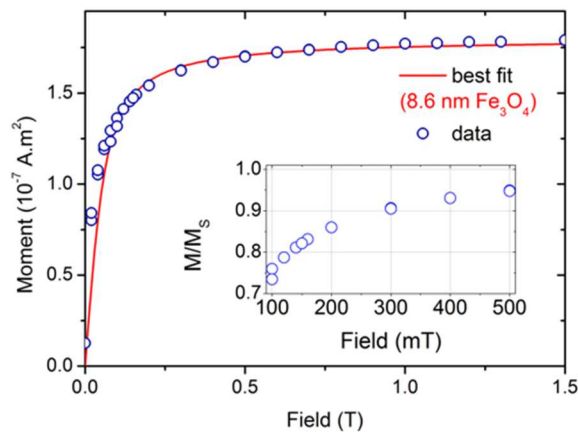


Figure 73 : Courbe d'aimantation des billes mesurée au SQUID. La taille des nanoparticules (en moyenne 8,6 nm) est obtenue par un ajustement de Langevin

Dans la suite, nous avons donc considéré que les billes ont une aimantation à saturation dans le canal. Cette approximation permet de simplifier l'expression de la force magnétophorétique qui s'exprime alors (cf chapitre I) :

$$\vec{F}_{mag} = \mu_0 V_p (\vec{M}_{sp} \cdot \vec{\nabla}) \cdot \vec{H} \quad (41)$$

$V_p$  est le volume de la bille,  $M_{sp}$  l'aimantation à saturation d'une bille (660 A/m selon les données du fournisseur), et  $H$  est le champ magnétique que voit la bille. La force magnétophorétique exercée sur une bille a été estimée à l'aide de l'outil "sonde sur domaine" de COMSOL. Pour cela, nous avons créé un domaine circulaire de 12 μm de diamètre et calculé la moyenne du gradient dans ce volume.

## Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

### 3. Les microstructures de Fe-C

Les microstructures de Fe-C servent à concentrer le flux magnétique rayonné par l'aimant extérieur de NdFeB et ainsi créer de forte variation de champ magnétique dans le canal microfluidique. Les particules Fe-C utilisées sont polydisperses (de 0,5  $\mu\text{m}$  à 6  $\mu\text{m}$  de diamètre) et polymorphes. Leurs propriétés ont été présentées dans le chapitre 2.

Pour rappel, le champ de saturation du Fe-C est d'environ 1 T ( $M \geq 96\%M_s$  pour un champ de 1 T). Contrairement au cas des billes superparamagnétiques, l'état d'aimantation des particules Fe-C est loin de la saturation pour le champ de 0,27 T que produit l'aimant. Ainsi, pour modéliser le comportement magnétique des agglomérats Fe-C, nous avons pris en compte la non-linéarité de la courbe d'aimantation. Nous avons utilisé pour cela la relation "B-H curve" de COMSOL qui reconstruit une courbe d'aimantation en interpolant des données expérimentales.

Nous avons vu que la force magnétophorétique, qui est une force volumique, dépend essentiellement du gradient de champ. En développant l'équation (2) dans des coordonnées cylindriques, nous obtenons :

$$\begin{aligned} \vec{F}_{mag} &= \mu_0 V_p (\vec{M}_{sp} \cdot \vec{\nabla}) \cdot \vec{H} \\ \vec{F}_{mag} &= V_p (\vec{M}_{sp} \cdot \vec{\nabla}) \cdot \vec{B} \\ \vec{F}_{mag} &= V_p \cdot M_{sp} \left( \frac{\vec{B}}{|\vec{B}|} \cdot \vec{\nabla} \right) \cdot \vec{B} \\ \vec{F}_{mag} &= \frac{V_p \cdot M_{sp}}{|\vec{B}|} \begin{pmatrix} B_r \\ B_z \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \frac{\partial}{\partial r} \\ \frac{\partial}{\partial z} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} B_r \\ B_z \end{pmatrix} \\ \vec{F}_{mag} &= \frac{V_p \cdot M_{sp}}{|\vec{B}|} \left( B_r \frac{\partial}{\partial r} + B_z \frac{\partial}{\partial z} \right) \begin{pmatrix} B_r \\ B_z \end{pmatrix} \\ \vec{F}_{mag} &= \frac{V_p \cdot M_{sp}}{\sqrt{B_r^2 + B_z^2}} \begin{pmatrix} B_r \frac{\partial B_r}{\partial r} + B_r \frac{\partial B_z}{\partial r} \\ B_r \frac{\partial B_r}{\partial z} + B_z \frac{\partial B_z}{\partial z} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \vec{e}_r \\ \vec{e}_z \end{pmatrix} \end{aligned} \quad (42)$$

Nous nous concentrons sur la composante verticale  $\vec{e}_z$  de la force, c'est-à-dire la force exercée sur une bille située à l'aplomb des agglomérats. Les propriétés de la bille étant inchangées dans cette étude, nous avons défini le *coefficient magnétique vertical* que nous noterons  $Cm_z$  (en T/m). Ce coefficient fait office de figure de mérite pour comparer les gradients de champs générés et donc les performances des structures étudiées :

$$Cm_z = \frac{1}{\sqrt{B_r^2 + B_z^2}} \left( B_r \frac{\partial B_r}{\partial z} + B_z \frac{\partial B_z}{\partial z} \right) \quad (43)$$

## Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

Ce facteur étant négatif dans le cas de forces attractives, nous présenterons particulièrement le module de  $C_{mz}$  pour simplifier sa représentation, en échelle logarithmique. Les résultats de simulations présentés dans ce manuscrit sont organisés en deux parties. Dans un premier temps, nous avons étudié l'influence de la morphologie d'un agglomérat isolé sur le coefficient magnétique vertical. Dans un deuxième temps, nous avons étudié l'impact des interactions inter-agglomérats.

### II. Influence de la morphologie de l'agglomérat

Nous avons étudié l'influence de la morphologie d'un agglomérat sur le champ et le gradient de champ rayonné dans le canal. Dans notre modèle, les particules sont considérées sphériques. La Figure 74 montre le dessin du système réalisé sur COMSOL.

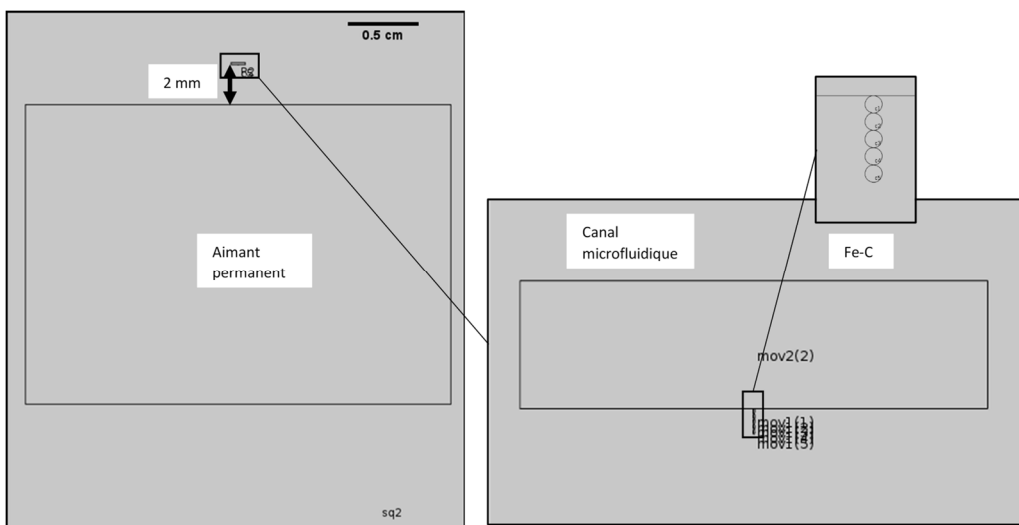


Figure 74 : Géométries créées et simulées sous COMSOL.

Les agglomérats de type CA sont modélisés par une chaîne de particules. Le composite à 5wt% ayant été choisi pour l'intégration en microsysteme, nous nous sommes basés sur sa microstructure : les agglomérats de type CA présentent des longueurs de l'ordre de 40  $\mu\text{m}$  et des diamètres compris entre 1 et 11  $\mu\text{m}$  (la distribution de taille présente deux maxima à 2 et 7  $\mu\text{m}$  de diamètre). Nous nous sommes intéressés à l'influence de trois paramètres (Figure 75) :

- La longueur de la chaîne, notée  $L$ , liée au nombre de particules,
- Le diamètre de la chaîne, noté  $D$ ,
- La distance interparticule, notée  $d_i$ .

## Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

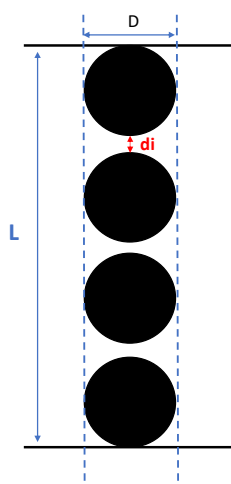


Figure 75 : Vue schématique d'un agglomérat CA caractérisé par sa longueur  $L$ , son diamètre  $D$  et la distance entre particules Fe-C  $d_i$ .

### 1. Effet de la longueur d'une chaîne $L$

Nous avons considéré des chaînes de 1 à 10 particules, en fixant le diamètre ( $D=4 \mu\text{m}$ ) et la distance interparticule ( $d_i=2 \text{ nm}$ ). Le diamètre de  $4 \mu\text{m}$  a été choisi d'après les observations réalisées au MEB et par Tomographie aux rayons X.

La Figure 76 montre le profil du champ magnétique à travers une chaîne de 10 particules ( $L = 40 \mu\text{m}$ ) soumis au champ généré par l'aimant extérieur NdFeB. La forte modulation du champ le long de la chaîne entre  $0,3 \text{ T}$  et  $2,2 \text{ T}$  (aux interfaces des particules) montre que les particules Fe-C ne sont pas uniformément aimantées. L'influence des particules voisines sur l'état d'aimantation de chaque particule de la chaîne mène à des maxima de champ entre les particules adjacentes et des minima au centre des particules. On peut remarquer qu'au bord de la chaîne le champ magnétique est significativement supérieur au champ rayonné par l'aimant seul sur une distance de  $5 \mu\text{m}$  en dehors de la chaîne.

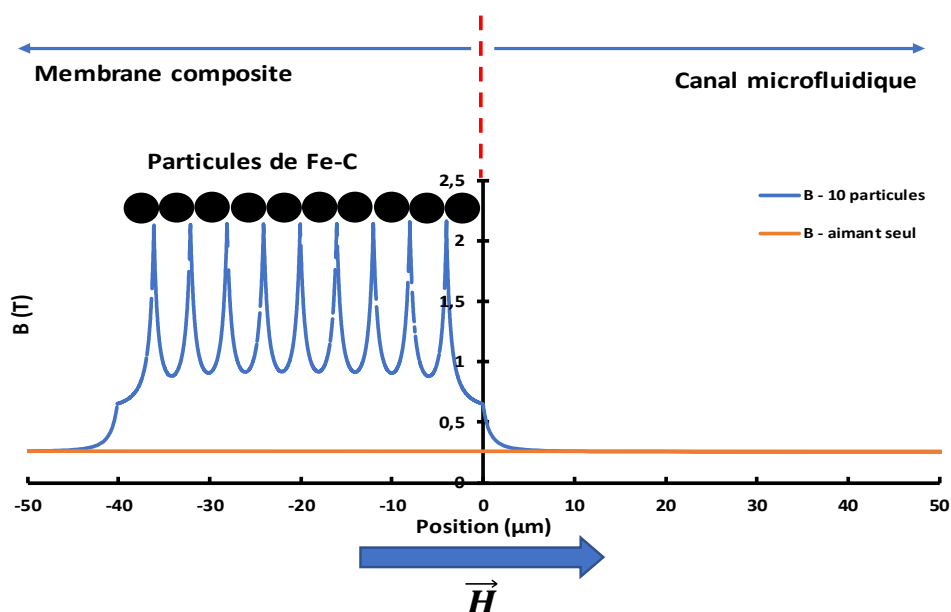


Figure 76 : Évolution du champ magnétique dans la microstructure puis dans le canal microfluidique.

### Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

La Figure 77 montre le profil du champ à l'intérieur d'une et deux particules de Fe-C en présence de l'aimant extérieur. Une particule seule s'aimante uniformément et le champ magnétique à l'intérieur est constant (Figure 77a). En plaçant une deuxième particule alignée dans la direction du champ extérieur, l'aimantation devient inhomogène, variant de 590 mT à plus de 2 T entre les 2 particules (Figure 77.b). On remarque qu'en appliquant un champ extérieur de 1 T (valeur de champ proche du champ de saturation des particules Fe-C) on pourrait considérablement augmenter le champ à travers les particules Fe-C et donc aussi le champ produit au voisinage de l'agglomérat.

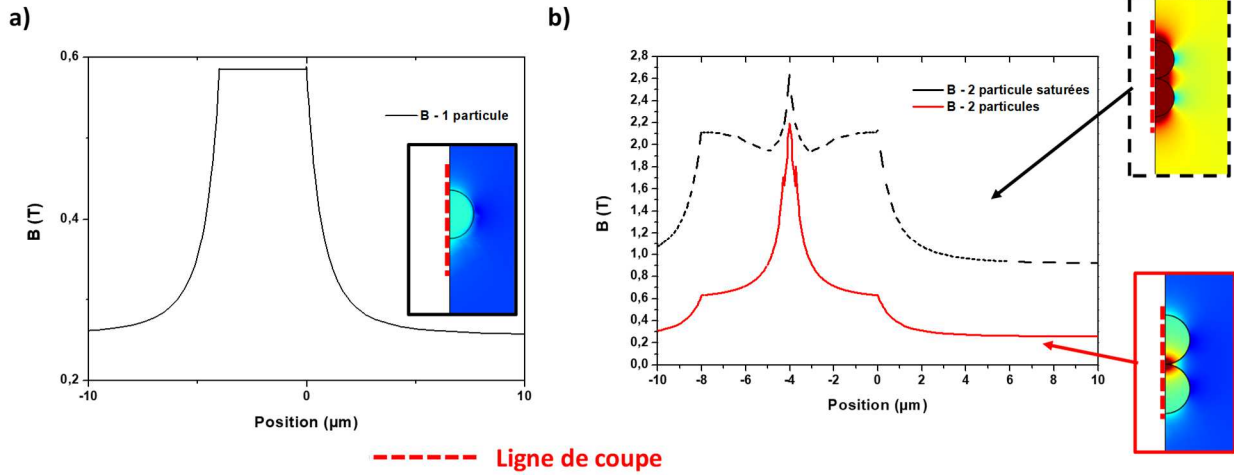


Figure 77 : a) Profil du champ magnétique dans une particule Fe-C en présence de l'aimant extérieur et b) dans le cas de 2 particules Fe-C en présence de l'aimant extérieur ( $B=280$  mT) et pour un champ extérieur plus fort ( $B=1$  T).

Dans le contexte de notre étude, nous nous sommes intéressés au profil de champ magnétique produit au voisinage des agglomérats. Nous avons focalisé notre étude au profil de champ entre 0 et 100  $\mu\text{m}$  de distance, ce qui correspond à la hauteur du micro-canal fluïdique.

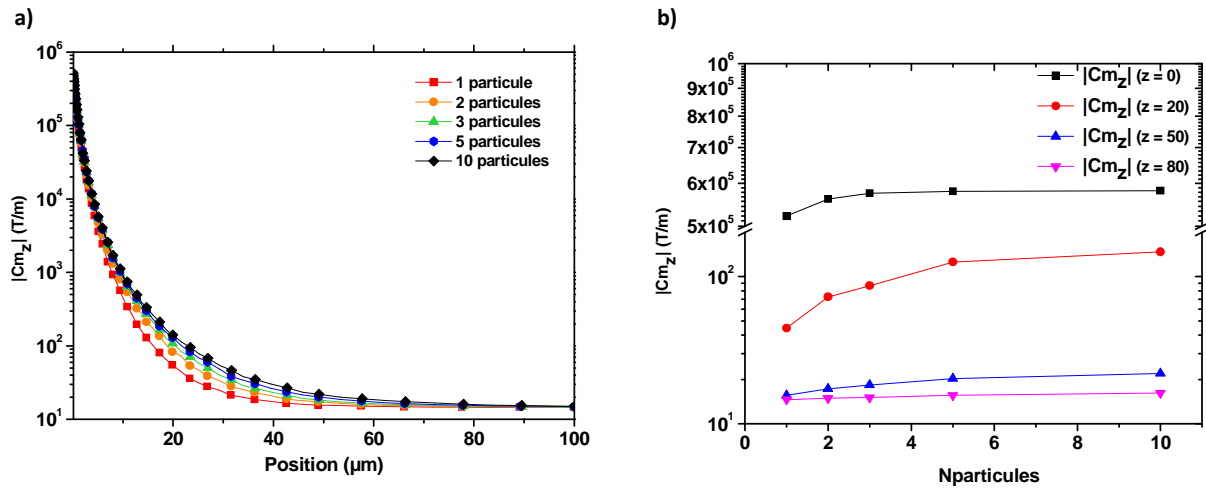


Figure 78 : a) Profils des coefficients magnétiques générés dans le canal microfluidique a) en échelle semi-log pour des structures comportant 1, 2, 3, 5 et 10 particules et b) le gradient de champ par nombre de particules à différentes altitudes  $z$  dans le canal.

La Figure 78.a montre la variation du *coefficient magnétique vertical*  $C_{m_z}$  produit par des agglomérats CA, composées de 1 à 10 particules. Plus la chaîne est longue, plus  $C_{m_z}$  est fort et opère sur une plus grande distance. Ainsi, au contact de la chaîne, la variation de  $C_{m_z}$  pour des structures composées de 10 particules ou d'une particule unique est négligeable ( $5,8 \cdot 10^5$  T/m à  $5,2 \cdot 10^5$  T/m

## Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

respectivement).  $Cm_z$  chute rapidement avec la distance : à 20  $\mu\text{m}$ , il est supérieur à 100 T/m pour une chaîne de 10 particules, alors qu'il est de 44,6 T/m pour une particule unique.

Sur la Figure 78.b ces résultats sont montrés en fonction du nombre de particules constituant l'agglomérat CA. Le  $Cm_z$  augmente avec le nombre de particules. Cet effet est particulièrement significatif pour des structures constituées de 1 à 5 particules, soit pour un facteur de forme  $\alpha$  variant de 1 à 5 (Figure 78.b). Au-delà de 5 particules, la variation de  $Cm_z$  est moins significative.

En outre, on peut y voir que la portée des chaînes est relativement grande puisque leur influence est toujours significative lorsqu'on compare les valeurs à 50  $\mu\text{m}$  et 80  $\mu\text{m}$ . Néanmoins, pour une distance supérieure ou égale à 80  $\mu\text{m}$  le gradient de champ calculé est du même ordre de grandeur que celui par l'aimant extérieur (12 T/m).

### 2. Effet du diamètre de la chaîne

Les caractérisations réalisées par tomographie à rayons X et par microscopie optique ont montré que l'ensemble des pièges présente un diamètre compris entre 1 et 11  $\mu\text{m}$ . On distingue sur la distribution de tailles deux populations dont le diamètre moyen respectif est de 2  $\mu\text{m}$  et 7  $\mu\text{m}$ . Nous avons donc étudié l'impact du diamètre d'un agglomérat CA sur le paramètre  $Cm_z$ . Nous avons modélisé 3 chaînes composées de :

- 10 particules de diamètre 2  $\mu\text{m}$  ( $L=20 \mu\text{m}$ , facteur de forme  $\alpha=10$ ),
- 5 particules de diamètre 4  $\mu\text{m}$  ( $L=20 \mu\text{m}$ , facteur de forme  $\alpha=5$ ),
- 3 particules de diamètre 7  $\mu\text{m}$  ( $L=21 \mu\text{m}$ , facteur de forme  $\alpha=3$ ).

La Figure 79 représente la variation de  $Cm_z$  pour ces trois structures dans le canal microfluidique, nous y traçons également une structure de diamètre 10  $\mu\text{m}$  à titre de limite haute pour constater les limites atteignables par nos structures.

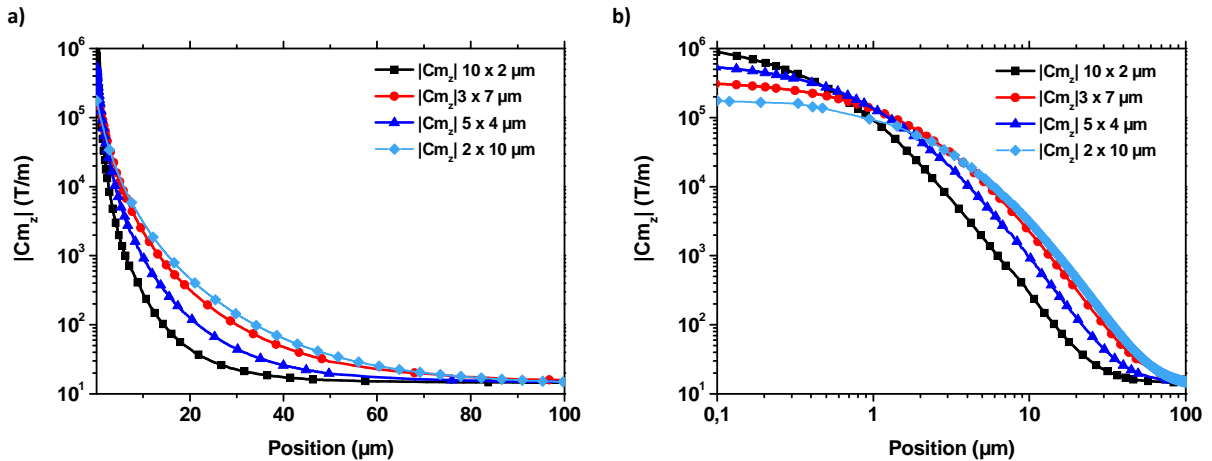


Figure 79 : Profils de  $Cm_z$  pour des structures de diamètre 2  $\mu\text{m}$ , 4  $\mu\text{m}$ , 7  $\mu\text{m}$  et 10  $\mu\text{m}$  a) en échelle semi-logarithmique montrant le comportement à distance et b) en échelle logarithmique montrant le comportement au contact

Au voisinage de la microstructure, la chaîne la plus fine, celle présentant un diamètre de 2  $\mu\text{m}$ , rayonne le gradient le plus fort : une chaîne de diamètre 2  $\mu\text{m}$  présente un  $Cm_z$  de  $9 \cdot 10^5$  T/m contre  $3,4 \cdot 10^5$  T/m pour une chaîne de 7  $\mu\text{m}$ . Cet avantage des structures fines s'efface dès 1  $\mu\text{m}$  au-dessus du piège. Cependant, la portée d'interaction augmente avec le diamètre de la chaîne. À 20  $\mu\text{m}$  de distance, une chaîne de 7  $\mu\text{m}$  a un  $Cm_z$  7 fois supérieur à une chaîne de 2  $\mu\text{m}$  (300 T/m contre 40 T/m). À 50  $\mu\text{m}$ , le rapport est encore de 1,5. Cette évolution paraît moins importante dans le cas de la chaîne



### Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

de diamètre  $10\mu\text{m}$ , ce qui laisse penser qu'au-delà de ces valeurs il n'y aura plus d'augmentation du  $Cm_z$ . Nous pouvons noter qu'à  $80\mu\text{m}$  les différences de  $Cm_z$  pour les trois types de structures sont négligeables. Au-delà de cette distance, la contribution de l'aimant extérieur domine.

Il ressort donc qu'à longueur de chaîne comparable, et pour les diamètres de chaînes considérées, plus le diamètre est grand et plus la force de magnétophorèse sera grande à travers le canal microfluidique.

#### 3. Effet de la distance interparticulaire $d_i$

Lors de la formation de structures par auto-organisation dans la matrice PDMS, la présence d'une fine couche de polymère interparticule, de l'ordre de  $2\text{ nm}$  d'épaisseur, a été mise en évidence lors de l'auto-organisation de particules de nickel dans du PDMS [3]. Ceci peut s'expliquer par la faible énergie de surface du PDMS, une propriété qui est utilisée pour répliquer des motifs nanométriques par lithographie douce.

Par ailleurs, des travaux précédemment réalisés par les laboratoires ILM et INL [4] ont montré que les agglomérats de particules Fe-C se comportent comme des chaînes peu denses, avec une compacité estimée à 48%. Les échantillons analysés alors étaient obtenus via un autre procédé, les chaînes étaient formées dans la longueur de la membrane dans un moule de plusieurs millimètres de long. Nous avons donc évalué l'impact de ces distances interparticules sur le paramètre  $Cm_z$ . Pour cela, nous avons fixé le nombre de particules dans la chaîne à 3 et le diamètre à  $4\mu\text{m}$ . Nous avons considéré des valeurs de  $d_i$  de 2, 50, 100 et 500 nm. Les résultats sont présentés Figure 80. L'influence de  $d_i$  est négligeable en-dessous de 100 nm. Quand  $d_i$  passe de 100 nm à 500 nm, on observe une baisse de  $Cm_z$  d'environ 8%. La variation de  $Cm_z$  est négligeable au-delà de  $1\mu\text{m}$  au-dessus de la structure pour des distances interparticules inférieures à 500 nm. Ainsi, nous considérons que la  $d_i$  n'a pas d'impact sur le gradient de champ rayonné dans le canal. Les analyses par tomographie ne révèlent pas d'espacement entre les particules. La résolution en tomographie est la taille du voxel, soit 300 nm. On peut donc conclure qu'au maximum  $d_i$  serait de 300 nm et que sa valeur, parce qu'elle est très petite devant la taille des particules, n'a pas d'influence. Cependant, la valeur de  $d_i$  n'étant pas nulle, la chaîne se comporte comme un matériau magnétique discontinu.

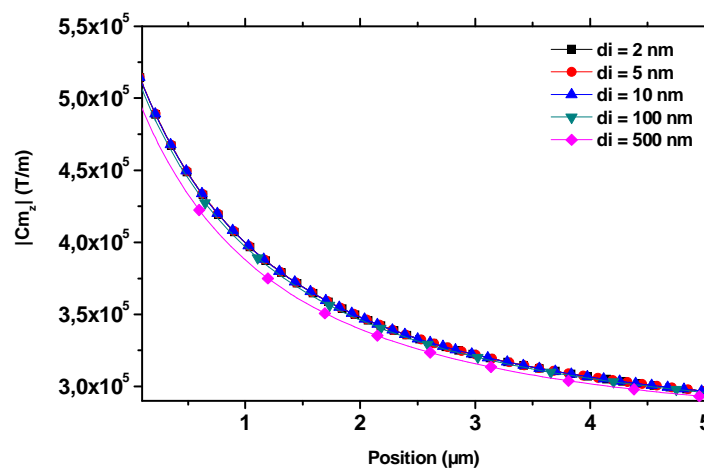


Figure 80 : Profil du coefficient magnétique sur  $5\mu\text{m}$  au-dessus d'une structure en fonction de  $d_i$ .

### III. Influence d'un réseau de microstructures

Jusqu'à présent, nous avons considéré une microstructure isolée. Dans le microsystème fluide schématisé, les chaînes forment un réseau relativement ordonné. Dans cette partie nous nous intéresserons plus particulièrement à l'influence de deux paramètres, comme schématisé sur la Figure 81 : le nombre de chaînes voisines et la distance centre-centre. Notons qu'on peut distinguer deux zones : le centre du réseau qui peut être considéré quasi-infini, et le bord du réseau où sa symétrie est rompue. Nous avons étudié l'impact des interactions entre chaînes sur les gradients de champs générés. Pour cela nous avons modélisé le réseau de chaînes avec un modèle en géométrie 2D planaire.

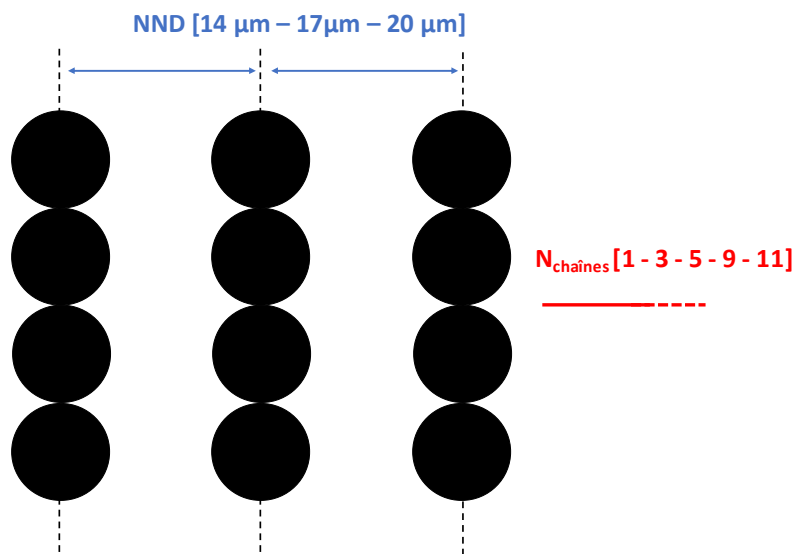


Figure 81 : vue schématique des paramètres testés pour un réseau (distance entre voisins et nombre de chaînes dans le réseau)

Comme indiqué précédemment, les structures sont infinies dans la direction perpendiculaire au plan d'étude. Ainsi les particules modélisées par des disques sont des cylindres infinis. Afin d'évaluer l'écart par rapport aux particules sphériques, nous avons comparé le profil de champ  $B$  rayonné dans le canal par une chaîne de 5 particules de  $4 \mu\text{m}$  en utilisant les modèles 2D axysymétrique et planaire, visibles (Figure 82). Dans les deux cas, la chaîne est soumise à un champ de 300 mT produit par un aimant permanent (respectivement un aimant cylindrique de diamètre 36 mm et hauteur 10 mm et un aimant rectangulaire 30 mm x 15 mm).

## Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

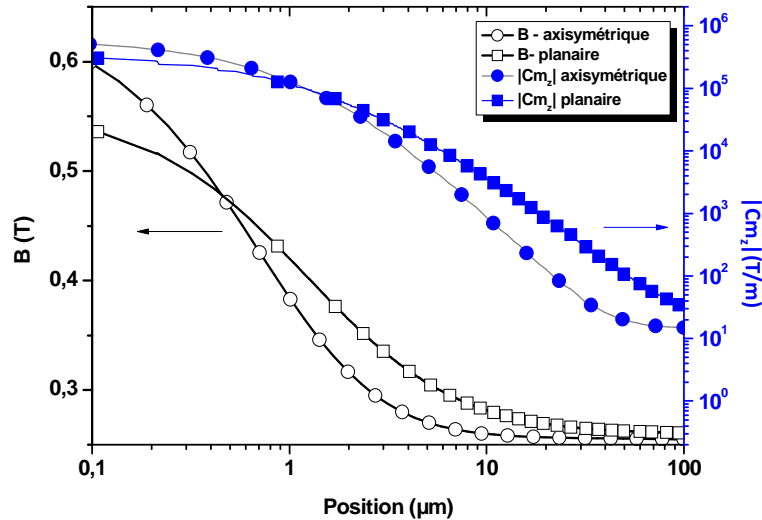


Figure 82 : Comparaison du profil de champ rayonné (carrés et ronds) et du coefficient  $Cm_z$  (triangles) au-dessus d'une chaîne de 5 particules de  $4 \mu\text{m}$  en utilisant un modèle 2D planaire (carrés et triangles vers le bas) et un modèle 2D axisymétrique (ronds et triangles vers le haut).

Les calculs réalisés avec le modèle 2D planaire montrent que le champ rayonné par la microstructure est plus faible au contact de la chaîne, mais présente une plus grande portée que lorsqu'ils sont réalisés avec le modèle 2D axisymétrique. Cela peut s'expliquer par l'effet du champ démagnétisant. En effet, pour un cylindre infiniment long, le facteur démagnétisant  $N$  est de  $\frac{1}{2}$  dans une direction perpendiculaire à son axe de révolution, alors qu'il est de  $\frac{1}{3}$  pour une sphère. Ainsi, le champ démagnétisant est plus grand dans la structure modélisée en 2D planaire qu'en 2D axisymétrique.

Dans le modèle 2D planaire, le coefficient magnétique vertical exprimé dans l'équation (4) en coordonnées cylindriques s'écrira dans un repère orthonormé Oxy comme suit :

$$Cm_y = \frac{1}{\sqrt{B_x^2 + B_y^2}} \left( B_x \frac{\partial B_x}{\partial y} + B_y \frac{\partial B_y}{\partial y} \right) \quad (44)$$

### 1. Profil de champ au-dessus d'un réseau de chaînes

Nous avons ici calculé la valeur de  $Cm_y$  pour une chaîne de 6 particules ( $d_i = 2 \text{ nm}$ ) de  $7 \mu\text{m}$  lorsqu'elle est isolée et lorsqu'elle est contenue dans un réseau de 11 chaînes espacées de  $17 \mu\text{m}$ . Cette distance au premier voisin correspond à la moyenne mesurée par tomographie à rayon X pour un composite à 5 wt%.  $Cm_y$  est calculé le long d'une ligne de coupe horizontale situé  $6 \mu\text{m}$  au-dessus des structures, le piège central étant pris comme position de référence à la position  $0 \mu\text{m}$ . Les résultats sont contenus sur la Figure 83. On voit que le coefficient rayonné par une seule chaîne est plus important que ceux du réseau, que ce soit au bord ou au centre. Les interactions entre chaînes voisines tendent à diminuer la force magnétique générée.

## Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

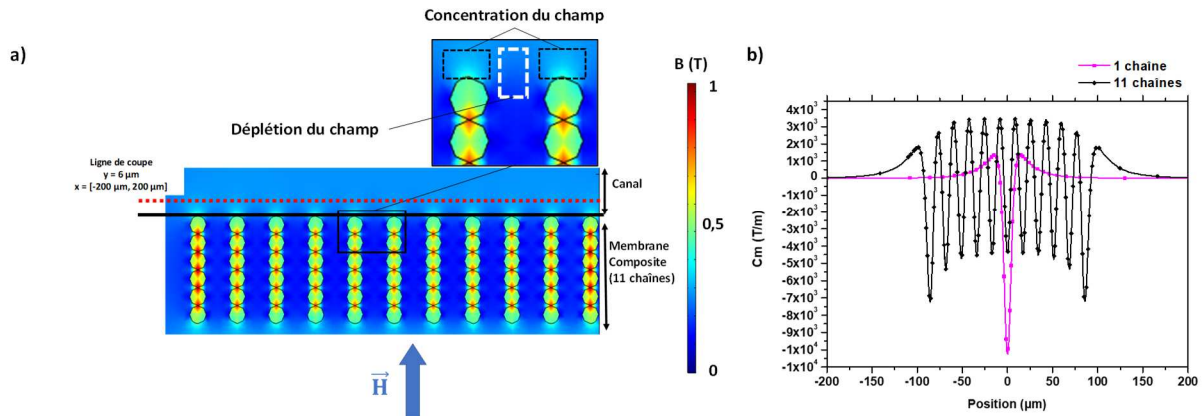


Figure 83 : a) cartographie de champ B dans une assemblée de 11 microstructures de Fe-C b) Profil de  $C_{m_y}$  pour 1 chaîne isolée et un réseau de 11 chaînes. Les profils sont calculés le long d'une ligne de coupe horizontale située 6  $\mu\text{m}$  au-dessus du réseau.

La Figure 83.a montre une cartographie de champ B autour d'une assemblée de 11 chaînes de Fe-C baignées dans le champ d'un aimant NdFeB. Cette cartographie montre les disparités de champ magnétique au voisinage des pièges, passant de zones de déplétion des lignes de champs à des zones de concentrations au-dessus des pièges. La Figure 83.b présente le profil  $C_{m_y}$  sur une ligne de coupe située à 6  $\mu\text{m}$  au-dessus de la surface des pièges, c'est-à-dire le bord bas du canal microfluidique. On peut y voir que le coefficient magnétique oscille entre valeurs positives et négatives, révélant l'alternance des zones de concentration et de déplétion du champ. Cet enchaînement crée des gradients de champ locaux (donc des forces) positifs puis négatifs. Ainsi la trajectoire des objets attirés par la membrane de i-PDMS ne sera pas linéaire. Dans notre réseau de pièges, la valeur maximale de  $C_{m_y}$  diminue entre les bords du réseau et son centre, d'environ 40%.

Des calculs de forces sur des microstructures magnétiques de Kashan et Furlani [5] montrent des résultats similaires. Les auteurs ont simulé à l'aide de l'outil FEMLAB (Ansys) le comportement et les performances de piégeage d'un réseau de microstructures en permalloy (FeNi) de facteur de forme égal à 1, dans un canal microfluidique. Ils observent une alternance de forces (donc de gradients) positives puis négatives à proximité des pièges de permalloy (Figure 84), et une différence de 44% entre la périphérie et le centre du réseau.

Nous pouvons déduire de cette observation que le piégeage de billes sera plus efficace sur les bords de la zone de composite.

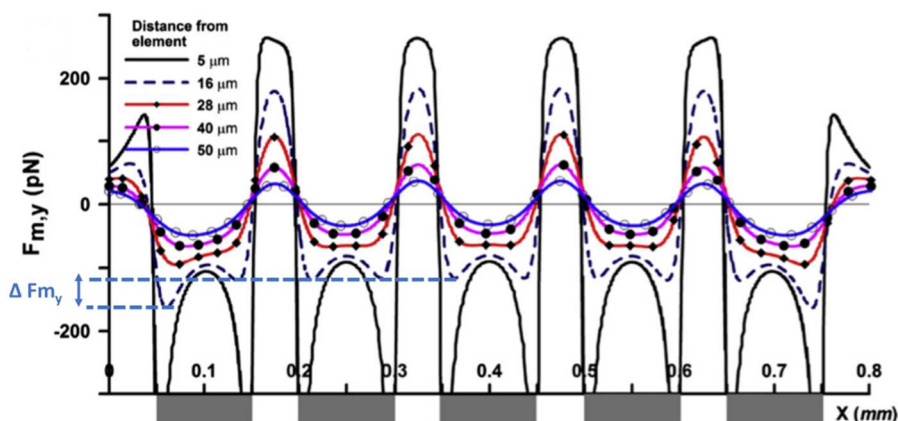


Figure 84: profils de force horizontales de microstructures de permalloy (représentées par les parties grisées sous l'axe des abscisses) à différentes distances au-dessus du réseau, reproduite de Kashan & Furlani [5].

## Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

### 2. Nombre de voisins nécessaire pour décrire un réseau

Dans nos membranes de i-PDMS, les réseaux contiennent des milliers de structures, espacées d'environ  $17 \mu\text{m}$ . D'après la Figure 83.b, on voit que la distance sur laquelle  $C_{m_y}$  varie autour d'une chaîne isolée est de l'ordre de  $100 \mu\text{m}$ , soit entre 5 et 6 fois la distance au premier voisin. Dans cette section, nous nous intéresserons à déterminer le nombre de voisins nécessaire pour décrire un réseau. Nous avons calculé les profils de  $C_{m_y}$  pour des réseaux composés de 1, 3, 5, 9 et 11 chaînes de 6 particules de  $7 \mu\text{m}$  de diamètre. La Figure 85 montre  $C_{m_y}$  tracé le long de la ligne de coupe horizontale décrite précédemment.

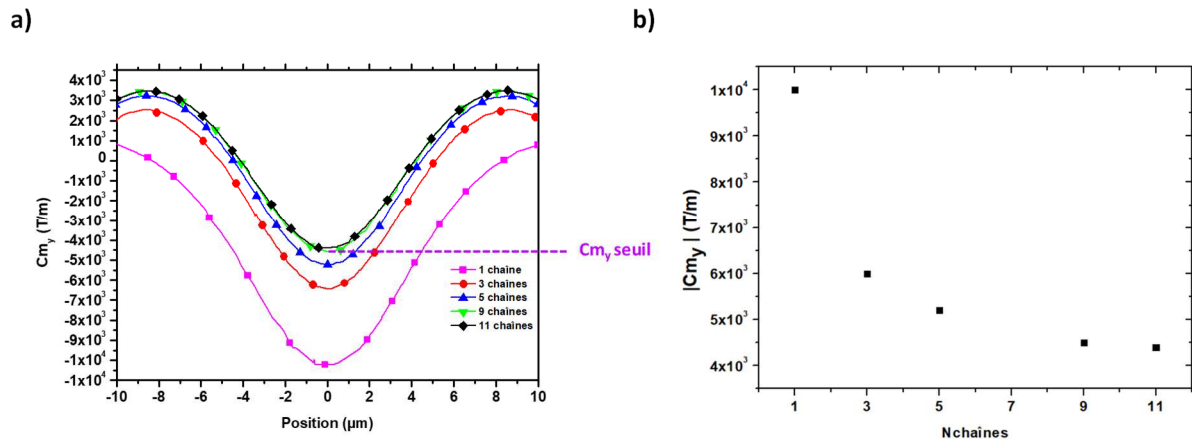


Figure 85 : a) Profil de  $C_{m_y}$  au-dessus de la chaîne centrale b) Amplitude maximale de  $C_{m_y}$  en fonction du nombre de chaînes dans le réseau.

Les profils visibles Figure 85.a montrent uniquement  $C_{m_y}$  au-dessus du piège central de chacune des assemblées. À mesure que le nombre de chaînes augmente, le coefficient magnétique diminue, de  $-1 \times 10^4$  T/m pour une chaîne, jusqu'à  $-4,4 \cdot 10^3$  T/m pour 11 chaînes. À partir de 9 chaînes, l'amplitude du coefficient généré par la chaîne centrale ne varie quasiment plus, comme le montre la Figure 85.b. Dès lors, on peut considérer que son comportement est proche de celui d'un réseau de pièges.

Cette valeur seuil correspond à une perte de coefficient magnétique induite par un réseau considéré ici comme quasi-infini, par rapport à une chaîne seule. Ainsi, le coefficient magnétique au centre d'un réseau infini est 60 % inférieur à celui d'un piège isolé.

Cette atténuation sera prise en compte dans nos calculs de force afin de rendre compte des phénomènes dans nos systèmes.

## Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

### 3. Effets de bord du réseau

Nous avons vu plus haut que la multiplication du nombre de chaînes entraînait une baisse du coefficient magnétique entre les pièges périphériques et le centre. Dans le système de piégeage microfluidique, la zone de piégeage ne couvre pas toute la longueur du canal. Dans cette section, nous nous intéressons au profil de force de magnétophorèse en bord de zone. La Figure 86 montre l'évolution du maximum de  $C_{m_y}$  au début de la zone où se trouve le i-PDMS. Notons que la même chose est attendue en fin de zone de piégeage.

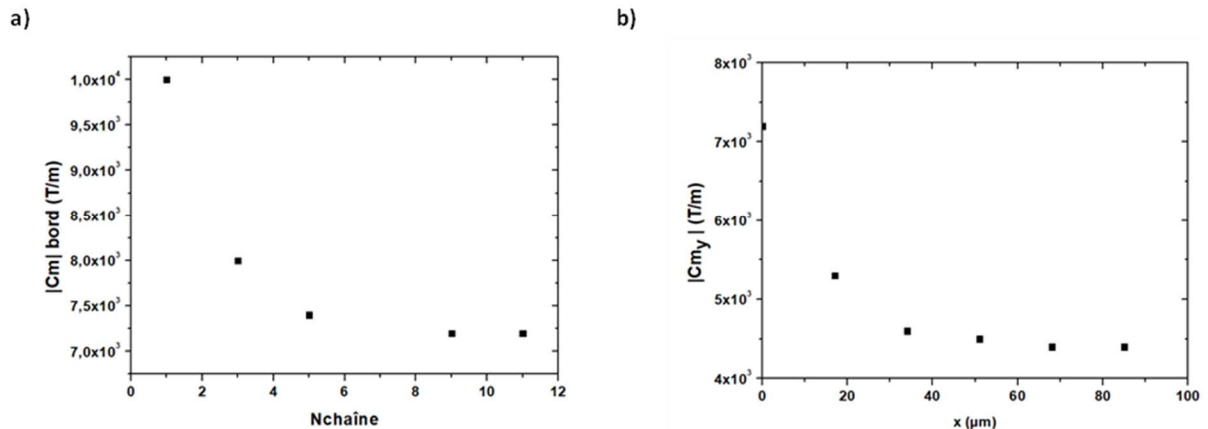


Figure 86: a) Amplitude du coefficient magnétique au bord du réseau selon le nombre de chaînes b) Coefficient magnétique du bord du réseau ( $x = 0 \mu\text{m}$ ) jusqu'au centre ( $x = 85 \mu\text{m}$ ) pour une assemblée de 11 chaînes

La Figure 86.a montre l'amplitude  $C_{m_y}$  périphérique selon le nombre de chaînes. Qu'il y ait 3 ou 11 pièges, le coefficient magnétique calculé en bord de réseau est toujours du même ordre de grandeur. Il varie entre  $8 \cdot 10^3$  et  $7,2 \cdot 10^3$  T/m. Par ailleurs, pour un réseau, le coefficient magnétique au bord du réseau « infini » est 28% inférieur à celui généré par une chaîne isolée. Même si les périphéries présentent un  $C_{m_y}$  plus élevé, une assemblée tend à baisser les forces magnétiques.

La Figure 86.b montre l'évolution de l'amplitude maximale de  $C_{m_y}$  au-dessus des 5 premières chaînes du réseau, ce qui correspond à une distance du bord de  $85 \mu\text{m}$ . Nous y observons l'atténuation du coefficient magnétique (donc de la force) le long de l'assemblée. Dans notre cas, avec une distance au premier voisin de  $17 \mu\text{m}$ , la force devient stable 3 chaînes avant le centre (à partir de  $x = 51 \mu\text{m}$ ). À partir de là, le coefficient magnétique est de  $4,5 \cdot 10^3$  T/m.

### 4. Effet de la distance premier voisin

Changer la concentration de Fe-C dans le i-PDMS permet de faire varier la distance au premier voisin. Dans cette section, nous nous intéresserons à la dépendance de  $C_{m_y}$  à la distance au premier voisin. Nous utilisons pour cela un réseau de 9 pièges (6 particules de diamètre  $7 \mu\text{m}$ ) dont les distances au premier voisin sont de 14, 17 ou  $20 \mu\text{m}$ .

## Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

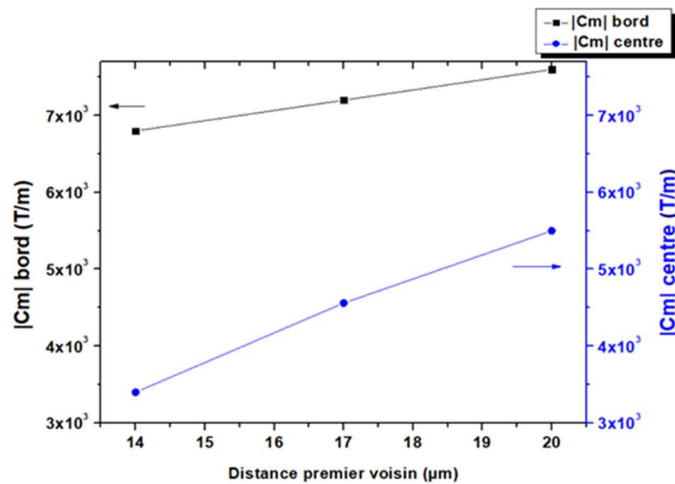


Figure 87 : Coefficients magnétiques des pièges au bord et au centre du réseau selon la distance au premier voisin.

La Figure 87 montre l'évolution de  $C_{m_y}$  en fonction de la distance au premier voisin. Nous observons une augmentation du coefficient magnétique au bord et au centre du réseau à mesure que la distance premier voisin augmente. Plus les structures sont éloignées les unes des autres, moins l'effet du réseau se fait sentir. Ainsi, des réseaux espacés de 20  $\mu\text{m}$  présentent les coefficients magnétiques les plus élevés, ils sont 40% plus élevés que pour 14  $\mu\text{m}$  de distance (dans le cas des chaînes centrales).

En conclusion, former un réseau de microstructures magnétiques influence le coefficient magnétique et la force. Nous avons observé une différence de 40% dans l'amplitude de  $C_{m_y}$  entre le bord du réseau et son centre. Le piégeage sera donc plus efficace en périphérie qu'au centre de la zone. L'effet du réseau s'estompe lorsque la distance au premier voisin augmente. Si on considère la distance premier voisin mesurée par tomographie, de 17  $\mu\text{m}$ , dans un réseau « infini », la force magnétique diminue de 28 % au bord et de 60 % au centre, par rapport à un piège qui serait isolé. Ces diminutions seront utilisées comme facteur correctif des calculs de profil de force effectués sur une chaîne isolée en représentation axisymétrique.

### 4. Calcul de la force magnétique sur une microbille.

Les calculs de champ magnétique généré par les membranes de i-PDMS ont permis d'estimer par la valeur coefficient  $C_{m_y}$  les performances du matériau en fonction de sa microstructure. Pour l'instant nous n'avons pas pris en compte la taille finie des cibles. Si nous considérons une application pour du tri de cellules ou de billes superparamagnétiques, les objets cibles mesureraient typiquement 10-30  $\mu\text{m}$ . Au vu des fortes variations de  $C_{m_y}$  dans cette gamme de taille, la valeur de  $C_{m_y}$  vue par une bille sera inhomogène dans son volume. Dans cette partie, nous calculerons la force magnétophorétique globale agissant sur une bille superparamagnétique telle que décrite précédemment (chapitre 1).

Afin de représenter au mieux le volume d'une microbille superparamagnétique baignée dans un gradient de champ, nous utilisons l'outil "sonde sur domaine" de COMSOL. Ce dernier permet de calculer la moyenne des gradients de champ dans un domaine géométrique représentatif de la bille. Pour cela, nous créons un domaine circulaire au-dessus d'une chaîne de Fe-C de diamètre 7  $\mu\text{m}$ , ce domaine sera représentatif d'une bille superparamagnétique. Nous établissons le rayon de ce domaine sondé de 6  $\mu\text{m}$  correspondant à la taille de la majorité des microbilles que nous utilisons. Nous

### Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

calculerons donc le coefficient magnétique moyen dans cette bille à différentes altitudes au-dessus de la microstructure étudiée, par pas de 1  $\mu\text{m}$ . Ces calculs sont effectués selon un modèle 2D axisymétrique compte tenu de la forme sphérique des particules de Fe-C et de la bille.

Nous rappelons ci-après l'équation que nous avons utilisée pour calculer la force magnétophorétique à partir des données de gradient de champ :

$$\vec{F}_{mag} = \mu_0 V_p (\vec{M}_{sp} \cdot \vec{\nabla}) \vec{H} \quad (33)$$

La Figure 88 montre les profils de force au-dessus d'une membrane i-PDMS et générés par un aimant seul.

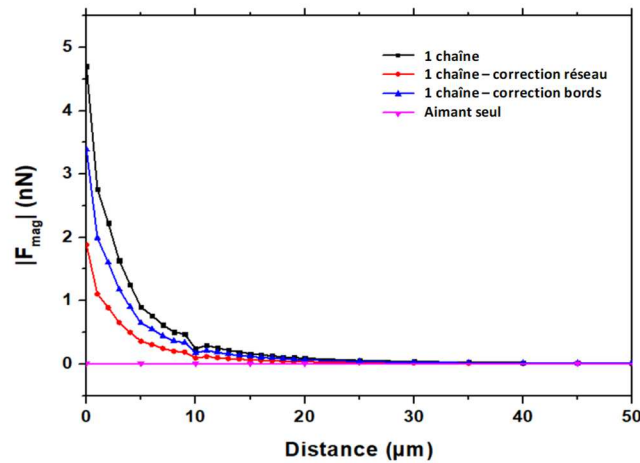


Figure 88 : Profil de force calculé pour une chaîne en représentation axisymétrique, corrigé pour le bord du réseau, le centre du réseau et au-dessus d'un aimant seul.

En tenant compte de l'effet du réseau, les forces générées au contact par les pièges sont de 3,4 nN au bord du réseau et 1,8 nN au centre. À titre de comparaison, au niveau moléculaire, une liaison hydrogène présente une force de l'ordre d'environ 100 pN, et il est nécessaire d'appliquer une force d'environ 1 nN pour casser une liaison covalente [6].

Au contact de la structure, l'aimant seul génère une force de 8 pN. Les pièges en Fe-C permettent d'augmenter la valeur de la force à 3,4 nN sur les bords d'un réseau de 9 chaînes. Ces estimations seront comparées par la suite aux résultats de mesures de force par MFM (Magnetic Force Microscopy).



### IV. Microscopie à Force Atomique (AFM)

La microscopie à force atomique (AFM) s'est avérée être un outil particulièrement adapté pour la caractérisation des microconcentrateurs. Né en 1985, cet appareil qui mesure l'interaction entre une pointe effilée et l'échantillon balayé, a permis de réaliser des topographies de surface avec une résolution verticale de l'ordre de l'angström [7]. Depuis, cet instrument s'est très vite développé pour offrir des mesures physiques à l'échelle du micro/nanomètre en utilisant le même principe. Par exemple, il est aujourd'hui possible de caractériser localement des propriétés mécaniques, électriques, physico-chimiques, et en ce qui nous concerne : des propriétés magnétiques [8]. Nous avons donc utilisé et adapté l'AFM pour caractériser les performances magnétophorétiques des micropièges.

#### 1. Principe de fonctionnement

La microscopie à force atomique (AFM) est une technique de mesure en champ proche qui permet de caractériser non seulement la topographie d'échantillon, mais aussi d'accéder à des mesures électriques, mécaniques, magnétiques, etc, à l'échelle micro/nanométrique. Cette méthode exploite les interactions (électrostatiques, Van Der Waals, etc...) entre les atomes d'une pointe située au bout d'un levier micrométrique et les atomes en surface de l'échantillon [9]. La Figure 89 montre l'image MEB d'un levier standard dédié à l'imagerie par AFM. L'AFM peut être utilisée dans le vide, à l'air ambiant ou en phase liquide.

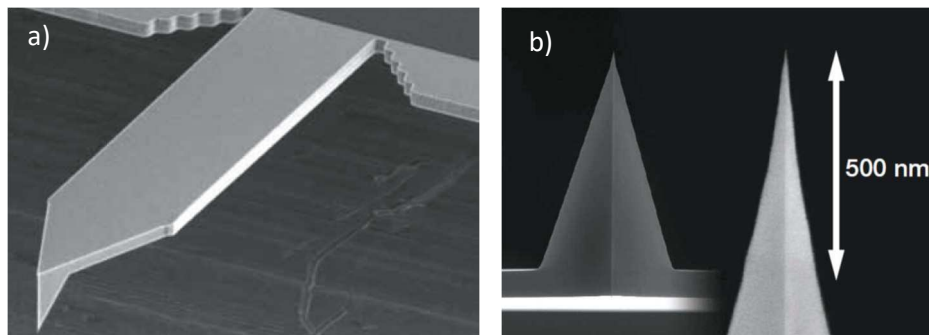


Figure 89 : a) levier AFM et b) pointe AFM d'après le catalogue en ligne Olympus [10]

Son principe de fonctionnement est schématisé sur la Figure 90. La position verticale du levier est ajustée grâce à un élément piézoélectrique. Lorsque la pointe est suffisamment près et interagit avec la surface, le levier, qui est assimilable à un ressort de raideur  $k$ , subit une déflexion. La mesure de cette déflexion est réalisée grâce à une photodiode quatre-cadrant qui est sensible à la déviation d'un faisceau laser se reflétant à extrémité du levier. Ainsi, la position du spot laser sur la photodiode est convertie en signal électrique qui donne une tension  $V_d$  proportionnelle à la déflexion verticale du levier. Ainsi, lors du balayage d'un échantillon, la variation des interactions pointe/échantillon fait varier la déflexion verticale qui se traduit en un changement du signal  $V_d$ .

## Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

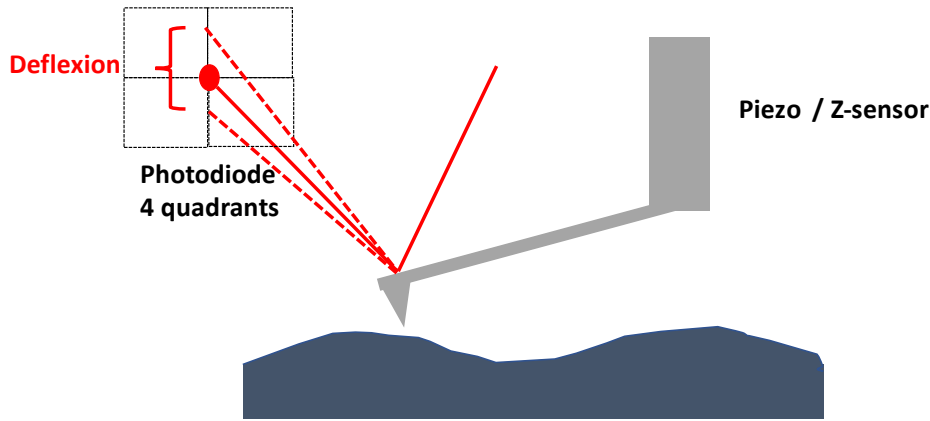


Figure 90 : schéma de principe de mesure de la topographie à l'AFM

### 2. Techniques d'imagerie

L'imagerie consiste à caractériser la topographie de l'échantillon, la surface est alors balayée par la pointe. Durant le balayage, la position verticale du levier, pilotée par un élément piézoélectrique, est asservie par une boucle de régulation de manière à conserver un signal constant [11], [12]. On distingue deux cas les plus fréquemment utilisés :

- Le mode contact : la déflexion du levier lorsqu'il affleure la surface est maintenue constante,
- Le mode Tapping : le levier est excité à une fréquence imposée (proche de la résonance) et c'est l'amplitude d'oscillation du levier qui sert de consigne d'asservissement. Dans ce cas, la pointe entre très peu en contact avec l'échantillon ce qui permet non seulement de ne pas user la pointe trop rapidement, mais aussi de préserver la qualité de l'échantillon.

## V. Microscopie à Force Magnétique (MFM)

### 1. Principe de la MFM

La MFM consiste à utiliser un levier équipé d'une pointe très fine et fonctionnalisée par un revêtement magnétique afin d'être sensible aux interactions magnétiques. De plus, l'usage de cette pointe spécifique est couplé à l'utilisation d'un mode appelé « double pass » ou « Nap » qui consiste à faire un premier balayage de l'échantillon pour connaître sa topographie puis d'imposer à la pointe exactement le même parcours avec un décalage vertical  $\Delta z_{\text{nap}}$ . La mesure à cette altitude permet alors de n'observer que les interactions actives de l'échantillon, c'est-à-dire décorréliées des interactions de la surface [13], [14]. Ainsi le mode Nap ajoute simplement un deuxième parcours surélevé par rapport au premier parcours de topographie conventionnel, que ce soit en mode contact ou Tapping. C'est un mode de mesure de choix pour des mesures d'interactions magnétiques résolues spatialement. La Figure 91 présente une vue schématique du mode Nap réalisé en mode Tapping dans le cas de l'interaction entre une pointe magnétique et un échantillon composé de microstructures magnétiques.

## Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

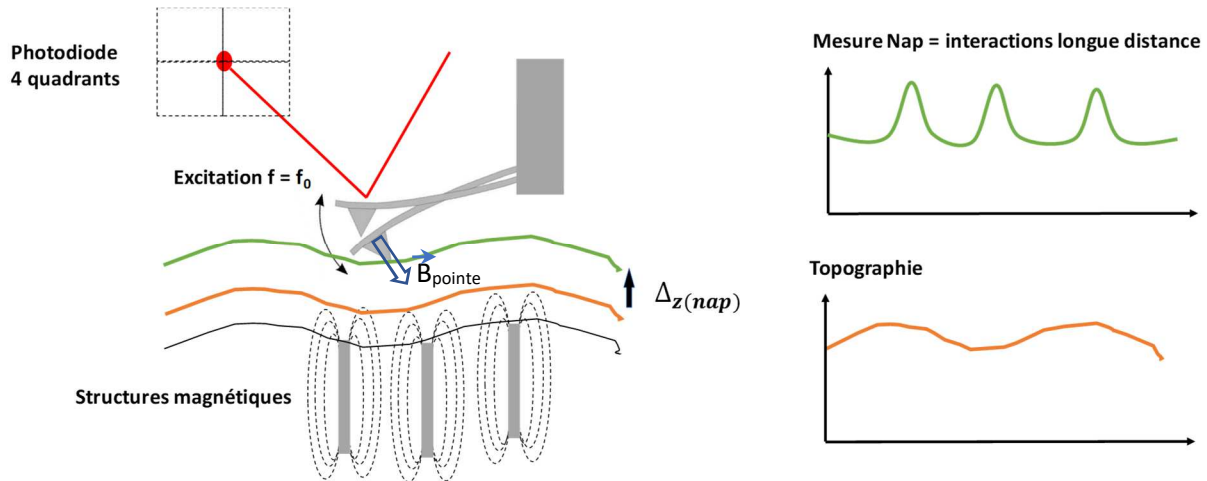


Figure 91 : Principe de fonctionnement du mode Nap réalisé en Tapping avec une pointe aimantée et un échantillon comportant des structures magnétiques.

L'utilisation de la MFM donne deux informations distinctes :

- La topographie de l'échantillon, enregistrée lors du premier passage,
- Une cartographie du **gradient de la force magnétique**, se manifestant par un déphasage entre l'excitation et la déflexion du levier durant le deuxième passage, tel que :

$$\Delta\varphi = \frac{Q}{k} \frac{dF_{mag}}{dz} \quad (45)$$

Où Q est le facteur de qualité de la résonance du levier et k sa raideur.

Ainsi, sur l'image de déphase du mode Nap, les zones de fort déphasage correspondent à des régions où la force magnétique varie fortement, et plus particulièrement un déphasage positif (négatif) renseigne sur une force attractive (répulsive).

### 2. Mise en œuvre des mesures MFM

Nous avons utilisé l'AFM MFP-3D (Asylum Research, Oxford Instrument) du laboratoire ILM. Nous avons vu précédemment que les pièges sont formés de particules de Fe-C, un ferromagnétique doux nécessitant une aimantation externe afin de rayonner un champ magnétique. En MFM, la pointe, aimantée à rémanence, jouera le rôle de champ externe. Le champ magnétique rayonné par la pointe ira aimanter à son tour l'échantillon, permettant l'observation de la réponse magnétique des pièges. Plus précisément, les pointes utilisées sont revêtues d'un alliage cobalt/chrome CoCr et ont une raideur (mesurée par bruit thermique [15]) de 1,6 N/m. Ce sont des pointes ferromagnétiques dures disposant d'une coercivité élevée, paramètre important au niveau du contraste des images obtenues [16]. Avant utilisation, la pointe est aimantée entre deux aimants de NdFeB (en configuration attractive) rayonnant un champ de 1 T, nous considérons alors que la pointe est magnétiquement saturée. Les mesures sont réalisées à l'air libre.

La Figure 92 montre un résultat typique de mesures par MFM obtenues sur un échantillon de i-PDMS 5wt% avec une hauteur Nap  $\Delta z_{Nap} = 50$  nm. En premier lieu, la topographie de l'échantillon (Figure 92.a) révèle la présence de deux pièges. Ce profil avait déjà été présenté auparavant (Chapitre

### Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

II), on y observe deux pièges émergeant de la surface, à côté de ces objets, la surface est relativement lisse avec une rugosité RMS de 2,5 nm sur  $4 \mu\text{m} \times 4 \mu\text{m}$ .

En regardant maintenant l'image en phase Nap (Figure 92.c), nous voyons qu'il existe deux zones de fort déphasage positif, ce qui correspond donc à des régions où la force magnétique est attractive et varie brutalement. Ces deux zones semblent coïncider avec les deux objets observés en topographie. Pour nous en assurer, nous avons superposé à la topographie en 3D l'échelle des couleurs des mesures de déphasage (Figure 92.d) : nous pouvons alors affirmer que les gradients de force magnétique sont concentrés exactement à l'endroit des pièges.

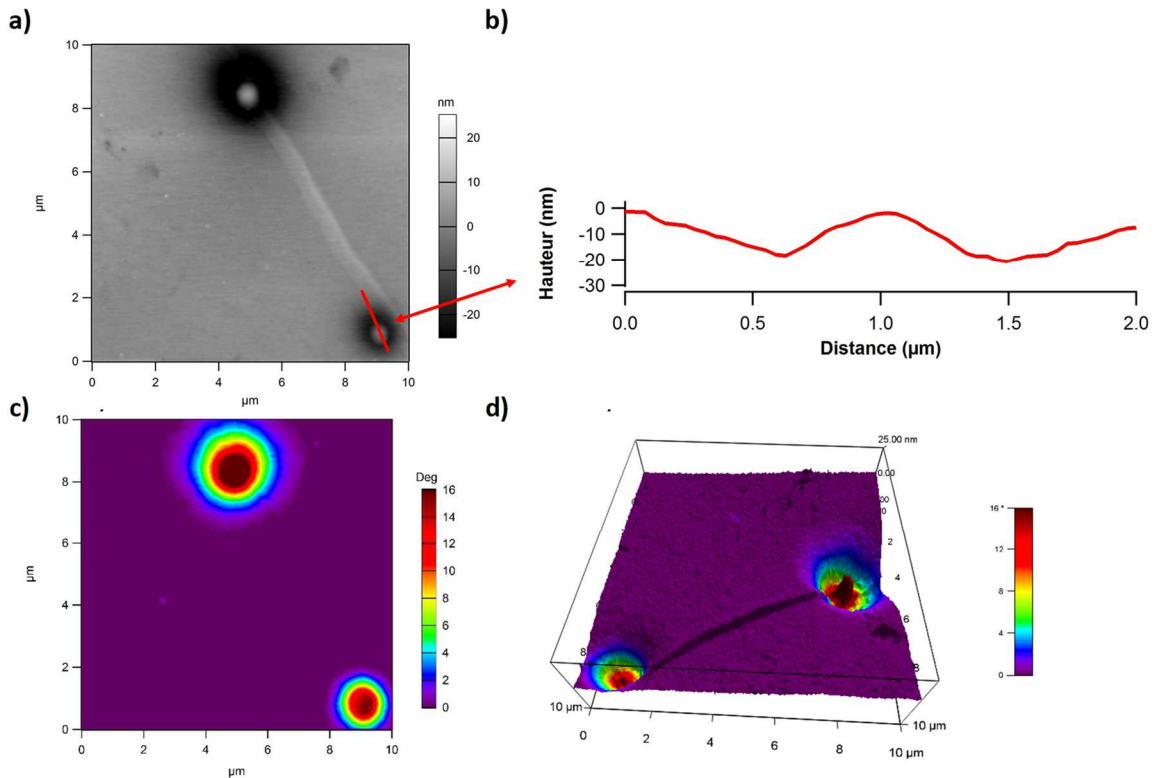


Figure 92 : Mesure MFM entre une pointe CoCr et un échantillon de PDMS-FeC5% : a) topographie, la ligne rouge correspond au profil représenté en b), profil de topographie mesuré c) déphasage mesuré en mode Nap ; d) superposition de la topographie 3D et de l'image de déphasage.

Une autre information importante que révèlent ces mesures est l'absence de gradient de force en dehors des pièges affleurant la surface. Il est néanmoins possible qu'il existe des pièges enterrés trop profondément pour être sensibles au champ de la pointe.

## Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

### 3. Avantages et limitation des caractérisations par MFM

L'utilisation de la MFM nous a offert la possibilité d'acquérir les informations suivantes :

- les pièges affleurants peuvent être détectés par MFM,
- la force magnétique n'est pas diffuse sur la totalité de l'échantillon, mais reste localisée au niveau du piège.

Cependant, cette technique montre plusieurs limitations. Premièrement, nous ne connaissons pas précisément le champ rayonné par la pointe CoCr. Ensuite, comme indiqué précédemment, ce type de mesures ne permet pas de quantifier les forces magnétiques, mais donne accès au gradient de la force magnétique.

Nous avons aussi été confrontés à un problème d'altération de la fonctionnalisation des pointes CoCr au cours du temps : même si les pointes utilisées sont magnétiquement dures et de coercivité élevée, nous avons observé un phénomène de perte progressive d'aimantation de la pointe. La Figure 93 montre la même surface d'échantillon imagée mais avec un intervalle d'1h. Nous observons que le signal a diminué de moitié durant ce laps de temps. Ce phénomène de désaimantation de la pointe entraîne une dégradation du contraste lu sur la phase.

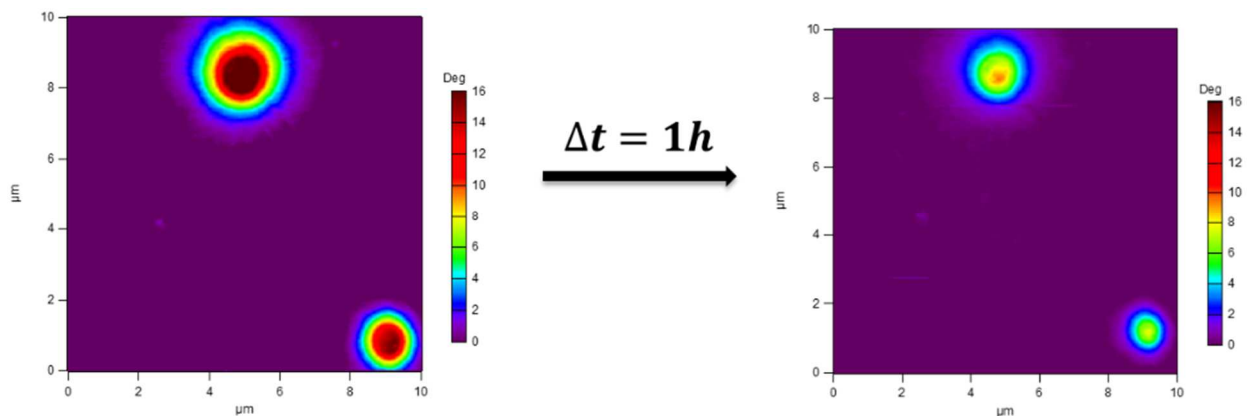


Figure 93 : Cartographie des interactions magnétiques sur une membrane de i-PDMS à 5wt% avec un intervalle d'1h entre deux expériences

Pour quantifier la force magnétique véritablement ressentie par les billes superparamagnétiques en système microfluidique, il était alors nécessaire d'aller au plus près des conditions expérimentales. Nous avons donc réalisé des mesures de force par AFM équipé d'une sonde colloïdale superparamagnétique et développé un dispositif adaptable à la platine AFM pour générer l'aimantation externe nécessaire à l'activation des pièges. Ceci fait l'objet de la partie suivante.

## VI. Mesure directe des forces magnétiques par AFM à sonde colloïdale

### 1. Principe général des mesures de force par AFM à sonde colloïdale

Les mesures de force consistent à faire, en un point de l'échantillon (sans balayage), une approche de la pointe vers la surface suivie d'un retrait. Durant le trajet, la déflexion verticale  $V_d$  du levier est mesurée ainsi que l'extension verticale  $D_{\text{piezo}}$  de l'élément piézoélectrique. Afin d'avoir un signal plus intense et une géométrie bien définie, les mesures de forces peuvent être réalisées avec une sonde colloïdale qui est une bille micrométrique de rayon connue collée au bout du levier AFM [17], [18]. La Figure 94 représente schématiquement l'allure d'une courbe de force typique. La partie noire est la courbe d'approche, la partie rouge est la courbe de retrait. Au début de l'approche, la sonde est située loin de la surface, dès lors que la sonde est suffisamment proche elle "saute" au contact du fait d'interactions électrostatiques intenses au voisinage de la surface, et est appuyée sur la surface. L'arrivée au contact se traduit par une augmentation de la valeur de déflexion  $V_d$ . Les intenses interactions pointe-échantillon à la surface (type van der Waals) mènent à l'adhésion de la sonde sur l'échantillon malgré le début de la phase de retrait. Le profil de force présente alors une hystérésis d'adhésion avant de revenir à sa position initiale lorsque la distance  $D_{\text{piezo}}$  est suffisamment élevée.

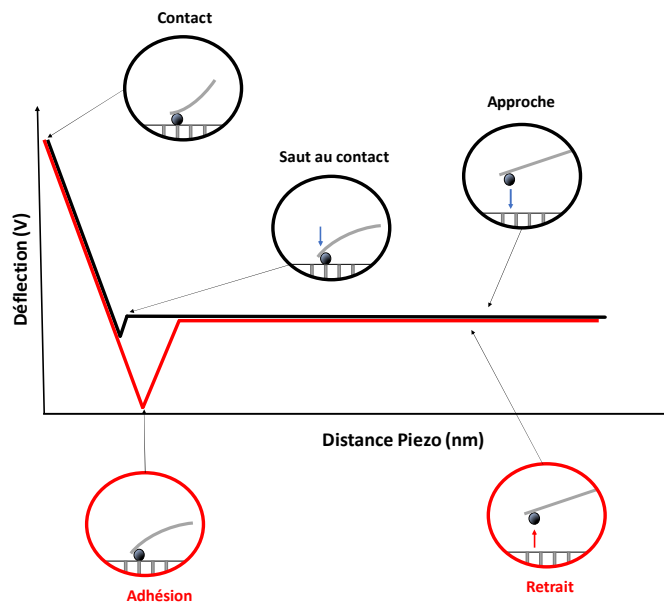


Figure 94 : représentation schématique d'une courbe de force mesurée à l'AFM colloïdal.

Les courbes brutes doivent être converties en force (en Newton) en fonction de la séparation sonde/surface. Cette conversion nécessite de connaître la sensibilité  $S$  de la photodiode en  $V/m$  et la raideur du levier  $k$  en  $N/m$ . La raideur est calibrée préalablement par bruit thermique[15]. La sensibilité est quant à elle déterminée grâce à une courbe de force réalisée sur un échantillon rigide (une lame de verre dans notre cas), par le calcul de la pente adoptée par le profil de force lors du contact.

## Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

Ainsi, la distance réelle  $D$  en nm entre la sonde et la surface s'écrit :

$$D \text{ (nm)} = D_{\text{piezo}} \text{ (nm)} - \frac{V_d(V)}{S(V/\text{nm})} \quad (46)$$

Et la force ressentie par la sonde est :

$$F \text{ (nN)} = k \text{ (nN/nm)} \frac{V_d(V)}{S(V/\text{nm})} \quad (47)$$

Ce type de caractérisation s'avère particulièrement adapté à la mesure de forces magnétiques générées par des microstructures magnétiques. Pour pouvoir réaliser ces mesures, il s'agit néanmoins de :

- Fabriquer nos propres sondes colloïdales superparamagnétiques.
- Concevoir un dispositif permettant de générer une aimantation externe afin d'activer les pièges, ce dispositif devant être adaptable sur la platine AFM.

### 2. Fabrication des sondes colloïdales superparamagnétique

Pour réaliser nos propres sondes colloïdales superparamagnétiques, nous avons collé des billes superparamagnétiques sur des leviers sans pointe (PNP-TR-TL, NanoAndMore®, raideur nominale 0,08 N/m, raideur réelle 0,04N/m) par le procédé suivant (illustré sur la Figure 95) :

- Suspension des billes superparamagnétiques (Kisker®) dans une solution d'isopropanol
- Dépôt d'une goutte de cette suspension sur un substrat rugueux mouillant, séchage à l'air libre
- Dépôt d'une goutte de colle à prise rapide (Araldit) sur une lame de verre
- Observation de la lame à l'optique de l'AFM,
- Mise en contact du levier avec la colle pour engluer son extrémité
- Mise en contact du levier englué avec un colloïde superparamagnétique du substrat rugueux.

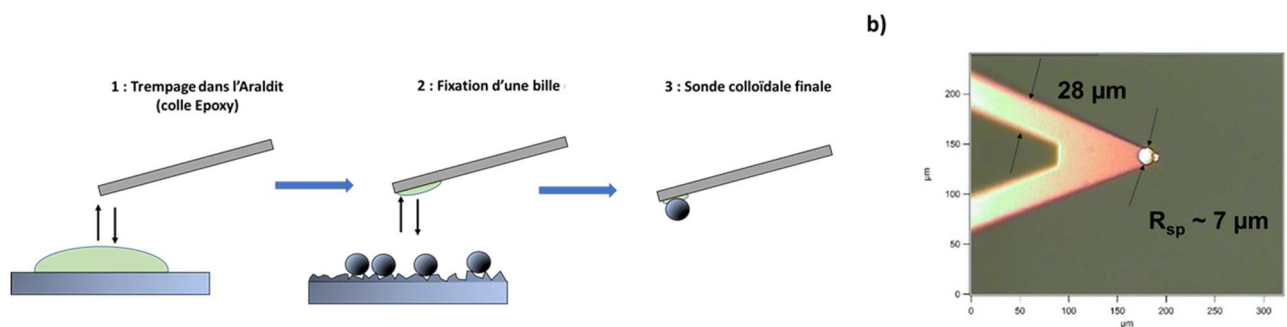


Figure 95 : a) Récapitulatif des étapes de collage d'une colloïde magnétique et b) image d'une sonde de rayon  $R_{sp} = 7 \mu\text{m}$  collée sur levier.

### 3. Conception du dispositif d'aimantation externe

L'AFM du laboratoire ILM (Asylum, MFP-3D) ne dispose pas de moyen d'aimanter un échantillon et l'implémentation d'un aimant NdFeB nécessite la plus grande prudence vu la fragilité des différents composants de l'AFM. D'autre part, il existe des contraintes géométriques qui imposent un faible encombrement au niveau de la platine AFM.

Nous avons donc réalisé un support en plexiglas (voir Figure 96) muni d'un creux permettant de contenir un aimant permanent (dit « aimant d'activation »). Vu l'espace disponible, l'aimant en

### Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

question est plus petit ( $30 \times 10 \times 5 \text{ mm}^3$ ) que l'aimant utilisé pour les expériences en microfluidique ( $60 \times 30 \times 15 \text{ mm}^3$ ). L'aimant d'activation est fixé solidement au plexiglas par deux languettes magnétiques (type dural). L'échantillon de i-PDMS, de mêmes dimensions que ceux utilisés en expériences microfluidiques, est alors posé sur l'aimant d'activation. Cet ensemble en plexiglas est inséré dans une cavité de la platine AFM initialement prévue pour des accès optiques. Ce support est maintenu sur la platine métallique (type inox) par deux autres aimants latéraux « de fixation » afin d'éviter une attraction de l'aimant central sur la tête AFM qui se positionne au-dessus de l'échantillon.

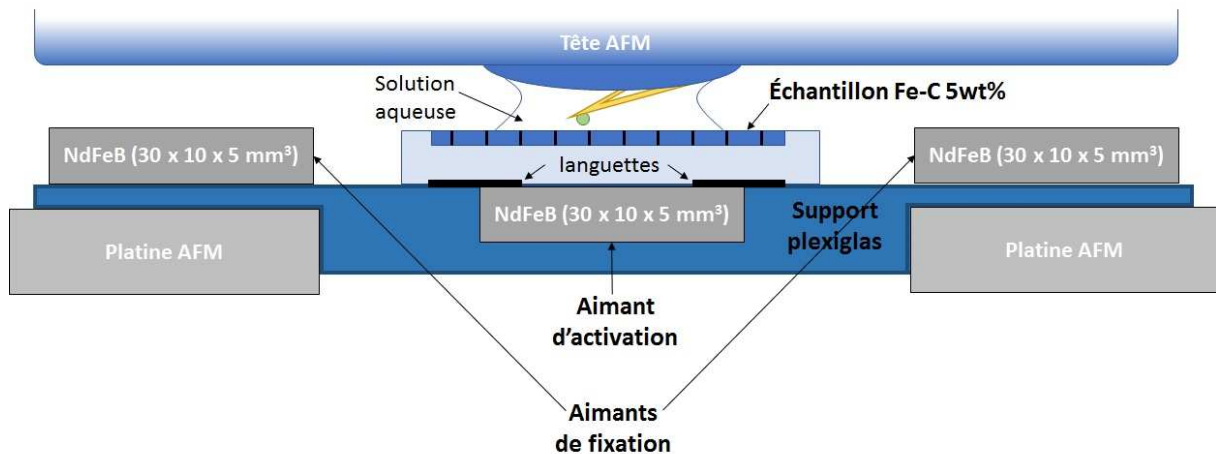


Figure 96: Schéma de principe du set-up expérimental monté sur l'AFM

#### 4. Déroulement des mesures de force et résultats

Les premières mesures de force ont été réalisées à l'air et présentaient des portées de plus de  $100 \mu\text{m}$  avec une valeur au contact de plus de  $3000 \text{ nN}$  ainsi que des incohérences lors d'expériences pratiquées avec ou sans activation par l'aimant externe. Nous nous sommes alors aperçus que ces forces n'étaient pas du tout d'origine magnétique, mais d'origine électrostatique. En effet, les billes superparamagnétiques sont constituées de nanoparticules de fer incluses dans une matrice de polystyrène, ce dernier étant particulièrement sensible à l'électricité statique.

Pour s'affranchir de cet inconvénient, nous avons décidé de réaliser les mesures de force en solution :

- soit en solution saline ( $\text{NaCl}$  à  $0,01 \text{ M}$ ), qui permet l'écrantage des forces électrostatiques,
- soit en solution de PBS + BSA, qui permet non seulement l'écrantage des forces électrostatiques, mais aussi empêche le phénomène d'adhésion de la bille sur le substrat en agissant comme un revêtement du colloïde (disparition de l'hystérésis de la courbe de force).

Les mesures se déroulent en deux étapes (Figure 97) :

- Survol en mode contact Nap d'une surface d'intérêt afin de repérer les pièges selon l'intensité des interactions. La dimension élevée de la sonde (rayon de la bille attachée  $\sim 7 \mu\text{m}$ ) limite cependant largement la résolution spatiale des mesures de sorte que la topographie est inexploitable, mais le mode contact Nap est en revanche une lecture directe de la force ressentie par la bille.
- Une fois la zone d'intérêt imagée, nous effectuons des mesures de force en approche-retrait sur des points choisis (centre du piège, hors du piège et en périphérie du piège).



### Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

La Figure 97 montre des mesures de forces par approche retrait réalisées en trois points, au centre du piège détecté, à son bord et à l'extérieur sur le PDMS.

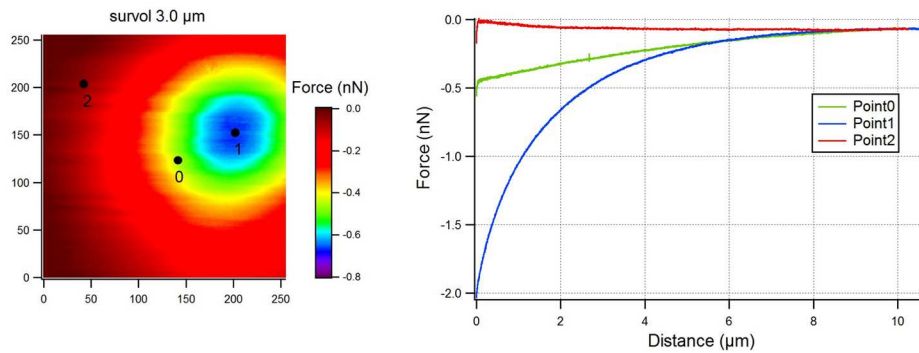


Figure 97 : Images des interactions magnétiques de l'échantillon avec la sonde et courbes de forces obtenues sur chacun des points sélectionnés

Dans le cas des mesures réalisées en solution NaCl, seules les courbes de déflexion de la phase d'approche sont utilisées pour déterminer la force magnétique. En effet, les leviers très souples utilisés présentent une phase d'adhésion très longue et suffisamment forte pour saturer, donc une mesure inexploitable (Figure 98.a). En revanche, l'utilisation de la solution PBS+BSA (Figure 98.b) montre clairement une équivalence parfaite entre les courbes d'approche et de retrait grâce à la suppression des forces d'adhésion.

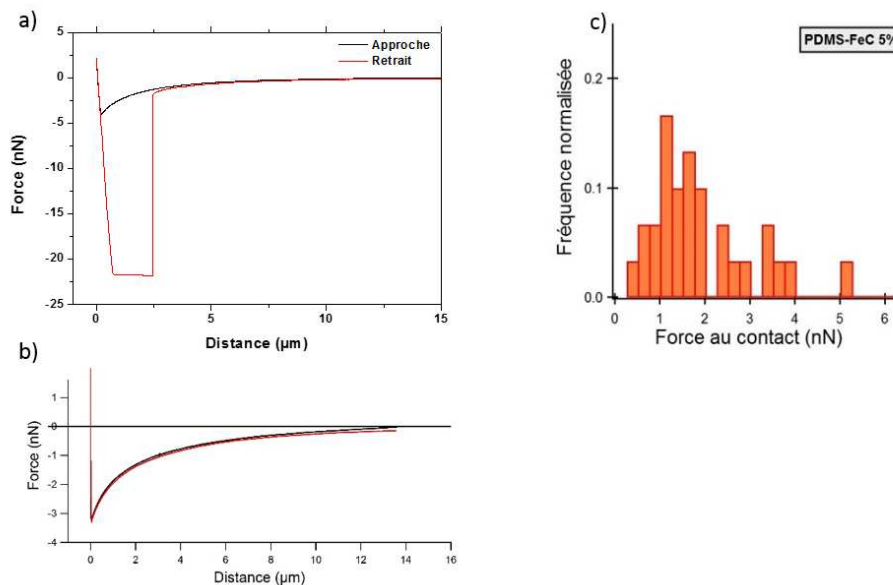


Figure 98 : a) courbe de force d'un piège de i-PDMS 5 wt% avec une sonde colloïdale en solution NaCl à 0,01M ; b) courbe de force d'un piège de i-PDMS 5 wt% avec une sonde colloïdale en solution PBS+BSA et c) statistiques des forces obtenues sur un échantillon de i-PDMS 5 wt%

Ces mesures ont été répétées sur 30 pièges différents pour accéder à la distribution des valeurs de force au contact (Figure 98.c). Nous observons que les pièges génèrent des forces au contact de 1 à 4 nN. Ces mesures permettent de quantifier précisément les forces sur une bille superparamagnétique de taille connue (ici  $R = 7\mu\text{m}$ ). Néanmoins la force magnétique étant proportionnelle au volume de la bille, cette statistique peut être transposée à d'autres rayons  $R'$  moyennant un facteur  $(R'/R)^3$ . Ces valeurs expérimentales seront comparées ci-après avec les calculs obtenus par simulations COMSOL®.

### 5. Confrontation des résultats expérimentaux avec la modélisation

Nous avons, auparavant, présenté une méthode de calcul des forces générées par nos microstructures avec le logiciel COMSOL. Les simulations réalisées correspondaient aux conditions expérimentales du piégeage de microbilles en microsystème, soit en présence d'un aimant NdFeB de dimensions  $60 \times 30 \times 15 \text{ mm}^3$ . Afin de comparer les résultats expérimentaux avec la modélisation, nous avons adapté la géométrie simulée au set-up utilisé pour les mesures AFM. Dans cette configuration, nous utilisons un aimant plus petit, rayonnant un champ de 200 mT au niveau des membranes. La modélisation 2D axisymétrique imposant la représentation d'aimants cylindrique, nous avons sélectionné une géométrie exhibant un profil de champ proche de l'aimant parallélépipédique utilisé en AFM. Nous avons sélectionné un aimant de largeur 15 mm (au lieu de 10 mm) et de hauteur 3 mm (au lieu de 5 mm), dont les profils de champ et de gradient sont visibles Figure 99.

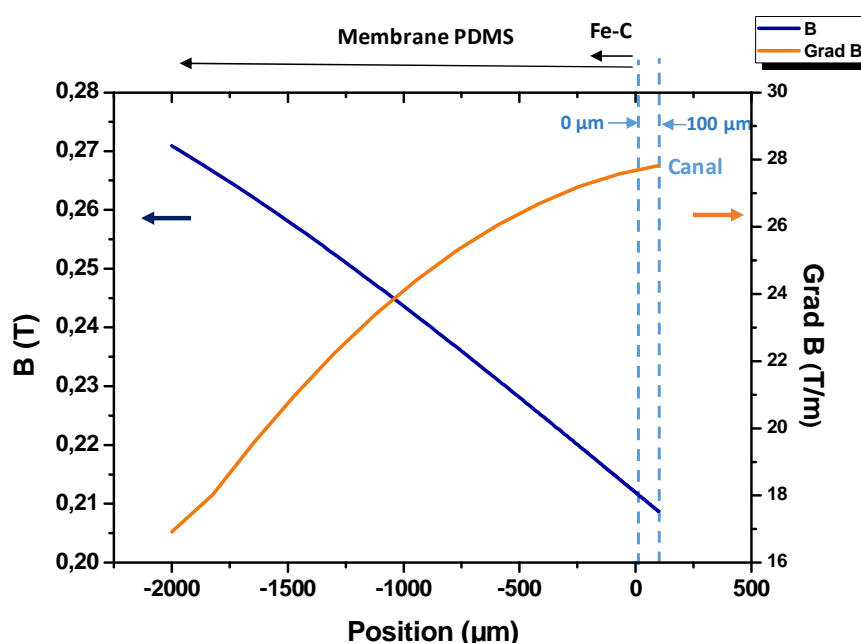


Figure 99 : profil du champ et du gradient de champ d'un aimant NdFeB utilisé en MFM seul en géométrie 2D axisymétrique ( $30 \times 15 \times 3 \text{ mm}^3$ )

Lors de nos expériences en AFM, nous avons sélectionné des pièges présentant le signal le plus élevé en mode Nap. Après observation de ces zones de scan par microscopie, nous avons vu que les signaux les plus élevés correspondaient à des pièges aux diamètres les plus élevés visibles. Nous avons démontré précédemment (Chapitre III) la corrélation entre le diamètre des pièges et leur longueur. Les plus gros pièges observables sont très majoritairement des chaînes. Nous choisissons de comparer la force mesurée sur ces pièges avec la modélisation d'une chaîne de 6 particules de diamètre  $7 \mu\text{m}$ , le diamètre moyen des gros pièges observés à 5 wt%.

Pour rappel, en simulation, l'utilisation de l'outil "sonde sur domaine" permet de représenter au mieux le volume d'une bille superparamagnétique, ou ici de la sonde colloïdale. Les mesures AFM ayant été réalisées avec une bille de  $7 \mu\text{m}$  de rayon, nous avons utilisé cet outil pour une sphère de rayon  $7 \mu\text{m}$ .

### Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

Puisque nous avons réalisé nos caractérisations principalement dans la partie centrale des membranes de composites. Nous avons pris en compte l'effet du réseau et corrigé d'un facteur de 60 % la force calculée avec COMSOL.

Nous rappelons ci-après l'équation que nous avons utilisée pour calculer la force magnétophorétique sur une bille saturée magnétiquement à partir des données de gradient de champ obtenu :

$$\vec{F}_{mag} = \mu_0 V_p (\vec{M}_{sp} \cdot \vec{\nabla}) \vec{H} \quad (48)$$

Les profils de force calculés sont comparés aux mesures expérimentales sur la Figure 100.

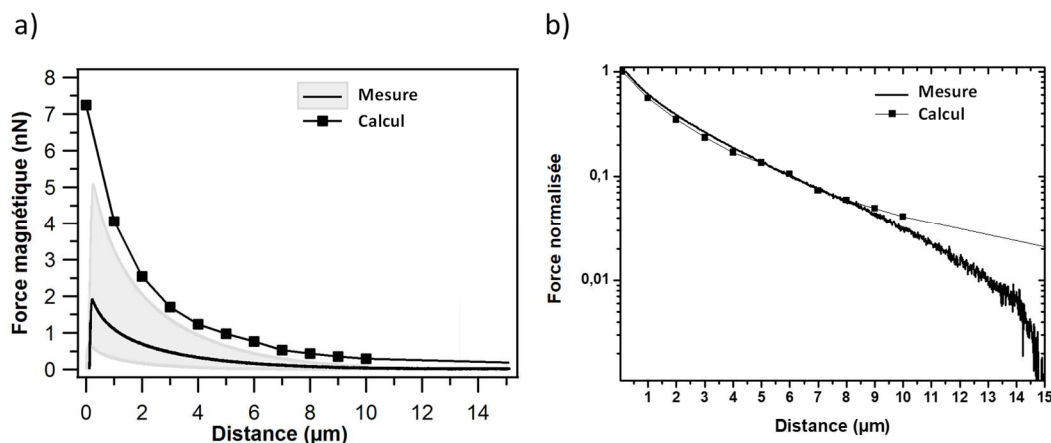


Figure 100 : a) comparaison de force calculée (carrés noirs) entre une BSP de rayon 7 µm et une chaîne constituée de 6 particules de Fe-C de diamètre 7 µm et des forces mesurées par AFM où la courbe noire est une courbe expérimentale moyenne et l'espace grisé identifie la plage de forces mesurées. b) représentation normalisée par la force au contact. Notons que les forces sont données ici en valeur absolue, mais qu'elles sont bien attractives.

Tout d'abord, nous pouvons observer que le profil simulé sous COMSOL est en très bon rapport quantitatif avec les mesures effectuées par AFM (Figure 100), avec toutefois une force au contact calculée légèrement plus élevée qu'en pratique : la différence est d'un facteur 4 entre le calcul et la mesure AFM moyenne (ce facteur est compris entre 1,5 et 15 pour l'ensemble des courbes mesurées par AFM). Nous pouvons rappeler ici que la modélisation fait intervenir d'une part une chaîne modèle de billes de FeC parfaitement alignées et de rayon identique, et d'autre part un aimant cylindrique simulant le comportement de l'aimant parallélépipédique utilisé lors des expériences. Cette modélisation, même si elle simplifie la complexité des structures et ne rend pas compte de la variété structurale entre pièges, donne une très bonne représentation des forces mesurées. De plus, n'oublions pas que la force magnétophorétique est proportionnelle au volume de la BSP et qu'une erreur relative de 5% sur le rayon de la BSP donnera lieu à une erreur relative 3 fois plus importante sur la force.

Pour comparer l'évolution de la force avec la distance, nous avons normalisé les profils de force par la valeur au contact (Figure 100.b). Ici aussi, nous observons que, sur une distance de 10µm, la simulation décrit fidèlement le régime de décroissance avec la distance de la courbe expérimentale. À plus longue distance, les forces ne peuvent pas être comparées quantitativement, l'AFM arrivant à sa limite de sensibilité (de l'ordre de 50 pN).

En conclusion, ces résultats proches nous permettent de confirmer la validité de la modélisation réalisée sur COMSOL®. Une prochaine étape pourrait être de calculer la force magnétophorétique pour différentes géométries de pièges pour couvrir la variété structurale observée par tomographie, ce qui offrirait la possibilité de générer une statistique des forces.

### VII. Comparaison des performances avec l'état de l'art

Quelques articles font état de calculs ou de mesures de forces générées par des microstructures magnétiques en microsysteme fluide. Nous comparons ces résultats sur la base du coefficient magnétique  $C_m$ . Les données présentées au long de ce chapitre et celles issues de la littérature sont visibles Figure 101.

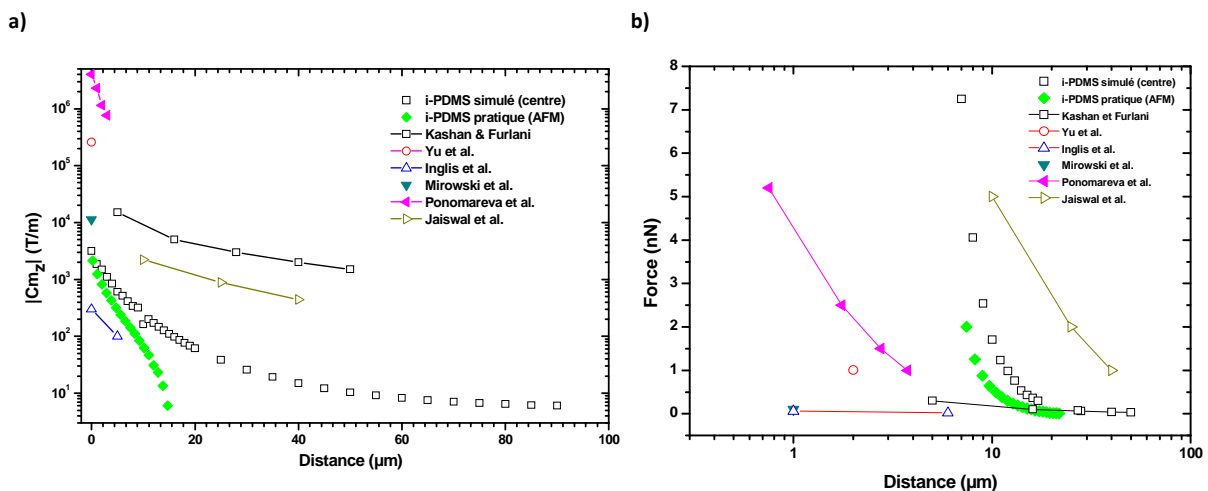


Figure 101 : Comparaison a) des profils de  $C_m z$ ; b) des profils de forces en fonction de la distance (la force au contact étant considérée au centre de la particule correspondante) pour les simulations et les caractérisations AFM de ce manuscrit et différents résultats de la littérature. Les symboles pleins correspondent à des résultats expérimentaux et les symboles vides à des résultats de simulations.

Dans leur étude, Kashan et Furlani [5] calculent les forces générées par des structures en Permalloy de facteur de forme égal à 1 ( $100 \times 100 \mu\text{m}$ ). Ils imposent à leurs pièges un champ de 500 mT suffisamment fort pour que l'aimantation des structures soit à l'état saturé. Ils ont ainsi calculé la force exercée sur des billes superparamagnétiques modèles de diamètre  $1 \mu\text{m}$ . Ainsi, à  $5 \mu\text{m}$  de distance du bord du réseau, ils obtiennent une force de 300 pN ( $C_m = 1,5 \cdot 10^4 \text{ T/m}$ ). Cette force décroît ensuite jusqu'à environ 40 pN ( $C_m = 1,5 \cdot 10^3 \text{ T/m}$ ),  $50 \mu\text{m}$  au-dessus des pièges. En comparaison la force au contact est plus faible, mais la portée plus importante que celle que nous obtenons pour nos structures Fe-C. L'utilisation de structures denses sous un champ magnétique plus élevé (500 mT contre 300 mT dans notre cas) peut expliquer ces écarts de performances.

Jaiswal *et al.* [19] ont, eux, utilisé le logiciel COMSOL pour calculer les forces magnétiques subies par des cellules cancéreuses de lignée MCF-7. Ces dernières sont marquées magnétiquement avec des billes de diamètre  $3 \mu\text{m}$ . Ils utilisent des microstructures de nickel dans leurs canaux, aimantées par un solénoïde externe. Ces travaux présentent des forces de 6 nN ( $C_m = 2,2 \cdot 10^3 \text{ T/m}$ ) à  $10 \mu\text{m}$  des structures. Même à  $40 \mu\text{m}$  de distance, la force exercée par ces pièges est de 1 nN ( $C_m = 442 \text{ T/m}$ ). Ces résultats s'expliquent par l'utilisation d'une valeur de champ d'excitation très élevée permettant une aimantation, donc des gradients de champ importants.

D'autres articles donnent des valeurs de forces magnétiques, notamment Mirowski *et al.* [20] qui ont estimé à 97 pN ( $C_m = 1,12 \cdot 10^4 \text{ T/m}$ ) la force au contact de pièges de permalloy épais de 30 nm avec une largeur de  $1,2 \mu\text{m}$ . Inglis *et al.* [21] ont fabriqué des fils de nickel sous un canal pour effectuer de la déviation ou de la capture de cibles et ont estimé analytiquement une force de l'ordre de 6 pN ( $C_m = 300 \text{ T/m}$ ) au contact.

### Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

Les résultats mesurés par Ponomareva *et al.* montrent que les films magnétiques préparés par TMP (Thermo Magnetic Patterning) présentent les meilleures performances du panel de cette sélection. Ils mesurent par MFM des forces de 5,2 nN au contact avec une microbille superparamagnétique de diamètre 1,5  $\mu\text{m}$ , impliquant un  $C_m$  de  $4 \cdot 10^6$  T/m. Ces performances élevées s'expliquent par la configuration en multipôles magnétiques dans le film NdFeB.

Enfin, Yu *et al.* [22] forment des motifs de nickel dans un canal et estiment pouvoir générer des forces de l'ordre de 1 nN ( $C_m = 2,5 \cdot 10^5$  T/m) au contact sur des microbilles présentant une aimantation à saturation  $M_s = 4,3 \cdot 10^4$  A/m.

Nous avons souhaité utiliser le coefficient magnétique comme un paramètre commun pour comparer nos résultats avec la littérature. Pour cela, nous avons utilisé la relation suivante :

$$C_m = \frac{F}{M_s V_p}$$

Ce calcul suppose que le coefficient  $C_m$  est réparti de manière homogène dans le volume de la particule. Cette approximation est valable pour une particule quasi ponctuelle, mais devient erronée lorsque la taille de la particule cible devient du même ordre de grandeur que la longueur caractéristique de décroissance du coefficient magnétique.

Cet effet est mis en lumière sur la Figure 101, où on peut voir que les coefficients magnétiques  $C_m$  sont très hétérogènes (écart d'un facteur  $10^4$  au contact), alors que dans le même temps, la gamme de forces correspondantes varie de seulement 0,1 à 7 nN (un facteur 70). Cet effort de normalisation des résultats de l'ensemble de la littérature ne permet donc pas de conclure sur les performances des différentes approches. En revanche, nous voyons que les forces que nous avons calculées et mesurées sont parmi les plus élevées rapportées ici.

### Conclusion

Il ressort des simulations réalisées dans ce chapitre que la structure des agglomérats de particules Fe-C (taille, facteur de forme) formés dans le i-PDMS est particulièrement bien adaptée pour le type d'application visée : intégrer pièges générant des forces magnétophorétiques sur des objets circulant dans un canal microfluidique de 100  $\mu\text{m}$  de hauteur.

La longueur des agglomérats favorise les performances jusqu'à une certaine limite. Dans l'exemple pris d'agglomérats de particules de 4  $\mu\text{m}$  de diamètre, les performances augmentent de manière significative jusqu'à une longueur de 5 particules, mais stagnent au-delà.

De même, le diamètre des chaînes a une forte influence sur les performances. Des deux populations de pièges observés en tomographie de rayons X, les plus gros, de 7  $\mu\text{m}$ , sont les plus efficaces. Ce paramètre est avantageux, les analyses de la microstructure par tomographie ayant démontré que la majorité des pièges larges sont des chaînes longues, contrairement aux pièges de petit diamètre qui sont essentiellement composés de particules isolées.

En organisant des chaînes sous forme de réseau, nous avons pu observer une diminution du coefficient magnétique par rapport à une chaîne isolée. De plus des effets de bords apparaissent, menant à des forces et donc un piégeage de microbilles plus important en périphérie qu'au centre d'une assemblée de chaînes.

Enfin nous avons pu estimer les forces générées par nos systèmes en prenant comme cibles des billes superparamagnétiques de 12  $\mu\text{m}$ . Nos pièges sont capables de leur appliquer des forces de l'ordre de 3,4 nN au contact.

Il existe peu de méthodes expérimentales permettant la mesure directe de forces magnétiques à l'échelle du micromètre. Nous avons ici mis en œuvre une procédure de mesure de forces magnétique par MFM. Nous avons utilisé deux modes différents de l'AFM, le mode "nap", utilisant des pointes à revêtement magnétique CoCr et des mesures d'approche-retrait utilisant des sondes colloïdales fabriquées par nos soins.

Les mesures en mode "nap" nous ont permis de cartographier précisément les forces attractives de portions d'échantillons de i-PDMS 5wt%. Ces cartographies nous permettent de localiser les sources des forces sur la surface, en lien avec la topographie de l'échantillon. Nous avons pu mettre en évidence le fait que les zones de forces attractives sont bien localisées sur nos micropièges.

Nous avons utilisé des sondes colloïdales préparées à partir de billes superparamagnétiques (Kisker Biotech®). Ces sondes ont été utilisées dans le cadre de mesures directes de force selon le protocole d'approche-retrait. Nous avons ainsi pu mesurer des forces moyennes de 2 nN au contact des pièges, du même ordre de grandeur que les valeurs calculées par COMSOL validant notre modèle.

Notre approche est avantageuse sur plusieurs points. D'une part les forces obtenues sont importantes en regard des forces typiques à ces échelles, et d'autre part la méthode de microfabrication est simple et bas coût. Le i-PDMS semble donc bien adapté au piégeage unique d'objets en microsystème fluidique.

### Références

- [1] M. W. Kennedy, S. Akhtar, J. A. Bakken, and R. E. Aune, "Analytical and Experimental Validation of Electromagnetic Simulations Using COMSOL<sup>®</sup>, re Inductance, Induction Heating and Magnetic Fields," presented at the COMSOL Users Conference, Stuttgart Germany, 2011, pp. 1–9.
- [2] "Custom Magnets – China NdFeB Magnet, SmCo Magnet Supplier | HGT Co.,Ltd." .
- [3] J. Su, X. Liu, M. Charmchi, and H. Sun, "Experimental and numerical study of anisotropic thermal conductivity of magnetically aligned PDMS/Ni particle composites," *Int. J. Heat Mass Transf.*, vol. 97, pp. 645–652, 2016.
- [4] D. Le Roy *et al.*, "Anisotropic ferromagnetic polymer: A first step for their implementation in microfluidic systems," *AIP Adv.*, vol. 6, no. 5, p. 056604, 2016.
- [5] S. A. Khashan and E. P. Furlani, "Scalability analysis of magnetic bead separation in a microchannel with an array of soft magnetic elements in a uniform magnetic field," *Sep. Purif. Technol.*, vol. 125, pp. 311–318, 2014.
- [6] E. Mirowski, J. Moreland, A. Zhang, S. E. Russek, and M. J. Donahue, "Manipulation and sorting of magnetic particles by a magnetic force microscope on a microfluidic magnetic trap platform," *Appl. Phys. Lett.*, vol. 86, no. 24, p. 243901, 2005.
- [7] S. Scheuring, T. Boudier, and J. N. Sturgis, "From high-resolution AFM topographs to atomic models of supramolecular assemblies," *J. Struct. Biol.*, vol. 159, no. 2, pp. 268–276, 2007.
- [8] C. Velez, R. E. Carroll, and D. P. Arnold, "Direct measurement and microscale mapping of nanoNewton to milliNewton magnetic forces," *AIP Adv.*, vol. 7, no. 5, p. 056809, 2017.
- [9] G. Binnig, C. F. Quate, and C. Gerber, "Atomic force microscope," *Phys. Rev. Lett.*, vol. 56, no. 9, p. 930, 1986.
- [10] "Olympus Micro Cantilevers : Product features." [Online]. Available: <http://probe.olympus-global.com/en/feature/#anchor03>. [Accessed: 20-Aug-2019].
- [11] E. D. Lemma *et al.*, "Mechanical properties tunability of three-dimensional polymeric structures in two-photon lithography," *IEEE Trans. Nanotechnol.*, vol. 16, no. 1, pp. 23–31, 2016.
- [12] E. Thormann, T. Pettersson, J. Kettle, and P. M. Claesson, "Probing material properties of polymeric surface layers with tapping mode AFM: Which cantilever spring constant, tapping amplitude and amplitude set point gives good image contrast and minimal surface damage?," *Ultramicroscopy*, vol. 110, no. 4, pp. 313–319, 2010.
- [13] M. J. Cadena *et al.*, "Sub-surface imaging of carbon nanotube–polymer composites using dynamic AFM methods," *Nanotechnology*, vol. 24, no. 13, p. 135706, 2013.
- [14] Y. S. Dagdas, M. N. Aslan, A. B. Tekinay, M. O. Guler, and A. Dâna, "Nanomechanical characterization by double-pass force–distance mapping," *Nanotechnology*, vol. 22, no. 29, p. 295704, 2011.
- [15] H.-J. Butt and M. Jaschke, "Calculation of thermal noise in atomic force microscopy," *Nanotechnology*, vol. 6, no. 1, p. 1, 1995.
- [16] L. Folks and R. Woodward, "The use of MFM for investigating domain structures in modern permanent magnet materials," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 190, no. 1–2, pp. 28–41, 1998.
- [17] W. A. Ducker, T. J. Senden, and R. M. Pashley, "Direct measurement of colloidal forces using an atomic force microscope," *Nature*, vol. 353, no. 6341, p. 239, 1991.
- [18] G. Hüttel, D. Beyer, and E. Müller, "Investigation of electrical double layers on SiO<sub>2</sub> surfaces by means of force vs. distance measurements," *Surf. Interface Anal. Int. J. Devoted Dev. Appl. Tech. Anal. Surf. Interfaces Thin Films*, vol. 25, no. 7-8, pp. 543–547, 1997.
- [19] D. Jaiswal, A. T. Rad, M.-P. Nieh, K. P. Claffey, and K. Hoshino, "Micromagnetic cancer cell immobilization and release for real-time single cell analysis," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 427, pp. 7–13, 2017.
- [20] E. Mirowski, J. Moreland, S. E. Russek, and M. J. Donahue, "Integrated microfluidic isolation platform for magnetic particle manipulation in biological systems," *Appl. Phys. Lett.*, vol. 84, no. 10, pp. 1786–1788, 2004.

### Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

- [21] D. W. Inglis, R. Riehn, R. H. Austin, and J. C. Sturm, "Continuous microfluidic immunomagnetic cell separation," *Appl. Phys. Lett.*, vol. 85, no. 21, pp. 5093–5095, Nov. 2004.
- [22] X. Yu, X. Feng, J. Hu, Z.-L. Zhang, and D.-W. Pang, "Controlling the magnetic field distribution on the micrometer scale and generation of magnetic bead patterns for microfluidic applications," *Langmuir*, vol. 27, no. 8, pp. 5147–5156, 2011.



## Chapitre III : Caractérisation du i-PDMS microstructuré

# Chapitre V

## Piégeage de microbilles magnétiques en microsysteme

Dans ce chapitre, nous avons mis en œuvre les membranes de i-PDMS dans des microsystemes fluidiques. Nous souhaitons utiliser nos réseaux de microstructures pour le piégeage de billes superparamagnétiques dans le canal. La multiplication des sources de gradients de champs magnétique apportée par notre procédé de fabrication permet d'envisager le piégeage d'un grand nombre de cibles dans nos systemes.

Ce chapitre décrit dans un premier temps le banc expérimental utilisé pour nos manipulations en microfluidique et les protocoles expérimentaux mis en place selon les systemes réalisés. Deux fonctions sont explorées ici.

Une première partie se concentrera sur le piégeage de billes superparamagnétiques dans les dispositifs intégrant des membranes de i-PDMS microstructuré. Les performances mesurées seront alors comparées à des approches mettant en œuvre des fonctions de tri hydrodynamiques ou magnétophorétiques.

Par ailleurs, nous avons utilisé nos dispositifs microfluidiques afin d'établir une distribution des forces magnétiques dans le canal. Ces résultats seront comparés aux résultats obtenus par des méthodes usuelles de mesure de forces magnétiques.

### I. Méthode expérimentale

#### 1. Microbilles magnétiques

Nous avons manipulé les billes superparamagnétiques (BSP) présentées au chapitre 4 en microsystème. Pour rappel, ces billes magnétiques commerciales (12  $\mu\text{m}$ , Kisker-Biotech<sup>®</sup>) sont des particules de polystyrène contenant des nano-inclusions de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  (Figure 102). Elles sont vendues en suspension dans une solution d'eau déionisée (eau DI), à une concentration de  $5 \cdot 10^5$  billes/ $\mu\text{L}$ . Cette solution mère de BSP a été diluée à des concentrations comprises entre 500 et 1000 billes/ $\mu\text{L}$ , selon les applications.

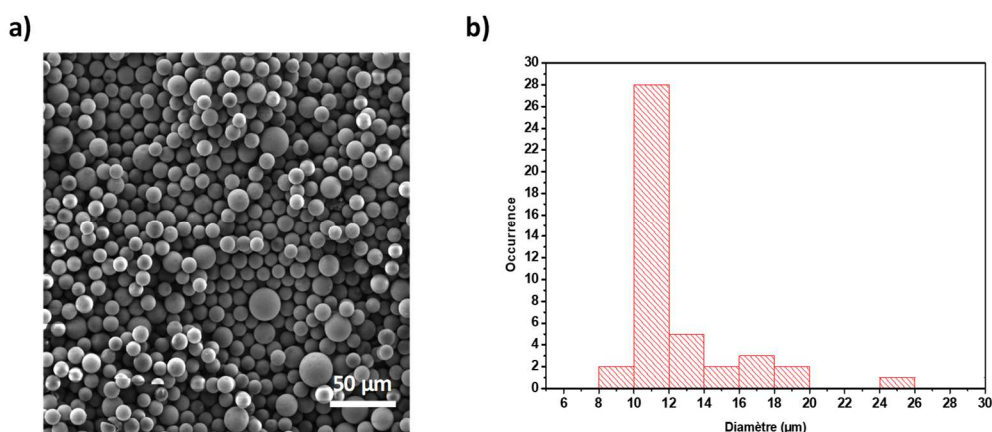


Figure 102 : a) Image MEB des billes superparamagnétiques utilisées (diamètre moyen 12  $\mu\text{m}$ , Kisker-Biotech [1]) et b) distribution en taille mesurée sur les images MEB.

La dilution a été réalisée dans une solution tampon de phosphate salin (PBS, Invitrogen<sup>®</sup>, pH : 7,4, salinité : 300 mOsmol) dont la viscosité est de 1 mPa·s à température ambiante. Avant chaque expérience microfluidique, une solution de PBS présentant une teneur de 2% de BSA (Serum Bovin Albumin) lyophilisé, a été injectée dans le canal pendant 30 minutes. Ce traitement permet de fonctionnaliser les parois internes du canal et ainsi d'éviter l'adsorption non spécifique de billes [2].

Nous avons présenté les propriétés magnétiques de ces billes dans le chapitre 4. Puisque le champ appliqué à nos systèmes est de l'ordre de 300 mT (aimant NdFeB 6 x 3x 1,5  $\text{cm}^3$ , placé sous le dispositif), nous pouvons considérer que leur aimantation est saturée.

#### 2. Banc expérimental

Afin de caractériser les performances de nos dispositifs, nous avons mis en place un banc expérimental, (Figure 103), comprenant un microscope (Olympus BX51M) équipé d'une caméra (Moticam, Motic<sup>®</sup>). Nous avons dans cette partie utilisé les objectifs 4x et 10x du microscope. Ces objectifs, associés à la caméra, permettent d'observer des cadres de 2550 x 1910  $\mu\text{m}^2$  et 1005 x 750  $\mu\text{m}^2$ , respectivement. Nous avons utilisé un pousse-seringue (pHDultra, Harvard Apparatus<sup>®</sup>) pour injecter les solutions. Le débit est imposé via une vis sans fin actionnant un piston. Le pousse-seringue présente quelques limites : L'injection de fluide est saccadée à de faibles débits (inférieurs à 50  $\mu\text{L}/\text{h}$  selon nos observations) et le temps de réponse mécanique de la vis entraîne un retard lors de la modification de la commande en débit. Enfin, il est difficile de s'affranchir du problème de sédimentation des billes dans la seringue. Cette approche offre néanmoins une grande simplicité

## Chapitre V : Piégeage de microbilles magnétiques en microsysteme

d'utilisation et est particulièrement adaptée aux larges plages de débits que nous avons utilisées (de 250  $\mu\text{L/h}$  à 4,5 mL/h).

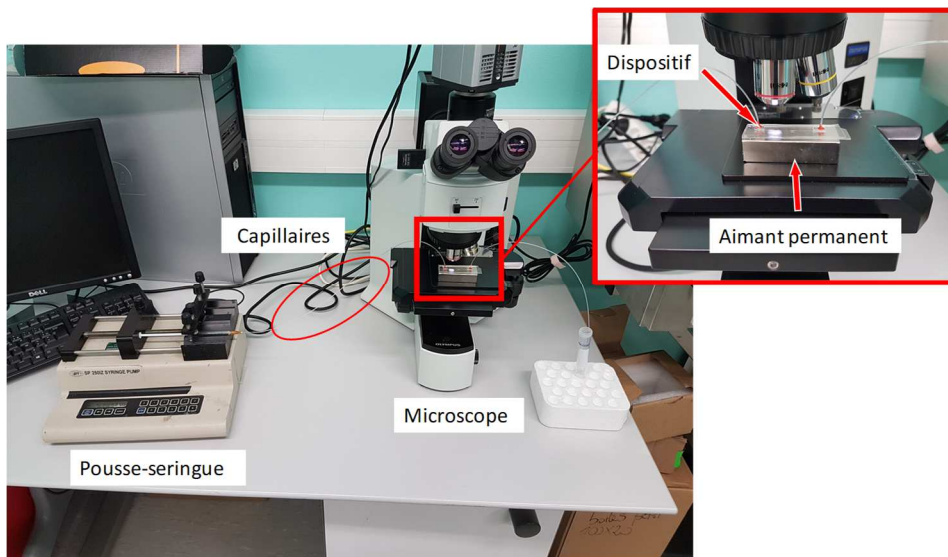


Figure 103 : Photographie du banc expérimental composé du pousse-seringue et du microscope. Le dispositif microfluidique est positionné sur un aimant permanent.

## II. Piégeage de Microbilles magnétiques en microsysteme

### 1. Description du microsysteme

Nous avons développé les dispositifs suivants pour caractériser le piégeage de BSP avec les réseaux de micro-pièges i-PDMS. Les dispositifs comportent une entrée et une sortie, sont larges de 1 mm ou 2 mm et épais de 100  $\mu\text{m}$  (Figure 104). Ils intègrent des membranes de i-PDMS auto-organisées et concentrées à 5 wt%, de longueurs comprises entre 2 mm et 10 mm. Pendant la capture des BSP cibles, le microsysteme est positionné sur un aimant permanent ( $6 \times 3 \times 1,5 \text{ mm}^3$ ). Pour tous les dispositifs réalisés, l'épaisseur de la partie basse du dispositif, c'est-à-dire de la membrane intégrant le film composite, est de 2 mm. Dans le canal, le champ magnétique rayonné par l'aimant et son gradient sont alors respectivement de 300 mT et de 16 T/m. Des solutions de BSP concentrées à 500 et 1000 BSP/ $\mu\text{L}$  ont été manipulées.

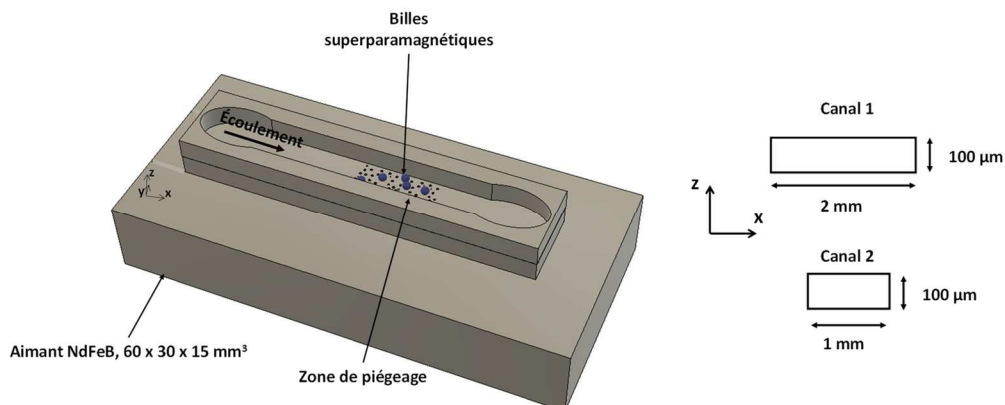


Figure 104 : Représentation en 3 dimensions du dispositif de piégeage. La longueur totale entre l'entrée et la sortie est de 40 mm, en revanche la longueur de la zone de piégeage est modulée en fonction des expériences (10 à 30 mm). Le dispositif est placé sur un aimant NdFeB rayonnant un champ vertical de 300 mT.

### 2. Études préliminaires démontrant le piégeage de billes.

Avant de caractériser les performances de piégeage des réseaux de micro-pièges en i-PDMS, nous avons évalué le piégeage obtenu avec un aimant seul. Nous avons réalisé le système ci-dessous sans composite, l'ensemble du dispositif étant en PDMS pure. Nous l'avons placé sur l'aimant permanent, et avons injecté une solution de BSP concentrée à 500 BSP/ $\mu\text{L}$ . Pour une campagne de 5 mesures, à un débit de 500  $\mu\text{L}$ , 1 à 8 billes/ $\text{mm}^2$  étaient piégées dans le canal. À un débit de 1 mL/h, aucune n'était piégée, la force fluidique l'emportant donc sur la force magnétique générée par l'aimant seul.

Nous avons ensuite mis en œuvre un composite isotrope pour piéger les BSP. La membrane composite a été réalisée comme présenté dans le chapitre 2, à la différence près qu'aucun champ magnétique n'a été appliqué pendant la réticulation du composite. Des dispositifs ont été réalisés avec ces composites isotropes concentrés à 1 et 5 wt%. Ces dispositifs ont été placés sur l'aimant et une solution de BSP (500 billes/ $\mu\text{L}$ ) a été injectée dans le canal à un débit de 1 mL/h, pendant 10 minutes. Après avoir stoppé le débit, le début de la zone de piégeage a été observé afin d'estimer le nombre de billes piégées dans les systèmes. La Figure 105 montre des images de membranes composites isotropes, aux deux concentrations, sur lesquelles des billes ont été piégées. Nous avons compté, pour ces deux composites, une densité moyenne de billes piégées de l'ordre de 20 BSP/ $\text{mm}^2$ . Lors de la fabrication des composites isotropes, les particules de Fe-C sont distribuées aléatoirement dans la matrice PDMS. Celles se trouvant à proximité de la surface du composite peuvent générer des gradients de champ suffisants pour piéger des billes.

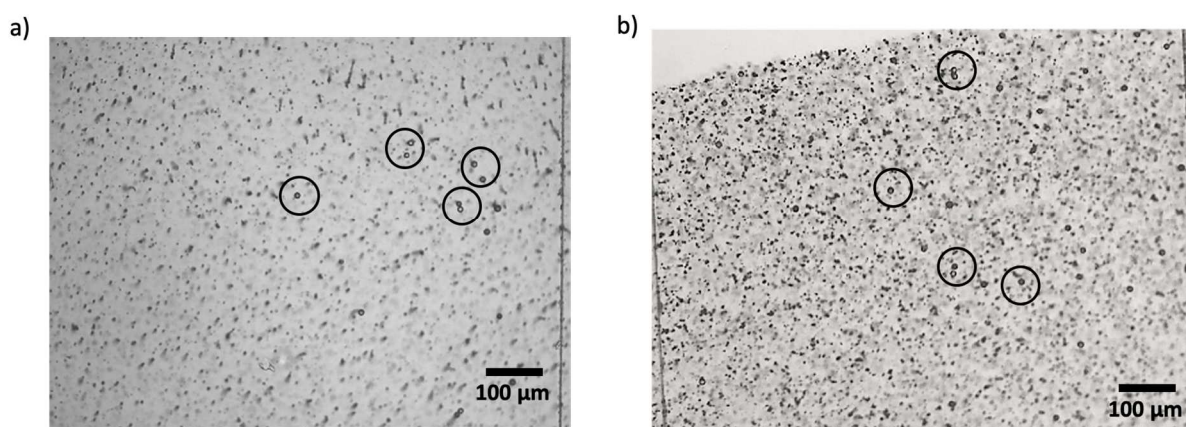


Figure 105 : Photographies du piégeage de BSP sur des composites i-PDMS isotropes concentrés à a) 1 wt% et b) 5wt%. Pour plus de visibilité, certaines billes piégées sont entourées en noir.

Nous avons ensuite réalisé des dispositifs intégrant les membranes auto-organisées, dont la microstructure a été caractérisée dans le chapitre 3, concentrées à 1 wt% (410 pièges/ $\text{mm}^2$ ) et 5 wt% (1300 pièges / $\text{mm}^2$ ). La Figure 106 présente une image des réseaux de micro-pièges obtenus pour ces deux concentrations, et sur lesquels des BSP sont piégées. Les expériences de piégeages de BSP ont été menées avec des débits variant de 250  $\mu\text{L}$  et 3,5 mL/h. Pour l'ensemble des dispositifs, la densité de billes piégées a été comprise entre 140 et 1200 billes/ $\text{mm}^2$ . Comme le montrent les images Figure 106, les billes se piègent soit individuellement (une bille par piège) soit par agrégat de billes autour d'un piège.



## Chapitre V : Piégeage de microbilles magnétiques en microsysteme

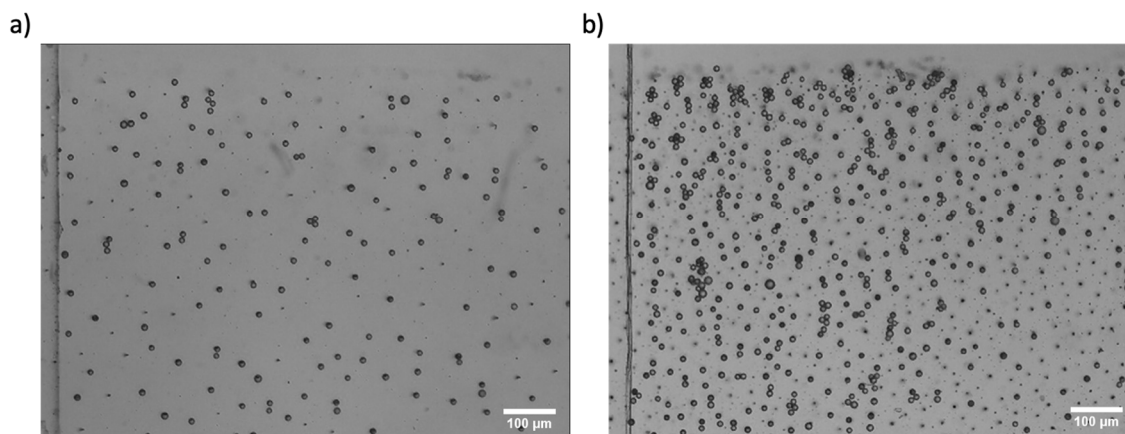


Figure 106 : Photographies du piégeage de BSP sur les réseaux de micropièges magnétiques issus de composites i-PDMS microstructurés concentrés à a) 1 wt% et b) 5 wt%

Ces premiers résultats montrent la capacité des micro-pièges magnétiques obtenus à capturer les BSP. Nous avons ensuite cherché à optimiser la densité de billes piégées afin d'obtenir une monocouche. Nous avons ainsi intégré, dans un canal large de 2 mm et épais de 100 µm, une zone de pièges obtenue en i-PDMS à 5 wt%, longue de 30 mm. Ainsi, le réseau de pièges occupait une surface totale de 60 mm<sup>2</sup> dans le canal. Une solution de BSP concentrée à 1000 billes/µL a été injectée à un débit de 1 mL/h, sans contrainte de temps. L'expérience a été arrêtée lorsque des billes étaient piégées, de manière uniforme, sur l'ensemble de la zone de piégeage. La Figure 107 montre une image de la monocouche obtenue avec l'objectif 4x, puis un zoom avec l'objectif 10x.

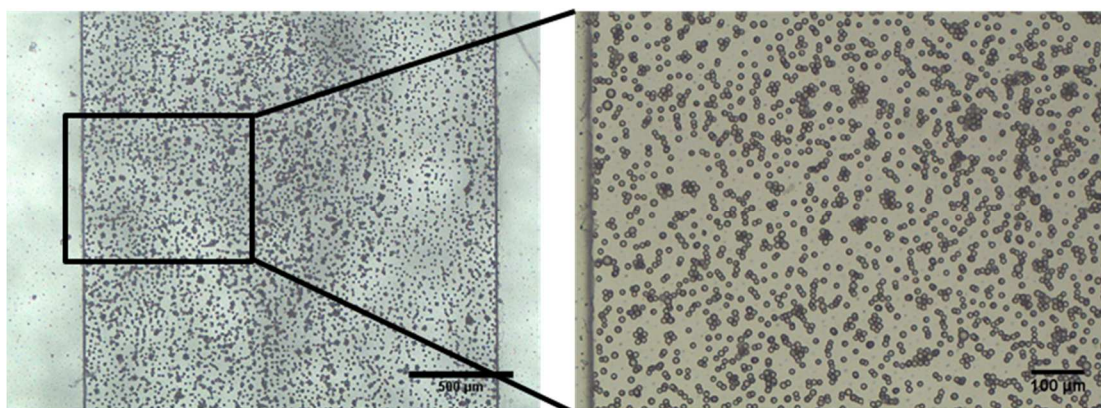


Figure 107 : Piégeage d'une monocouche de billes superparamagnétiques sur une membrane à 5 wt%, dans un canal de dimensions 2mm x 100 µm.

Le comptage des billes a été réalisé de la manière suivante avec le Logiciel ImageJ. L'image a été binarisée afin d'en faciliter son traitement. Les billes individuelles ont été comptées avec la fonction « Analyze Particles » de ImageJ. Pour les agglomérats, nous avons dû estimer le nombre de billes les constituant. Nous avons mesuré la surface occupée par les agglomérats et l'avons divisée par celle d'une bille unique de diamètre moyen (12 µm). Comme le montre la Figure 108, cette approche surestime le nombre de billes par agglomérats, car elle prend en compte les espaces interparticules. Nous avons calculé un facteur correctif de 10% en comparant cette méthode au calcul visuel du nombre de billes constituant une dizaine d'agglomérats.

## Chapitre V : Piégeage de microbilles magnétiques en microsystème

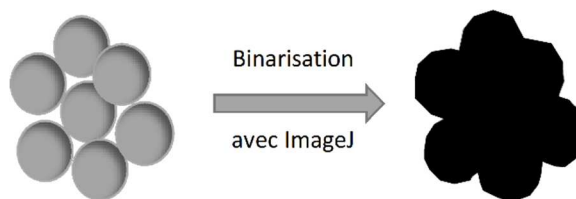


Figure 108: Exemple schématique du traitement d'image d'un agglomérat de billes sur ImageJ.

La monocouche obtenue présentait une densité moyenne de 1200 billes/mm<sup>2</sup>. En supposant que la densité de billes piégées était uniforme dans le canal, environ 72 000 billes étaient piégées dans le dispositif. Nous avons observé que 80% des pièges étaient occupés, soit par une bille unique, soit par un agglomérat de billes. Concernant le piégeage individuel, 30% des pièges occupés l'étaient par une bille seule.

### 3. Dynamique de piégeage d'un réseau de micropièges i-PDMS 5 wt%

Nous avons étudié la dynamique de piégeage et ses performances pour des microsystèmes dont les canaux de 1 mm de large et 100  $\mu$ m de hauteur, et intégrant une zone de piégeage de 10 mm<sup>2</sup> réalisée à partir d'un composite concentré à 5 wt%. En considérant une densité moyenne de 1300 pièges/mm<sup>2</sup> lorsque le composite est concentré à 5 wt%, le canal est équipé d'un réseau d'environ 13 000 micro-pièges. La solution de BSP, concentrée à 500 BSP/ $\mu$ L, a été injectée à des débits compris entre 1 à 3,5 mL/h. Pour pouvoir faciliter les observations microscopiques, nous avons travaillé au grossissement x100 qui permet de visualiser toute la largeur du canal.

Une fois l'injection de bille initiée, nous avons observé dans toutes les expériences deux régimes successifs de piégeage. Tout d'abord, les billes sont capturées en remplissant progressivement la zone de piégeage. Lorsque la capture de billes atteint la fin de zone composite, un nouveau régime démarre. Les nouvelles billes vont soit traverser la zone de piégeage sans être capturées, soit se piéger sur les sites non-occupés de la zone de composite. La Figure 109 montre des images du piégeage de BSP à différents emplacements le long de la zone composite. La densité de piégeage n'est pas homogène, mais diminue le long de la zone de composite. Ainsi, sur les images correspondant aux cadres N<sub>1</sub> et N<sub>2</sub>, le piégeage est globalement uniforme. Des pièges sont occupés sur toute la largeur du canal, par des billes seules ou des agglomérats. Cependant, sur les images correspondant aux cadres N<sub>3</sub> à N<sub>5</sub>, les billes piégées se concentrent sur une zone centrale du canal. Les billes semblent donc emprunter des chemins privilégiés dans le canal le long de la zone de piégeage. Selon les expériences nous avons observé jusqu'à 3 chemins privilégiés.

## Chapitre V : Piégeage de microbilles magnétiques en microsysteme

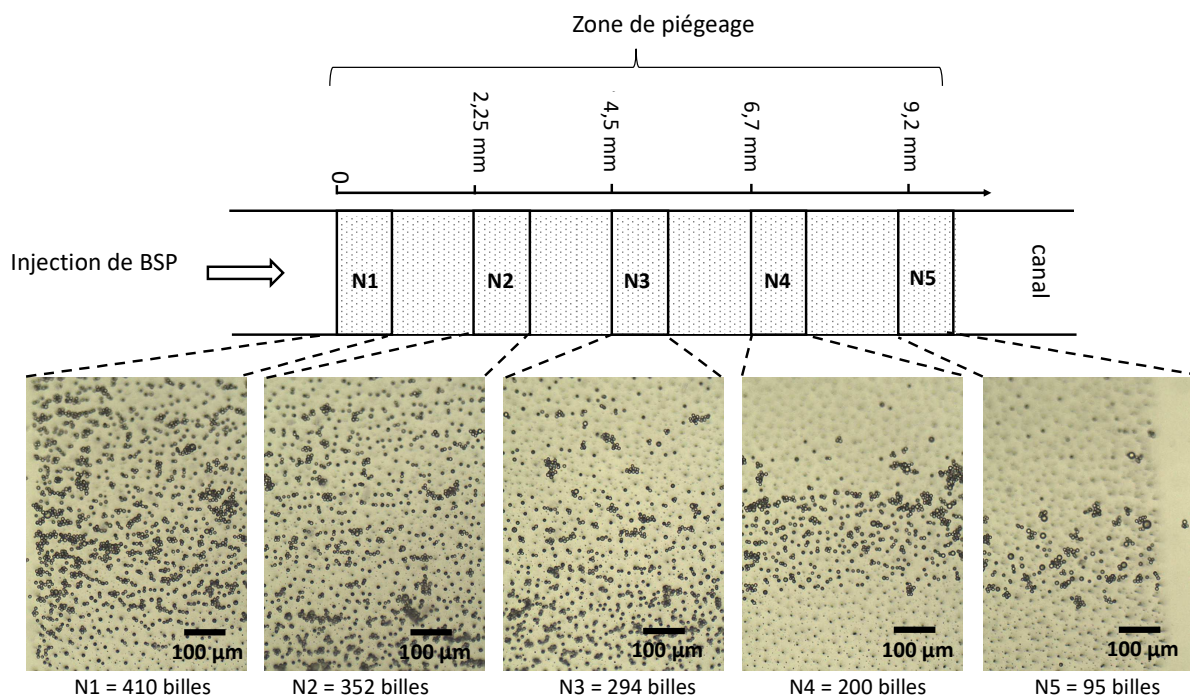


Figure 109 : Images prises au microscope optique sur les zones N1 à N5 mettant en évidence le "chemin" privilégié par les billes piégées sur la zone.

Nous avons observé au microscope (grossissement x40) la fin de la zone de piégeage afin de détecter les billes non capturées pendant le premier régime, c'est-à-dire avant que des pièges se trouvant dans la dernière zone ne soient occupés. Pour des débits de 1 et 2 mL/h, toutes les billes injectées pendant ce premier régime étaient capturées. Pour des débits de 3 et 3,5 mL/h, cependant, nous avons observé que quelques billes n'étaient pas piégées. Nous nous sommes donc intéressés à ces deux débits qui semblaient présenter le meilleur compromis pour obtenir un fort rendement de piégeage et une grande efficacité de capture, pendant le premier régime de piégeage.

### 4. Performances de piégeage d'un réseau de micropièges i-PDMS 5 wt%

Nous avons utilisé les mêmes microsystemes (surface de piégeage 10 mm<sup>2</sup>) pour quantifier les performances des réseaux de micro-pièges pour des débits imposés de 3 et 3,5 mL/h (correspondant à des vitesses respectives du fluide dans le canal de 8,3 et 9,7 mm/s), nous avons mesuré trois paramètres :

- (1) Le **rendement de piégeage** : le nombre de BSP piégées par minutes.
- (2) L'**efficacité de piégeage** : le rapport entre le nombre de billes piégées et le nombre total de billes injectées.
- (3) Le **taux de piégeage individuel** : le rapport entre le nombre de pièges occupés par une bille seule et le nombre total de pièges occupés.

Les expériences se sont déroulées comme suit :

- Démarrage du chronomètre.
- Injection d'une solution de BSP à des débits de 3 mL/h (8,3 mm/s) ou 3,5 mL/h (9,7 mm/s)
- Observation de la sortie du canal et comptage des BSP non piégées pendant le premier régime de piégeage (les billes remplissent petit à petit la zone de piégeage).



## Chapitre V : Piégeage de microbilles magnétiques en microsystème

- Arrêt du chronomètre et du débit lorsque la capture de bille atteint la fin de la zone de composite (fin du premier régime de piégeage)
- Prise d'images des zones  $N_1$ ,  $N_2$ ,  $N_3$ ,  $N_4$  et  $N_5$  de la zone de piégeage.
- Comptage des billes piégées dans le canal. Nous avons compté, comme décrit précédemment, le nombre de billes piégées dans chaque zone  $N_i$ . Nous avons interpolé le nombre de billes piégées entre les zones  $N_i$  et  $N_{i+1}$ , en considérant une décroissance uniforme du nombre de billes piégées dans le canal.

### a) Rendement et efficacité de piégeage

La Figure 110 présente le nombre moyen de billes piégées dans les zones  $N_1$  à  $N_5$  pour les débits 3 mL/h et 3,5 mL/h. Comme discuté précédemment, le nombre de billes capturées diminue le long de la zone de piégeage. Ainsi pour un débit de 3 mL/h, la densité de billes piégées décroît de 1085 BSP/mm<sup>2</sup> en  $N_1$  (13,6 % du nombre total de billes piégées) à 591 BSP/mm<sup>2</sup> en  $N_3$  (7,4%) à 150 BSP/mm<sup>2</sup> en  $N_5$  (1,9%). Globalement, le nombre de billes piégées est plus important avec un débit plus faible. Nous avons compté un nombre moyen de l'ordre de 7951 (750 BSP/mm<sup>2</sup>) et 5646 (646 BSP/mm<sup>2</sup>) billes piégées dans le dispositif pour des débits de 3 et 3,5 mL/h. Des rendements de piégeage de 7100 et 4733 BSP piégées /minutes ont respectivement été calculés pour ces deux débits.

Concernant l'efficacité de piégeage, selon les expériences, le nombre de billes non-piégées pendant ce premier régime est compris entre 6 et 12 billes. Il en résulte des efficacités de piégeage proche de 100%, respectivement 99,94% et 99,77% pour des débits de 3 et 3,5 mL/h. Ainsi, que le débit soit de 3 mL/h ou 3,5 mL/h l'efficacité de piégeage est supérieure à 99%.

Le nombre de billes piégées dans le dispositif et le rendement de piégeage sont supérieurs lorsque le débit le plus faible, 3 mL/h est imposée, mais reste du même ordre de grandeur.

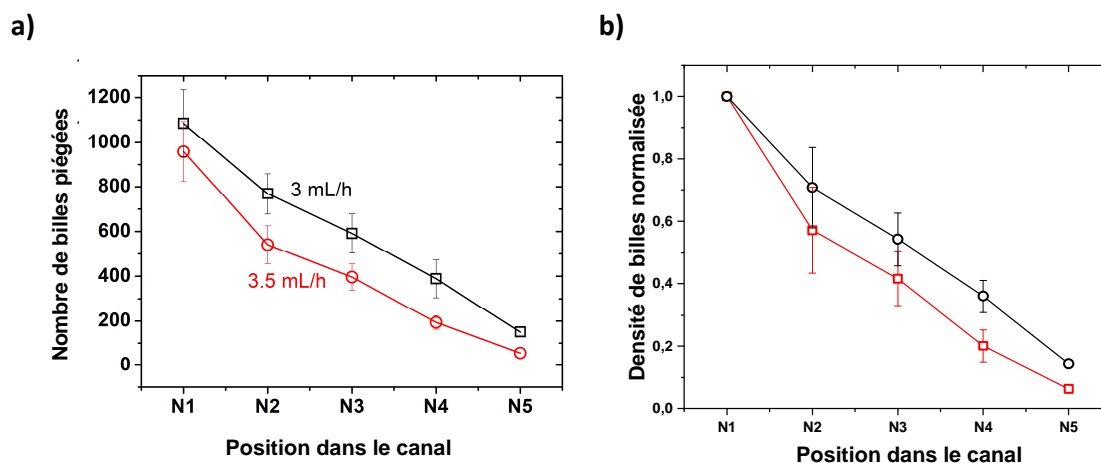


Figure 110: a) Évolution du nombre de billes piégées dans le canal selon la zone de piégeage observée, b) Densité de billes piégées normalisée. Ces données correspondent à la moyenne de 4 expériences

### b) Piégeage individuel

L'immobilisation d'objets individuels présente un grand intérêt pour les études biologiques, que ce soit pour étudier des cycles d'évolution des cellules ou pour observer des comportements cellulaires rares [5]. Dans ce contexte, les réseaux de micro-pièges en i-PDMS sont intéressants puisqu'ils permettent d'obtenir de grandes densités de pièges, dont la taille est du même ordre de grandeur que celle d'une cellule. Nous avons estimé la proportion de pièges occupés par une bille unique. À 3 mL/h, 28% des pièges occupés le sont par une bille unique, contre 46,7% à 3,5 mL/h. La proportion plus importante de piégeage unique à plus fort débit peut s'expliquer par la cohésion relativement faible des agglomérats, comme cela est attendu des interactions dipolaires entre billes super-paramagnétiques, qui se dispersent lorsque la vitesse du flux augmente. Nous avons estimé le taux de piégeage individuel le long du canal, à partir des images correspondant aux cadres N1 à N5 (Figure 111.a). Nous pouvons constater que le taux de piégeage individuel est uniforme (25-30%) le long du réseau de pièges pour un débit de 3 mL/h (8,3 mm/s). Lorsque le débit est plus fort, et que la vitesse du flux augmente, le taux de piégeage individuel n'est plus uniforme. Il varie entre 24 et 58% et est plus important au milieu du parcours (centre de la zone).

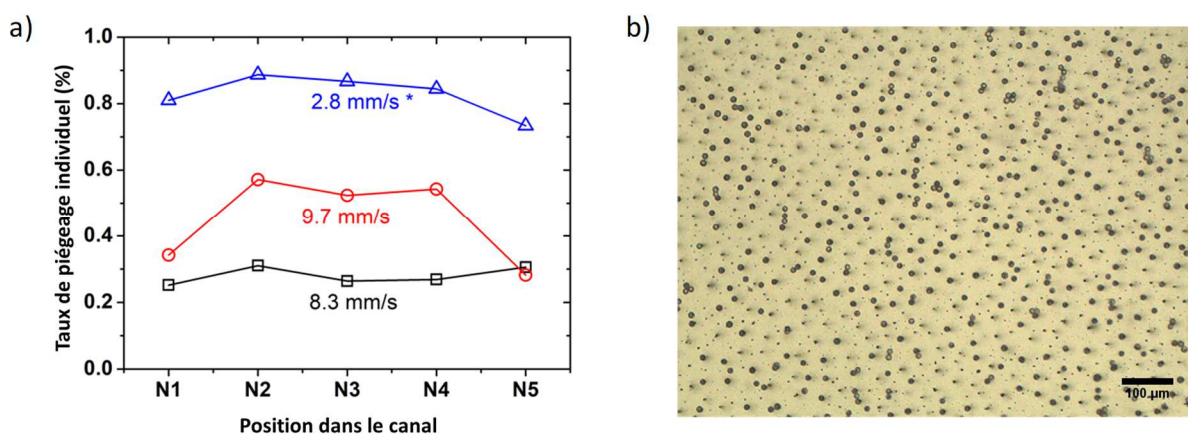


Figure 111: Évolution du taux de piégeage individuel selon la zone de piégeage observée, les vitesses présentées correspondent à des débits de 1mL/h accompagné d'accélération (2,8 mm/s), 3,5 mL/h (9,7 mm/s) et 3 mL/h (8,3 mm/s)

Nous avons essayé d'améliorer ce taux en créant des accélérations dans le flux. Nous avons injecté les billes à 1 ml/h et avons créé des accélérations de flux, en remuant les capillaires. De la même manière, nous avons estimé le taux de piégeage individuel le long de la zone de piégeage (Figure 111.a). Ces accélérations, non contrôlées, ont permis de séparer les agglomérats et d'atteindre des taux de piégeage individuel le long du réseau de micro-pièges compris entre 70 et 90%. La Figure 111.b montre une image du piégeage ainsi obtenu.

Cette étude montre qu'une vitesse du flux plus importante, et donc une force fluidique augmentée permettent de surpasser les forces interparticules dans les agglomérats et donc d'améliorer le piégeage individuel. Ces observations sont cohérentes avec le fait que la densité de billes piégées et donc le rendement de piégeage soient plus importants lors de la diminution du débit de 3 mL/h à 3,5 mL/h.

Les performances obtenues sont résumées dans le Tableau 7. Pour des débits compris entre 3 et 3,5 mL/h, soit des vitesses de fluides comprises entre 8,3 et 9,7 mm/s, les réseaux de micro-pièges i-PDMS permettent de piéger entre 4000 et 7000 billes par minute avec une efficacité de piégeage

## Chapitre V : Piégeage de microbilles magnétiques en microsystème

supérieure à 99%. Pendant ce premier régime de piégeage, plusieurs milliers de billes peuvent être capturées. Lors du second régime de piégeage (lorsque les pièges sont saturés), les billes injectées sont déplacées au-dessus de celles déjà immobilisées et circulent à une plus grande distance des pièges, ce qui diminue l'efficacité de capture.

Tableau 7 : Résumé des performances de piégeage.

| Débit de travail (mL/h) | Vitesse du fluide (mm/s) | Rendement (billes piégées /minute) | Efficacité de piégeage | Densité de billes piégées | Densité de piégeage (Billes/mm <sup>2</sup> ) | Piégeage individuel |
|-------------------------|--------------------------|------------------------------------|------------------------|---------------------------|---|---------------------|
| 3                       | 8,3                      | 7100 ± 500                         | 99,94 %                | 7951 ± 562                | 750 ± 57                                      | 28 %                |
| 3,5                     | 9,7                      | 4733 ± 338                         | 99 877 %               | 5646 ± 413                | 656 ± 41                                      | 46,7 %              |

### c) Comparaison avec la littérature

Le piégeage en microsystème peut être réalisé dans l'objectif de piéger une population ciblée dans sa globalité dans le cadre d'une étape de séparation ou de concentration, ou de la piéger individuellement dans le cadre d'analyses ou caractérisations ultérieures des objets piégés. Dans le premier cas, d'autres équipes ont développé des fonctions magnétophorétiques pour piéger des billes magnétiques ou des cellules fonctionnalisées, des exemples d'applications sont présentés Figure 112.

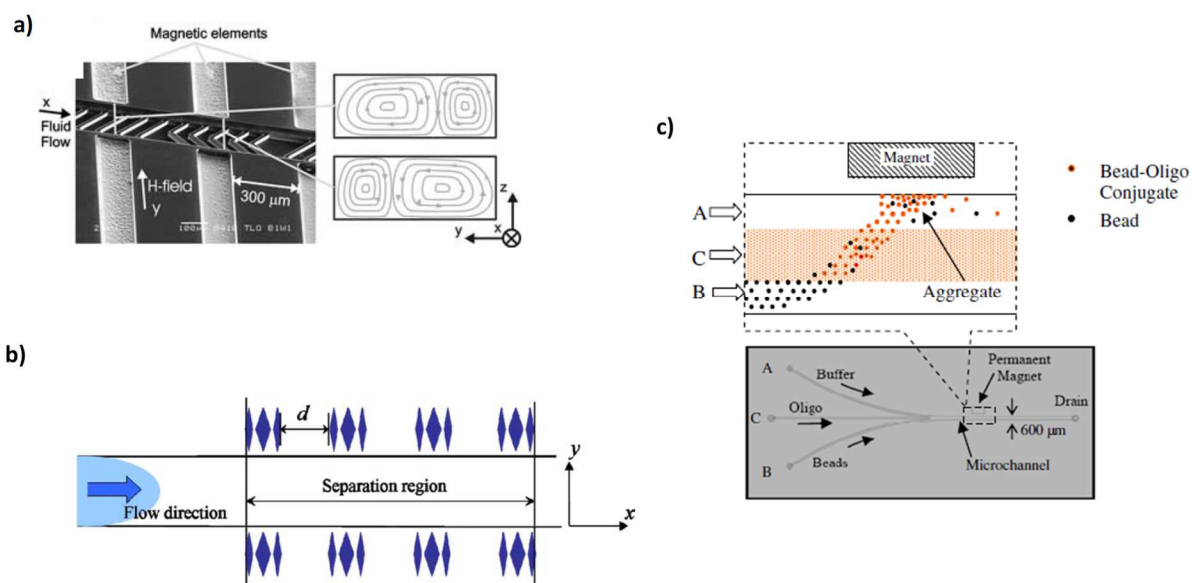


Figure 112 : a) D'après Lund-Olesen *et al.* [6] microsystèmes alliant des microstructures en permalloy aux abords d'un canal contenant des stries formant des vortex dans les fluides injectés. b) D'après Wei *et al.* [7] modèle schématique de simulation de structures magnétiques placées en haut et en bas d'un microcanal. c) D'après Ganguly *et al.* [8] microsystème utilisant un aimant permanent de manière à forcer la migration de microbilles magnétiques à travers une solution d'oligonucléotide (segments d'ADN). Les billes sont alors récupérées à la sortie.

Ainsi, Lund-Olesen *et al.* [6] ont estimé par simulation (FEMLAB<sup>®</sup>) les performances de microstructures en Permalloy aimantées par un champ extérieur homogène de 50 mT (Figure 112.a). En appliquant des débits de 600 μL/h à 2400 μL/h ils parviennent à une efficacité de piégeage de 96 % à 74 %. L'originalité de leur approche est d'utiliser par la suite des canaux microstructurés formant des vortex de flux hydrodynamiques. Ils parviennent ainsi à améliorer les efficacités de piégeage à 100%

## **Chapitre V : Piégeage de microbilles magnétiques en microsystème**

et 97 % aux débits considérés. Ces travaux montrent l'avantage de mélanger plusieurs types de fonction dans un même système.

Wei *et al.*[7] ont également simulé (COMSOL®) les efficacités de piégeage de structures magnétiques placées sous et au-dessus du canal microfluidique (Figure 112.b). Ils ne précisent pas le type de matériaux magnétiques utilisés, mais parviennent à des efficacités de l'ordre de 95 % pour des billes superparamagnétiques de diamètre 0,5  $\mu\text{m}$ .

Des applications mettant en œuvre des aimants permanents, par Ganguly *et al.* [8], montrent également qu'il est possible d'obtenir des efficacités élevées à l'aide d'un simple aimant macroscopique extérieur (Figure 112.c). Jusqu'à 70 % des billes superparamagnétiques injectées dans le système ont pu être piégées par cet aimant extérieur et maintenues dans le canal. Malgré cette efficacité élevée, un tel système ne permet pas la localisation des cibles de manière individuelle.

Les performances de différents systèmes de piégeage magnétophorétique sont présentées Tableau 8

Tableau 8 : Divers systèmes de magnétophorèse issus de la littérature et leurs performances

| <b>Débit de travail</b> | <b>Source d'aimantation</b>                  | <b>Particules ciblées (diamètre)</b> | <b>Efficacité de piégeage</b> | <b>Référence</b> |
|-------------------------|--|--------------------------------------|-------------------------------|------------------|
| 3 – 3,5 mL/h            | Composites i-PDMS 5 wt%                      | BSP (12 $\mu\text{m}$ )              | 99 %                          | Ce travail       |
| 0,6 – 2,6 mL/h          | Microstructures Permalloy + aimant externe   | BSP (1,05 $\mu\text{m}$ )            | 89 – 100 %                    | [6]              |
| 0,36 mL/h               | Micro-aimants                                | BSP (0,5 $\mu\text{m}$ )             | 95%                           | [7]              |
| -                       | Aimant extérieur                             | BSP (2 $\mu\text{m}$ )               | 70%                           | [8]              |
| 0,12 mL/h               | Microstructure Ni + Électroaimant            | BSP (4,5 $\mu\text{m}$ )             | 95%                           | [9]              |
| 1,8 – 36 mL/h           | Fil de Permalloy vertical + aimant extérieur | BSP (4,3 $\mu\text{m}$ )             | 90,3 % -100%                  | [10]             |
| 4,2 mL/h                | Micro-puits + aimant permanent               | BSP (10 $\mu\text{m}$ )              | 62 %                          | [11]             |

Considérant une efficacité comprenant le piégeage individuel et les agglomérats, l'approche composite est compétitive avec celles proposées dans la littérature, tout en étant simples à mettre en œuvre et bas coût.

Concernant le piégeage individuel d'une population cible, l'approche la plus courante n'est pas magnétique, mais hydrodynamique [5]. Elle est mise en œuvre via l'intégration de pièges physiques dans la section du microcanal ou de micro-puits [12] dimensionnés par rapport aux cellules cibles. Un exemple d'application de cette approche est présenté par Yesilkoy *et al.* [13]. Ces derniers ont fabriqué des micropièges physiques dans leurs canaux (Figure 113.a). Ils sont par ce biais parvenus à une efficacité de piégeage de 90 % à 60  $\mu\text{L/h}$ . Ces systèmes présentent une efficacité de piégeage inférieure à la nôtre avec des débits moindres, mais le système est calibré pour le piégeage individuel.

Par ailleurs Rettig *et al.* ont réalisé un système microfluidique constitué de multiples micro puits destinés au piégeage individuel de fibroblastes 3T3 [14]. Avec cette approche, ils sont parvenus à un taux de piégeage de 85%, soit environ 1500 cellules piégées/ $\text{mm}^2$  (Figure 113.b). Ces systèmes sont

## Chapitre V : Piégeage de microbilles magnétiques en microsysteme

particulièrement adaptés au piégeage individuel de cellules. Malgré cet avantage, l'utilisation de puits ne permet de traiter qu'une goutte d'échantillon de volume fini.

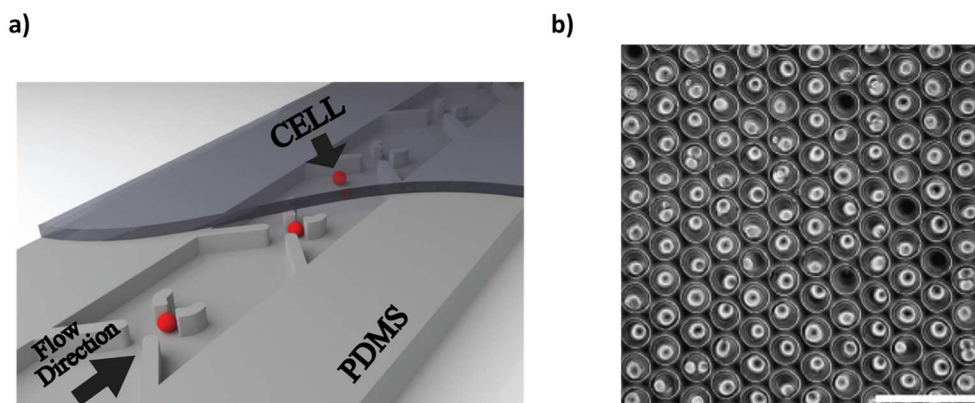


Figure 113 : a) Yesilkoy *et al.* [13] système de pièges physiques dans le canal et b) Rettig *et al.* [14] réseaux de micro-puits pour du piégeage individuel de fibroblastes 3T3.

Les performances obtenues par nos micro-pièges i-PDMS (densité d'objets piégés, rendement, efficacité de piégeage, taux de piégeage individuel) sont comparables avec celles répertoriées dans la littérature [5]. Notons qu'il est délicat de comparer les systèmes développés, car selon les applications envisagées, l'une ou l'autre de ces caractéristiques prévaudra. Ainsi, dans le cas d'échantillons rares ou de cellules peu abondantes, l'efficacité de piégeage primera au détriment de la vitesse de traitement de l'échantillon et de la densité d'objets piégés. Si les cellules sont abondantes, et que l'enjeu est de réaliser l'analyse individuelle en simultanée de nombreuses cellules, c'est le nombre de piégeages individuels, la densité de cellules piégées, ou la vitesse de traitement qui prévaudront. D'un point de vue général, l'approche hydrodynamique requiert la conception de microsystemes intégrant des constriction, structures ou micro-puits aux dimensions micrométriques. La fabrication de ces systèmes est plus complexe que celle développée dans cette thèse. L'approche hydrodynamique présente cependant l'avantage de ne pas nécessiter d'étape de marquage pour la manipulation de cellules.

L'étude des performances de nos dispositifs de piégeage pourrait être approfondie, en s'intéressant à la cinétique de piégeage sur des zones de i-PDMS plus courtes. De telles analyses nous renseigneraient sur la capacité de nos systèmes à réaliser des analyses rapides de populations cibles. Également le mécanisme de formation de chemins préférentiels n'est pas encore compris et nécessiterait des caractérisations complémentaires en modifiant la concentration des solutions de BSP et la géométrie de la zone de piégeage. Il serait aussi intéressant d'explorer une plus large gamme de débits. Enfin, l'étape finale qui consisterait à mettre en œuvre ces réseaux de micropièges pour des applications biomédicales n'a pas été réalisée au cours de la thèse. L'utilisation de ces micro-pièges pour la manipulation de microbilles fonctionnalisées ou de cellules marquées magnétiquement est à envisager.

### III. Mesures des forces magnétiques générées par les micro-pièges

#### 1. Dispositif dédié à la mesure de forces

Nous avons développé un protocole expérimental dédié à l'estimation des forces magnétiques générées par les micropièges sur les BSP. Le principe est de piéger des BSP, puis d'injecter de l'eau désionisée à des débits croissants et de mesurer la vitesse du flux permettant de libérer les billes piégées, c'est-à-dire la force hydrodynamique critique compensant la force magnétique.

Nous avons estimé les forces magnétiques générées par des micro-pièges obtenus avec des composites i-PDMS concentrés à 1wt% et 5 wt%. Les microsystèmes développés comportaient 2 entrées et 1 sortie, et présentaient une largeur de 2 mm et une hauteur de 50  $\mu\text{m}$  (soit une section de 0,1  $\text{mm}^2$ ). La première entrée, nommée  $E_{\text{BSP}}$ , a été utilisée pour injecter les BSP en suspension dans un buffer PBS, la seconde, nommée  $E_{\text{DIO}}$ , pour injecter de l'eau désionisée à des débits croissants. Lors de ces expériences, nous avons toujours laissé un débit minimum de 50  $\mu\text{L}$  sur chaque entrée. En effet, nous avons observé durant les expériences que lorsque le débit est annulé dans une des entrées, l'échantillon issu de l'autre entrée reflue dans la seconde branche. Un schéma de principe des microsystèmes est proposé Figure 114.

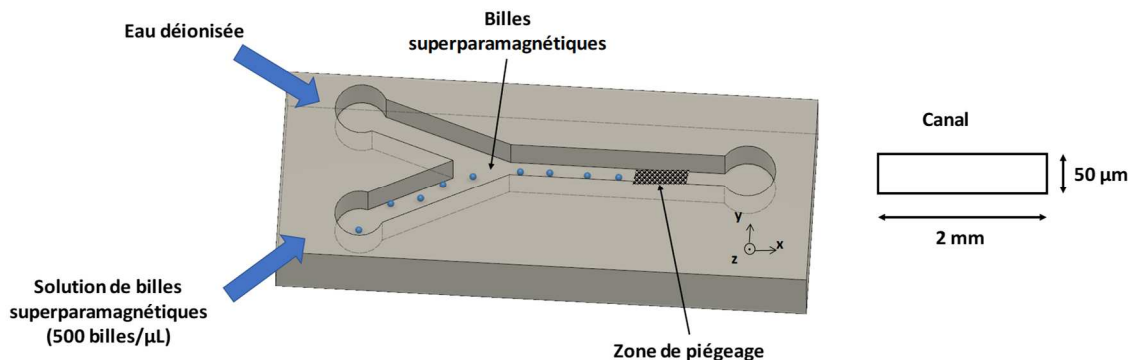


Figure 114 : Représentation schématique de l'utilisation du dispositif de mesures de forces magnétophorétiques

Le protocole expérimental a été le suivant :

- Injection de BSP à un débit de 250  $\mu\text{L}/\text{h}$  en  $E_{\text{BSP}}$ , le débit étant de 50  $\mu\text{L}/\text{h}$  en  $E_{\text{DIO}}$ , pendant 10 minutes pour procéder au piégeage des billes. Pour chaque expérience, entre 70 et 370 billes étaient piégées initialement dans la zone de piégeage considérée. Nous contrôlons mal le nombre de billes injectées du fait de leur sédimentation dans la seringue.
- Arrêt d'injection de billes (50  $\mu\text{L}/\text{h}$  en  $E_{\text{BSP}}$ ) et injection d'eau désionisée avec un débit de 250  $\mu\text{L}/\text{h}$  en  $E_{\text{DIO}}$ .
- Le débit en  $E_{\text{DIO}}$  est augmenté toutes les 2 minutes, dans un premier temps à 500  $\mu\text{L}/\text{h}$ , puis par pas de 500  $\mu\text{L}/\text{h}$  jusqu'à un débit de 4,5  $\text{mL}/\text{h}$ . Ce délai de 2 minutes a été déterminé pour permettre au processus de décrochage des billes d'être réalisé entièrement. Avant chaque augmentation de débit, une photographie de la zone de piégeage est prise au microscope (toujours sur un cadre fixe) afin d'estimer le nombre de billes libérées. Notons que nous n'avons pas observé de billes injectées par l'entrée  $E_{\text{BSP}}$  pendant cette étape : d'une part grâce à la différence de pression entre les deux entrées d'autre part, après 10 minutes de capture de billes réalisées en première étape, la majorité des BSP présentes dans la seringue ont sédimenté et ne sont plus injectées dans le canal.



### 2. Résultats

La Figure 115 illustre le protocole expérimental avec des images prises à différents débits sur une membrane composite à 5 wt%. Initialement, lors de la première étape 71 billes ont été piégées à 250  $\mu\text{L/h}$  (Figure 115.a). Le débit est ensuite augmenté et des billes sont libérées. Ainsi, à 1 mL/h, 2 mL/h et 4,5 mL/h, restent piégées respectivement 64, 58 et 28 billes.

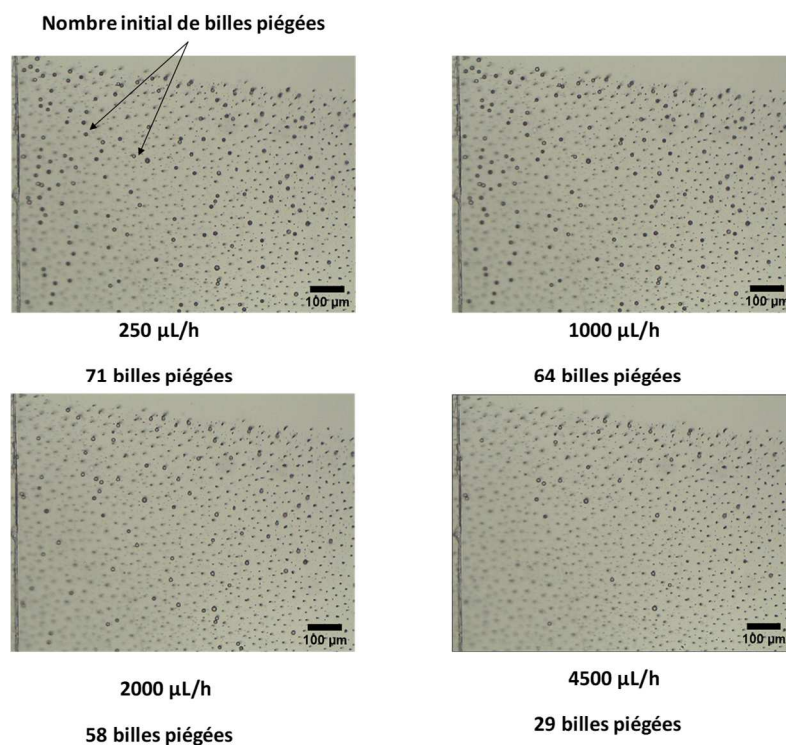


Figure 115 : Photographie des billes piégées sur une même zone d'une membrane i-PDMS à 5wt% pour des débits variant de 250  $\mu\text{L/h}$  à 4500  $\mu\text{L/h}$ .

Ce protocole a été mis en œuvre avec deux dispositifs pour chaque concentration de composite. Pour chaque dispositif, l'expérience a été répétée entre 3 et 6 fois, sur une même zone de piégeage. La Figure 116 présente la fraction de billes libérées de leur piège, en fonction du débit, pour les micropièges obtenus avec des composites à une concentration de 1 wt% en a) et de 5 wt% en b). L'étude de la microstructure des composites, présentée au chapitre 3, a mis en évidence l'hétérogénéité morphologique des micropièges magnétiques. Certains sont issus de structures isotropes de diamètre inférieur à 6  $\mu\text{m}$ , et d'autres, qui constituent la majorité des gros pièges (proportion de 80 % à 5 wt%), correspondent à des chaînes de particules agglomérées dont le diamètre résultant varie entre 1 et 11  $\mu\text{m}$ . Comme l'ont montré les caractérisations AFM par sonde colloïdale, présentées au chapitre 4, cette hétérogénéité dans la microstructure des pièges, donne lieu à une dispersion des forces magnétiques générées pour un même réseau de micro-pièges. Notons par ailleurs, que dans le cas de cette étude, nous manipulons une population de billes dont le diamètre varie entre 8 et 20  $\mu\text{m}$ . La force magnétique étant proportionnelle au volume de la bille, pour un même piège, selon le diamètre de la BSP, la force peut varier d'un facteur 15. Il en résulte les barres d'erreurs importantes, représentées Figure 116. Nous pouvons observer, sur cette figure, les réponses spécifiques de chaque dispositif et en même temps constater que la libération des billes en fonction du débit présente une même allure pour les dispositifs réalisés avec la même concentration.

## Chapitre V : Piégeage de microbilles magnétiques en microsysteme

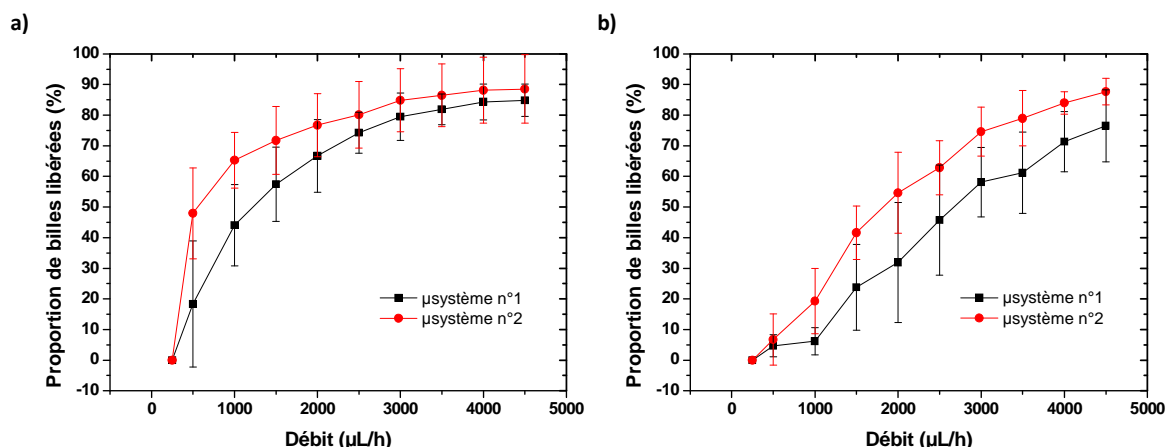


Figure 116 : Fraction des billes libérées en fonction du débit d'eau désionisé appliqué pour a) deux dispositifs intégrant des pièges à 1 wt% et b) deux autres intégrant des pièges à 5 wt%.

Les réseaux de micro-pièges concentrés à 1wt% libèrent une fraction plus importante de billes à bas débits. Ainsi avec une membrane à 1 wt%, respectivement 44% et 65% des billes initialement piégées ont été décrochées avec un débit de 1mL/h, pour les microsystemes 1wt%-n°1 et 1wt%-n°2 alors, qu'avec une membrane à 5wt%, seulement 19% et 6% des billes ont été décrochées pour ce même débit en utilisant les microsystemes 5wt%-n°1 et 5wt%-n°2. Globalement, sur la gamme de débits caractérisés, la fraction de billes décrochées est plus importante avec les micro-pièges obtenus avec des membranes à 5wt%. Ces derniers permettent donc de générer des forces magnétiques, en moyenne, plus importante. Cet effet peut s'expliquer par la densité plus élevée de micro-pièges issus de ces composites, et donc la probabilité plus importante pour les billes d'être capturées par des pièges issus de chaînes de plus grand diamètre. Au débit maximal imposé pour cette expérience, 4,5 mL/h, entre 11% et 24 % des billes sont toujours piégées, pour l'ensemble des dispositifs. Ainsi, pour les deux réseaux de pièges, obtenus avec des composites à 1 wt% et 5 wt%, certains pièges sont capables d'exercer sur les billes des forces magnétiques suffisantes pour maintenir les billes fixées malgré la vitesse du flux. Ces pièges, particulièrement efficaces, sont pour partie localisés en début de zone, en cohérence avec les simulations COMSOL réalisées au chapitre 4.

### 3. Analyse des résultats

Nous avons cherché à estimer les forces magnétiques générées par les pièges à partir de la vitesse de décrochage mesurée. Les principales forces en présence sont la force magnétique et la force de traînée visqueuse. Les BSP étant immobilisées à la surface du canal, un traitement simple avec l'équation de Stokes pour décrire la traînée visqueuse n'est pas approprié [15]. Nous avons considéré la contrainte de cisaillement, dû au profil tangentiel de vitesse du fluide à l'échelle de la bille (Figure 117).



## Chapitre V : Piégeage de microbilles magnétiques en microsysteme

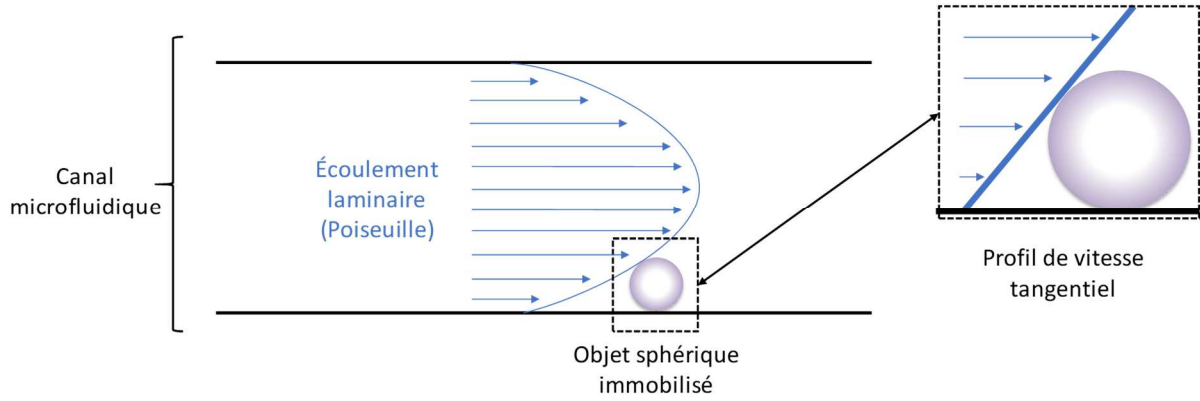


Figure 117 : Profil de l'écoulement dans le canal au voisinage d'une bille immobilisée à la paroi inférieure du canal

Nous avons utilisé la relation déterminée par Goldman *et al.* [16], [17] pour la force de traînée hydrodynamique, sur une particule de rayon  $r$ , positionnée sur une surface.

$$F_d = 1,7005 \times 6\pi\eta r^2 G \quad (49)$$

$G$  est le taux de cisaillement en  $s^{-1}$  et  $\eta$  la viscosité du milieu en Pa·s (le PBS ici,  $\eta = 10^{-3}$  Pa.s).

Cette relation est valable dans les conditions d'un flux laminaire, ce qui est le cas de nos systèmes pour lesquels, le nombre de Reynolds,  $Re$  est de l'ordre de **0,1**.

Nous pouvons considérer le flux comme un écoulement de Poiseuille entre deux plaques distantes de  $h$ . La vitesse du fluide entre les deux plaques est décrite par :

$$V(z) = V_{max} \left( \left| \frac{4z}{h} \right| - \left| \frac{4z^2}{h^2} \right| \right) \quad (50)$$

Ainsi, en considérant que la bille est soumise à un gradient de vitesse uniforme, le taux de cisaillement exercé par le fluide sur la bille s'exprime ainsi :

$$G = \frac{V(z=r)}{r} \quad (51)$$

La vitesse maximale dans le canal,  $V_{max}$ , est exprimée selon le débit  $Q$  et la section  $S$  du canal :

$$V_{max} = \frac{3Q}{2S} \quad (52)$$

Le taux de cisaillement est déterminé à partir du débit permettant de détacher les billes. La force de traînée peut être ensuite calculée à partir de l'équation (1). Il s'agit maintenant de déterminer la relation entre la force de traînée et la force magnétique.

À l'étude du bilan des forces, nous pouvons considérer dans un premier temps le cas d'une bille piégée à un débit nul. Les forces en présence sont alors la force magnétique retenant la bille et la force de réaction du support, toutes deux étant égales et opposées (Figure 118.a) :

$$\vec{R} = -\vec{F}_m \quad (53)$$

Lorsqu'un débit est appliqué, le système est hors équilibre, la force magnétique peut alors être décomposée en deux composantes  $\vec{F}_{mz}$  et  $\vec{F}_{mx}$ . Cette dernière composante horizontale s'oppose directement à la force de traînée fluide  $\vec{F}_d$  appliquée. Nos mesures de forces par AFM montrent l'absence d'adhésion entre la bille et la membrane de composante, nous faisons donc ici l'approximation d'un frottement  $\vec{f}$  s'opposant à  $\vec{F}_d$  (Figure 118.b) tel que :

$$|\vec{f}| = |\vec{F}_d| \quad (54)$$

## Chapitre V : Piégeage de microbilles magnétiques en microsystème

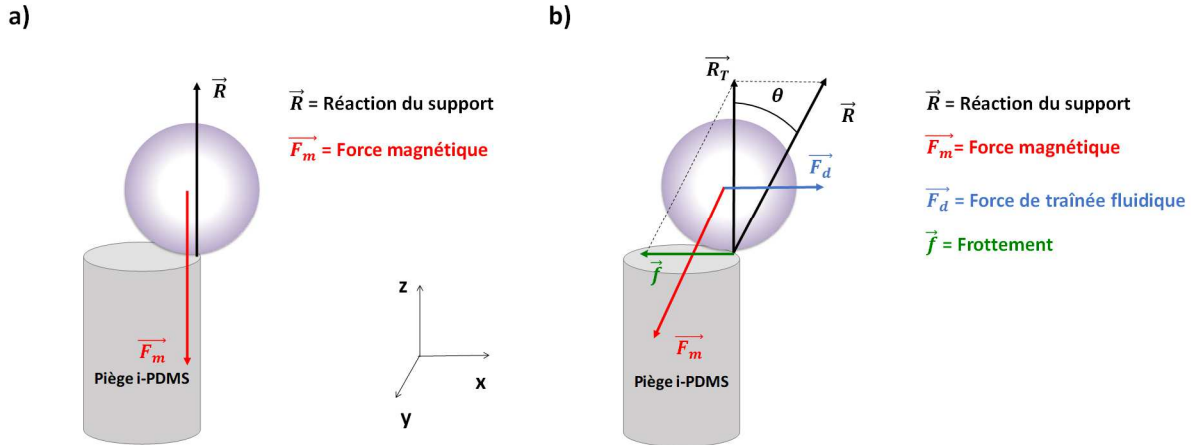


Figure 118 : a) bilan des forces sur une bille piégée à débit nul et b) bilan des forces sur une bille piégée soumise à un débit fluidique

La réaction totale  $\vec{R}_T$  du support lors de l'application d'un débit est alors la somme de la réaction  $\vec{R}$  et du frottement  $\vec{f}$  :

$$\vec{R}_T = \vec{f} + \vec{R} \quad (55)$$

Et présente un angle de frottement,  $\theta$ , avec la réaction du support tel que :

$$\tan \theta = \frac{|\vec{f}|}{|\vec{R}|} = \frac{|\vec{F}_d|}{|\vec{F}_m|} \quad (56)$$

Avec l'augmentation du débit, la force de traînée augmente, et donc le frottement et l'angle de frottement  $\theta$ . La valeur limite de  $\theta$ ,  $\theta_{max}$ , correspondant au détachement de la bille immobilisée. Nous considérons que la valeur de  $\theta_{max}$  correspond à un angle de  $45^\circ$ , alors :

$$|\vec{F}_d| = |\vec{F}_m|$$

Notons qu'en tribologie, dans le cas de frottement de deux matériaux, est introduit le coefficient de frottement critique,  $\mu$  ( $\mu = \tan \theta_{max}$ ), qui correspond à la valeur de frottement induisant la séparation de deux surfaces mises en contact. Les valeurs typiques de  $\mu$ , déterminées empiriquement, sont comprises entre 0,5 (pour  $\theta_{max} = 26^\circ$ ) et 1 (pour  $\theta_{max} = 45^\circ$ ) [18].

Ainsi, en connaissant la vitesse nécessaire pour libérer des billes, nous pouvons calculer la force hydrodynamique et donc en déduire la force magnétique générée par les pièges. Considérons le cas de réseaux de micro-pièges issus de membranes composites concentrées à 5wt%. À un débit de 2500  $\mu\text{L/h}$ , correspondant à une vitesse moyenne  $V_{moy} = 6,9 \text{ mm/s}$  dans le canal, la vitesse maximale  $V(z=r)$  exercée sur des billes de 12  $\mu\text{m}$  de diamètre, piégées à la surface du canal, est de 4,4 mm/s et le taux de cisaillement,  $G$ , de  $730 \text{ s}^{-1}$ . En prenant la moyenne de l'ensemble des caractérisations réalisées sur les deux dispositifs à ce débit, environ 50 % des billes restent piégées. Une force de traînée de 0,84 nN n'est pas suffisante pour surpasser la force magnétique générée par 50% des pièges ayant piégé une bille. Autrement dit, dans ces réseaux de micro-pièges, la moitié des billes piégées sont soumises à des forces au moins égales à 0,84 nN.

En suivant le même principe, nous avons représenté Figure 119, la distribution des forces générées par les micropièges réalisés avec un composite à 5wt%. Les forces obtenues sont comprises entre 0,2 nN et 2 nN. Ces ordres de grandeur sont comparables aux mesures réalisées précédemment par AFM à sonde colloïdale (de 0,3 à 5 nN). Notons que les pièges très efficaces évoqués précédemment permettent d'exercer sur des BSP de diamètre moyen 12  $\mu\text{m}$ , des forces supérieures à 2 nN.

## Chapitre V : Piégeage de microbilles magnétiques en microsysteme

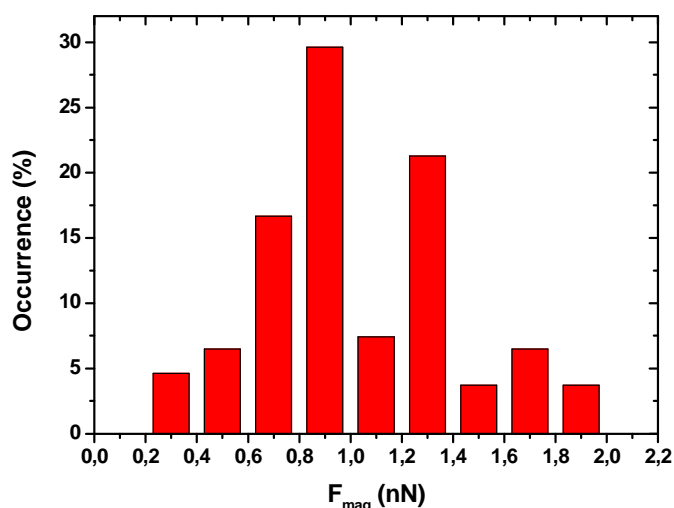


Figure 119 : Distribution estimée des forces des pièges dans le cas d'une membrane à 5 wt%

Le protocole expérimental développé nous a permis de mesurer les forces magnétiques générées par les micro-pièges, en microsysteme. Les résultats obtenus sont cohérents avec les valeurs de forces mesurées par AFM à sonde colloïdale et calculées par simulations. Cette approche collective permet de caractériser plusieurs pièges simultanément et est ainsi complémentaire de l'AFM qui les sonde un à un. À notre connaissance, la mesure de forces magnétiques en microsysteme est peu développée et cette méthode vient compléter les méthodes existantes : les mesures AFM [19], les mesures de vitesse de billes attirées vers une paroi développée précédemment au laboratoire [20]. Cette dernière est intéressante pour des mesures de forces à plus grande distance. Notre étude préliminaire nécessite cependant des travaux complémentaires. La caractérisation de dispositifs supplémentaires et l'utilisation de billes monodisperses en diamètre permettrait d'augmenter les statistiques et d'affiner les mesures. Par ailleurs, l'extension du domaine d'étude à des débits plus importants permettrait de caractériser plus précisément les pièges générant des forces supérieures à 2 nN.

### **Conclusion**

Dans ce chapitre, nous avons décrit les procédures expérimentales et résultats liés à l'intégration de réseaux de micro-pièges en i-PDMS en microsystemes fluidiques.

Nous avons dans un premier temps montré l'intérêt composite auto-organisé en comparaison aimant seul et d'un composite amorphe. Les billes sont piégées soit individuellement soit en agglomérats sur les micropièges avec des densités de plusieurs centaines de billes par  $\text{mm}^2$ . En intégrant un réseau de pièges d'une surface de  $60 \text{ mm}^2$ , nous avons obtenu le piégeage de 72 000 billes dans le microsysteme ( $1200 \text{ Billes}/\text{mm}^2$ ).

Nous avons étudié la dynamique de piégeage et les performances associées d'un réseau de micropièges réalisé en i-PDMS concentré à 5wt% et de  $10 \text{ mm}^2$  de surface. Deux régimes de piégeage se succèdent. Dans un premier temps les billes occupent les pièges progressivement. L'occupation des pièges par les billes n'est pas uniforme et diminue le long de la zone composite. Lorsque le piégeage atteint la fin du réseau de micro-pièges, le second régime commence. À partir de ce moment, les billes injectées dans le canal soit traversent la zone de piégeage et ne sont pas capturées, soit le sont sur les pièges vacants. Nous avons étudié le premier régime et caractérisé le rendement de piégeage, l'efficacité de piégeage et le taux de piégeage individuel. Pour des débits compris entre 3 et 3,5 mL/h, soit des vitesses de fluides comprises entre 8,3 et 9,7 mm/s, les réseaux de micro-pièges i-PDMS permettent de piéger entre 4000 et 7000 billes par minutes avec une efficacité de piégeage supérieure à 99%. À 3,5 mL/h, la proportion de piégeage individuel est plus importante (46,7% contre 28% à 3 mL/h. L'augmentation de la force fluide permet de séparer certains agglomérats et donc d'améliorer le piégeage individuel.

Ces performances sont dans la lignée de celles reportées dans la littérature pour des fonctions de piégeage par magnétophorèse. Elles sont même compétitives avec l'approche typique d'immobilisation individuelle de cellule ou de bille, le piégeage hydrodynamique.

Dans un deuxième temps nous avons estimé les forces magnétiques générées par les micropièges (i-PDMS à 1 et 5 wt%) en mesurant la vitesse du flux nécessaire à les libérer de leur piège. Ces mesures nous ont permis d'obtenir une distribution des forces au contact comprises entre 0,3 nN et 1,9 nN. Ces forces sont du même ordre de grandeur que celles mesurées par AFM à sonde colloïdale et calculées par simulation. Cette méthode est complémentaire de l'AFM, car elle permet de caractériser une population simultanément.

Nous avons ainsi pu démontrer que notre approche utilisant des procédés de fabrication simples permet d'établir des fonctions de magnétophorèse très efficaces. De futurs travaux permettront la mise en œuvre de cette approche dans le cadre biomédical pour le piégeage et le tri d'entités biologiques.

## Références

- [1] "Magnetic Particles - Magnetic Particles - Particles - Kisker Biotech - Laboratory equipment." [Online]. Available: <https://www.kisker-biotech.com/frontoffice/product?produitId=K10A-12-01>. [Accessed: 16-Sep-2019].
- [2] W. Zhang, D. S. Choi, Y. H. Nguyen, J. Chang, and L. Qin, "Studying cancer stem cell dynamics on PDMS surfaces for microfluidics device design," *Sci. Rep.*, vol. 3, p. 2332, 2013.
- [3] C. Fütterer *et al.*, "Injection and flow control system for microchannels," *Lab. Chip*, vol. 4, no. 4, pp. 351–356, 2004.
- [4] S. Husic, S. K. Murthy, and A. N. Koppes, "Microfluidic sample preparation for single cell analysis," *Anal. Chem.*, vol. 88, no. 1, pp. 354–380, 2015.
- [5] V. Narayanamurthy, S. Nagarajan, F. Samsuri, and T. Sridhar, "Microfluidic hydrodynamic trapping for single cell analysis: mechanisms, methods and applications," *Anal. Methods*, vol. 9, no. 25, pp. 3751–3772, 2017.
- [6] T. Lund-Olesen, H. Bruus, and M. F. Hansen, "Quantitative characterization of magnetic separators: comparison of systems with and without integrated microfluidic mixers," *Biomed. Microdevices*, vol. 9, no. 2, pp. 195–205, 2007.
- [7] Z.-H. Wei, C.-P. Lee, and M.-F. Lai, "Magnetic particle separation using controllable magnetic force switches," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 322, no. 1, pp. 19–24, 2010.
- [8] R. Ganguly, T. Hahn, and S. Hardt, "Magnetophoretic mixing for in situ immunochemical binding on magnetic beads in a microfluidic channel," *Microfluid. Nanofluidics*, vol. 8, no. 6, pp. 739–753, 2010.
- [9] T. Deng, G. M. Whitesides, M. Radhakrishnan, G. Zabow, and M. Prentiss, "Manipulation of magnetic microbeads in suspension using micromagnetic systems fabricated with soft lithography," *Appl. Phys. Lett.*, vol. 78, no. 12, pp. 1775–1777, 2001.
- [10] S. A. Khashan, S. Dagher, A. Alazzam, B. Mathew, and A. Hilal-Alnaqbi, "Microdevice for continuous flow magnetic separation for bioengineering applications," *J. Micromechanics Microengineering*, vol. 27, no. 5, p. 055016, 2017.
- [11] N.-T. Huang, Y.-J. Hwang, and R. L. Lai, "A microfluidic microwell device for immunomagnetic single-cell trapping," *Microfluid. Nanofluidics*, vol. 22, no. 2, p. 16, 2018.
- [12] A. Revzin, K. Sekine, A. Sin, R. G. Tompkins, and M. Toner, "Development of a microfabricated cytometry platform for characterization and sorting of individual leukocytes," *Lab. Chip*, vol. 5, no. 1, pp. 30–37, 2005.
- [13] F. Yesilkoy *et al.*, "Highly efficient and gentle trapping of single cells in large microfluidic arrays for time-lapse experiments," *Biomicrofluidics*, vol. 10, no. 1, p. 014120, 2016.
- [14] J. R. Rettig and A. Folch, "Large-scale single-cell trapping and imaging using microwell arrays," *Anal. Chem.*, vol. 77, no. 17, pp. 5628–5634, 2005.
- [15] E. Mirowski, J. Moreland, A. Zhang, S. E. Russek, and M. J. Donahue, "Manipulation and sorting of magnetic particles by a magnetic force microscope on a microfluidic magnetic trap platform," *Appl. Phys. Lett.*, vol. 86, no. 24, p. 243901, 2005.
- [16] A. J. Goldman, R. G. Cox, and H. Brenner, "Slow viscous motion of a sphere parallel to a plane wall—I Motion through a quiescent fluid," *Chem. Eng. Sci.*, vol. 22, no. 4, pp. 637–651, 1967.
- [17] A. Goldman, R. Cox, and H. Brenner, "Slow viscous motion of a sphere parallel to a plane wall—II Couette flow," *Chem. Eng. Sci.*, vol. 22, no. 4, pp. 653–660, 1967.
- [18] M. M. Stanton, R. E. Ducker, J. C. MacDonald, C. R. Lambert, and W. G. McGimpsey, "Superhydrophobic, highly adhesive, polydimethylsiloxane (PDMS) surfaces," *J. Colloid Interface Sci.*, vol. 367, no. 1, pp. 502–508, 2012.
- [19] S. Ponomareva, L. F. Zanini, F. Dumas-Bouchiat, N. M. Dempsey, D. Givord, and F. Marchi, "Measuring the force gradient acting on a magnetic microsphere above a micro-magnet array," presented at the Advanced Materials Research, 2014, vol. 872, pp. 167–173.

## **Chapitre V : Piégeage de microbilles magnétiques en microsysteme**

- [20] A.-L. Deman *et al.*, "Anisotropic composite polymer for high magnetic forces in microfluidic systems," *Microfluidics and Nanofluidics*, 2017.

# Conclusion générale et perspectives

Dans ce manuscrit, nous avons présenté l'étude du i-PDMS pour des applications en microsysteme fluide. Aux faibles concentrations, le i-PDMS, préparé sous champ magnétique, devient anisotrope et peut être décrit comme une assemblée d'agglomérats de particules de Fe-C auto-organisés dans une matrice non magnétique en PDMS. Dans ces conditions, les agglomérats de Fe-C, de tailles micrométriques, peuvent servir à moduler l'intensité d'un champ magnétique à l'échelle du micromètre dans un canal microfluidique.

Parmi les différentes méthodes mises en œuvre pour intégrer des micro-sources de gradient de champ magnétique en microsystemes, la microstructuration de i-PDMS offre plusieurs avantages. Les agglomérats ont une forte aimantation, comparable à des structures métalliques. Ce matériau composite préserve les propriétés de microfabrication de sa matrice PDMS. Il est ainsi compatible avec les procédés de moulage par lithographie douce. De plus sa surface peut être activée par plasma  $O_2$  afin d'être collée avec un microcanal et permet d'obtenir des dispositifs étanches. L'auto-organisation en agglomérats dilués des particules Fe-C dans la matrice PDMS permet de développer des micro-concentrateurs dont les dimensions et les facteurs de formes sont difficilement atteignables par des méthodes de microfabrication conventionnelles.

Les particules Fe-C qui confèrent les propriétés magnétiques au i-PDMS sont des poudres commerciales. Les analyses de DRX, présentées au chapitre 2, ont montré que les poudres de Fe-C utilisées sont essentiellement composées de fer  $\alpha$ , une phase dans laquelle le carbone est très peu soluble (0,008 wt% à température ambiante). Le fer  $\alpha$  est un matériau ferromagnétique doux (faible anisotropie magnétocristalline) et est caractérisé par une forte aimantation à saturation ( $\mu_0 M_s = 2,14$  T).

Nous avons étudié la microstructure interne du i-PDMS auto-organisé par microscopie optique et tomographie par rayons X. Nous avons étudié des composites concentrés à 1 wt%, 5wt% et 10 wt%. Nous avons ainsi mis en évidence que lorsque le composite a été soumis à un champ de 150 mT pendant la réticulation, les particules Fe-C s'organisent en deux types d'agglomérats : des agglomérats quasi-sphériques (IA), concentrés sur une face de la membrane (correspondant au fond du moule), et des agglomérats de chaînes de particules (CA), allongés à travers l'épaisseur des membranes. Nos analyses ont montré que les dimensions et la densité des agglomérats varient en fonction de la concentration. Pour résumer ces résultats, le procédé d'auto-organisation permet d'obtenir un réseau de pièges magnétiques de diamètre inférieur à 10  $\mu m$ , dont la densité est comprise entre 1300 à 7000 pièges/ $mm^2$ . Les agglomérats CA présentent des facteurs de forme, compris entre 6 et 9, qui sont supérieurs à ceux généralement rencontrés dans la littérature.

Les forces magnétiques générées par les microstructures ont été calculées par simulation et mesurées par microscopie à force atomique (AFM). Nous avons ainsi modélisé la microstructure du composite avec le logiciel COMSOL<sup>®</sup>. Afin de comparer les performances des différentes sources de gradients de champ magnétique, nous avons introduit un indice de performance, appelé coefficient magnétique, et noté  $C_m$ . Nous y avons déterminé l'effet de la forme d'un agglomérat (nombre de particules, diamètre, distance inter-particules) sur la force magnétique qu'il est capable de générer.

Nous avons également étudié l'effet du réseau sur les gradients de champ générés. En comparaison avec une chaîne isolée, nous avons constaté une diminution de 60 % du  $C_m$  au centre du réseau de pièges et de 28 % en sa périphérie. Pour un agglomérat modèle composé d'une chaîne de 6 particules de Fe-C de  $7\mu\text{m}$  de diamètre, la force au contact calculée est de 3,4 nN au bord d'un réseau et de 1,8 nN au centre du réseau. Nous avons mesuré les forces magnétiques générées sur des micro-billes superparamagnétiques (BSP) modèles par AFM. Afin d'obtenir des valeurs quantitatives, nous avons élaboré des pointes AFM de type colloïdal, une BSP étant collée au bout d'un levier en silicium. Nous avons ainsi pu cartographier l'intensité des forces magnétiques générées et mesurer directement la force magnétique au contact générée par différents pièges. Les forces mesurées sont comprises, selon les pièges, entre 0,2 et 5 nN. Elles sont du même ordre de grandeur que celles calculées par simulation.

Les réseaux de micro-pièges magnétiques ont été intégrés en microsysteme. Dans un dispositif présentant une surface de piégeage de  $60\text{ mm}^2$  et dans lequel une solution de BSP concentrée à  $1000\text{ BSP}/\mu\text{L}$  a été injectée,  $1200\text{ BSP}/\text{mm}^2$  ont été piégées soit un total de 72 000 BSP dans le microsysteme. Nous avons ensuite étudié la dynamique de piégeage et les performances des dispositifs intégrant des réseaux de micropièges de plus petites surfaces ( $10\text{ mm}^2$ ). Nous avons mis en évidence un piégeage efficace des BSP : il est supérieur à 99%, pour un débit de 3,5 mL/h (9,7 mm/s). Par ailleurs, entre 4700 à 7100 billes sont piégées par minutes pour des débits compris entre 3 et 3,5 mL/h. Nous avons également caractérisé le taux de piégeage individuel. Il augmente avec le débit et atteint 46,7% pour un débit de 3,5 mL/h. Ces résultats sont comparables aux performances obtenues avec une approche hydrodynamique, qui est la plus courante dans la littérature. Un protocole permettant de mesurer les forces a également été développé. En mesurant les vitesses du flux permettant la libération de billes préalablement piégées, nous avons estimé que les forces magnétiques étaient comprises entre 0,2 et 2 nN au contact, 11 à 24% des pièges étant capable de générer de forces encore supérieures. Ces mesures sont en adéquation avec les forces mesurées par AFM à sonde colloïdale et calculées par simulation.

Le i-PDMS est un matériau polyvalent, simple à mettre en œuvre, bas coût, et dont les propriétés magnétiques sont modulables selon sa concentration en particules de Fe-C et leur auto-organisation dans la matrice polymère. Dans le cadre de cette thèse, nous avons développé des réseaux de micro-pièges magnétiques en i-PDMS et démontré leur intérêt pour le piégeage de microbilles magnétiques en microsysteme.

Les pistes d'approfondissement de ce travail de recherche sont nombreuses, que ce soit pour l'optimisation des performances de piégeage ou une meilleure compréhension de la dynamique de piégeage avec des perspectives dans le cadre d'applications biomédicales. Ainsi des polymères composites auto-organisés à base de poudres de NdFeB, ferromagnétiques durs, et de PDMS (h-PDMS) ont été récemment préparés et caractérisés de la même manière que le i-PDMS. Des travaux en cours, menés en collaboration avec les Hospices Civils de Lyon (HCL), visent à développer des microsystemes permettant la séparation magnétique de cellules tumorales circulantes et de globules blancs (marqués immunomagnétiquement) dans des échantillons sanguins. Cette étude permet d'envisager la valorisation de notre approche pour des analyses médicales, et les résultats préliminaires obtenus démontrent un fort potentiel de cette technique.



## Liste de publications

**Mekkaoui S.**, Descamps L., *et al.*, “**Quantitative study of magnetic forces in self assembled composite polymers**” (en preparation)

Descamps L., **Mekkaoui S.**, Deman A-L., *et al.*, “**Optimized process for the fabrication of PDMS membranes integrating permanent micromagnets**”, Proceedings of MMM 2019 conference (2019) (soumis)

**Mekkaoui S.**, Le Roy D., Audry MC. *et al.* “**Arrays of high aspect ratio magnetic microstructures for large trapping throughput in lab-on-chip systems**”, Microfluidics and Nanofluidics (2018)

**Mekkaoui S.**, Le Roy D., Dupuis V., Deman A-L. “**Anisotropic magnetic composite with customized microstructuration for microfluidics devices**”, Proceedings of the 5th European Conference on Microfluidics- $\mu$ Flu18, Feb 2018, Strasbourg, France

Deman A-L., **Mekkaoui S.**, Dhungana D., *et al.* “**Anisotropic composite polymer for high magnetic force in microfluidic systems**”, Microfluidics and Nanofluidics (2017)

## Liste de communications

**2019:** Oral presentation, 14th Joint MMM-Intermag Conference, Washington, DC, USA

**Mekkaoui S.**, Deman A-L *et al.* “**Microstructure engineering of magnetically hard and soft composite polymer for controlled trapping in Lab-On-Chip systems**”

**2018:** Poster presentation, 2018 French scanning probe microscopy forum, La Rochelle, France (presented by Agnès Piednoir)

**Mekkaoui S.**, Piednoir A., Audry M-C., Deman A-L, Le Roy D. “**Mesures des gradients de force magnétiques générés par des structures composites par MFM**”

Oral presentation, 5th European Conference on Microfluidics- $\mu$ Flu18, Feb 2018, Strasbourg, France (presented by Anne-Laure Deman)

**Mekkaoui S.**, Le Roy D., Dupuis V., Deman A-L. “**Anisotropic magnetic composite with customized microstructuration for microfluidics devices**”

Poster, Intermag 2018, Singapour

**Mekkaoui S.**, Le Roy D.*et al.*, “**Microstructuring of magnetic PDMS-based composites for magnetophoresis in microsystems**”

**2017:**

Oral presentation, MMM 2017, 62nd Annual Conference on Magnetism and Magnetic Material, Pittsburgh, PA, USA

**Mekkaoui S.**, Le Roy D., Dupuis V., Desgouttes J., Deman A-L., “**Highly dense array of 1D-magnetic flux micro-concentrators in PDMS membranes for Lab-On-Chip**”



## Résumé:

Le travail présenté dans cette thèse prend place dans la dynamique de miniaturisation de systèmes microfluidiques d'analyses médicales par l'intégration de matériaux non-conventionnels. Nous démontrons ici le potentiel de matériaux composites i-PDMS, consistant en une matrice de polydiméthylsiloxane (PDMS) dopée au carbonyle de fer (Fe-C). Ce mélange permet d'offrir au PDMS les propriétés ferromagnétiques du Fe-C tout en préservant ses propriétés de moulage et de microfabrication. Compatible avec les procédés technologiques habituels, le i-PDMS peut être microstructuré par l'application d'un champ magnétique pendant sa réticulation, permettant de moduler ses propriétés magnétiques. Il présente surtout l'avantage de pouvoir être collé de manière covalente sur du verre ou du PDMS, assurant une intégration parfaitement étanche et hétérogène dans des dispositifs microfluidiques. Le manuscrit présente d'abord un état de l'art des microsystèmes assurant des fonctions d'analyses biologiques, et plus particulièrement ceux utilisant la magnétophorèse comme approche active de tri, séparation et piégeage. Une seconde partie sera dédiée à la caractérisation des propriétés physiques et morphologiques du i-PDMS microstructuré. Un modèle théorique est ensuite développé par simulations par éléments finis (COMSOL®). Les forces magnétiques simulées sont comparées à des mesures par microscopie à force atomique. Enfin les performances des membranes de i-PDMS comme réseaux de micropièges magnétiques en microfluidique sont caractérisées.

## Abstract:

This thesis work aims to develop Lab-On-Chip systems embedding magnetic functions. Here we report a novel, unconventional technology based on a composite polymer approach to integrate arrays of magnetic micro-traps in microsystems. The composite polymer i-PDMS, consisting in a polydimethylsiloxane (PDMS) matrix combined with carbonyl iron (Fe-C) particles, exhibit magnetic properties while preserving the possibility of using soft lithography. It can be covalently bonded to glass or PDMS, answering the problem of heterogeneous integration of metal-based materials in polymeric systems. Also, i-PDMS microstructure can be controlled by applying a magnetic field during its curing process. Such polyvalent material displays tunable magnetic properties according its inner organization or the concentration in magnetic powders. The manuscript starts with a presentation of the state of the art regarding magnetophoretic functions in microsystems, especially the classical fabrication process involved. A second part will be dedicated to the characterization of the i-PDMS physical and morphological properties. A theoretical model is then developed using finite element simulations to estimate the magnetic force generated by such array of micro-traps. The experimental measurements of the magnetic force using an atomic force microscope are then presented. Finally, the i-PDMS membranes performances are characterized when implemented in microfluidic devices.