



**HAL**  
open science

# LEVITATION DIAMAGNETIQUE SUR MICRO-AIMANTS : APPLICATIONS A LA MICROFLUIDIQUE DIGITALE ET A LA BIOLOGIE.

Paul Kauffmann

► **To cite this version:**

Paul Kauffmann. LEVITATION DIAMAGNETIQUE SUR MICRO-AIMANTS : APPLICATIONS A LA MICROFLUIDIQUE DIGITALE ET A LA BIOLOGIE.. Sciences de l'ingénieur [physics]. Institut National Polytechnique de Grenoble - INPG, 2009. Français. NNT: . tel-00455369v1

**HAL Id: tel-00455369**

**<https://theses.hal.science/tel-00455369v1>**

Submitted on 10 Feb 2010 (v1), last revised 12 Apr 2010 (v2)

**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° attribué par la bibliothèque

/ / / / / / / / / / / / / / / /

**T H E S E**

**pour obtenir le grade de**

**DOCTEUR DE L'Institut polytechnique de Grenoble**

**Spécialité : « Génie Electrique »**

préparée au sein du **laboratoire de Génie Electrique et d'Electrotechnique de Grenoble**

dans le cadre de l'Ecole Doctorale :

**« Electronique, Electrotechnique, Automatique, Télécommunication, Signal »**

présentée et soutenue publiquement par

***Paul Kauffmann***

**le 7 décembre 2009**

***LEVITATION DIAMAGNETIQUE SUR MICRO-AIMANTS :  
APPLICATIONS A LA MICROFLUIDIQUE DIGITALE ET A LA BIOLOGIE***

DIRECTEUR DE THESE : Gilbert Reyne

CO-ENCADRANT : Vincent Haguet

JURY

M. Bruno LEPIOUFLE	, Président
M. Patrick TABELING	, Rapporteur
M. François BURET	, Rapporteur
M. Gilbert REYNE	, Directeur de thèse
M. Vincent HAGUET	, Co-encadrant
M. Franz BRUCKERT	, Examineur
Mme. Nora DEMPSEY	, Invitée
Mme Pascale PHAM	, Invitée



## **Note au lecteur**

Pour une meilleur compréhension du texte, il est à noter que :

- ⇒ Toutes les grandeurs physiques apparaissent en italique dans le corps du texte.
- ⇒ Pour des raisons de typographie, les vecteurs seront écrits en gras et en italique dans le corps du texte. On notera par exemple ***B*** le vecteur associé à l'induction magnétique
- ⇒ Dans les équations, ces derniers seront marqués avec des flèches de la manière suivante :

$$\vec{B}$$

Les opérateurs mathématiques associés à la divergence, au gradient et au rotationnel des champs seront écrits à l'aide du signe  $\vec{\nabla}$ . On écrira par exemple :

- ⇒ la divergence de l'induction comme étant :

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{B}$$

- ⇒ le rotationnel de l'induction magnétique comme étant :

$$\vec{\nabla} \otimes \vec{B}$$

- ⇒ le gradient du potentiel comme étant :

$$\vec{\nabla} \phi$$



## **Remerciements**

Il m'est impossible de débiter ce manuscrit sans remercier auparavant tout ceux qui ont participé de près comme de loin au déroulement de cette thèse. Nombreuses sont les personnes à avoir été entraînées dans cette aventure « de gouttes volantes et de cellules flottantes ». Maintes fois la disponibilité de chacun m'a profondément touché. Si cette thèse s'est bien passée, c'est à cause de toutes ces rencontres extraordinaires que j'ai faites durant ces dernières années. J'espère n'oublier personne dans ces quelques lignes.

Commençons par mes encadrants (officiels comme officieux). Gilbert, merci énormément pour ta disponibilité, pour m'avoir écouté et pris le temps de discuter de sujets tant scientifiques (BVB) que spirituels ou encore sociétaux (Foot, Japon, conifères dans Grenoble). Je suis vraiment heureux d'avoir, il y a trois ans, franchi le seuil du G2Elab pour débiter ce travail de recherche sous ta direction au sein de cette micro équipe fantastique. Vincent, tu as toute ma gratitude, ma reconnaissance et mon admiration, pour ta patience, ta rigueur, tes encouragements et ta perspicacité. Tant avec toi qu'avec Gilbert, j'ai, chaque fois, réellement apprécié discuter planifier, rêver, refaire la science... C'était toujours enrichissant, encourageant. Cela me permettait de repartir bon pied bon œil : gonflé à bloc ! Pascale, merci énormément pour m'avoir formé sur la modélisation par élément finis, à des sujets comme la diélectrophorèse. Je ne compte plus toutes les fois où je suis passé à ton bureau pour un conseil, un calcul récalcitrant, un bug de COMSOL, ou une déprime rédactionnelle passagère. Merci pour les temps que tu m'as consacrés gracieusement ! Béatrice, merci pour m'avoir encadré sur tout l'aspect biologie de ma thèse. Merci pour ta bonne humeur ta disponibilité, tes encouragements.

Je voudrais remercier Orphée et Jérôme de l'équipe Microsystèmes. Les mots manquent. Alors tout simplement, merci pour votre bonne humeur contagieuse, pour les rires qui fusaient et qui détendaient l'atmosphère. Merci parce qu'à chaque fois que je suis venu vous poser une question, vous avez pris le temps de me répondre. Merci parce qu'avec Gilbert, vous m'avez réconcilié avec le magnétisme. Aujourd'hui, je le trouve toujours aussi compliqué, mais beaucoup plus drôle ! Merci à Benoît D. et Lalao qui ont développé le logiciel avec lequel nous j'ai pu faire ce travail de dimensionnement. Benoît, je garde un excellent souvenir des optimisations faites sur les plages brésiliennes. J'espère bien continuer à travailler avec vous tous à l'avenir.

Continuons, notre tour d'équipe avec les différents thésards et intermittents du spectacle scientifique qui m'ont supporté durant cette thèse. Merci à Hichem pour m'avoir passé le bébé. Merci à Christian pour m'avoir formé et pour avoir travaillé avec moi durant la première année de thèse. J'en conserve un excellent souvenir avec une pointe de mélancolie. Ah le temps des idées géniales vespérales ! Merci pour ta gaieté contagieuse et pour ton amitié ! Merci à Louis qui m'a motivé pour passer en 2<sup>ème</sup> année puis en 3<sup>ème</sup> année. « Jeune deuxième année, tu verras la troisième année ! ». Merci pour les moments passés ensemble pour les discussions et pour ton aide ! Merci à Alain pour avoir pris le relais et pour ta précieuse aide dans le montage des manip. Alain, ouvre la bouche parce que tu as des choses intéressantes à dire. Ca nous aidera à Gilbert et à moi à nous taire de temps en temps ! Enfin, merci à Mohamed, Aline, Diana, Mikhail, Gore, Razmig, et à nos deux transfuges de l'équipe MADEA : Julien et Jasmine. Vous êtes vraiment des gens géniaux et heureusement que vous étiez là !

Je voudrais particulièrement remercier mes deux stagiaires. Merci à Raju, pour ces trois mois passés en France qui ont ouvert des perspectives de recherche pour encore trois-quatre ans ; que se serait-il passé, si tu avais passé plus de temps chez nous ? J'ai vraiment apprécié travailler avec toi et j'espère qu'on aura l'occasion de se revoir. Merci à Jérémie pour avoir accepté de travailler avec moi. Sans toi, je ne sais pas si nous aurions eu d'aussi beaux résultats. Je reste admiratif quant à ta dextérité, c'est un don fabuleux. Un seul regret : que tu ne sois pas resté avec nous. Mais sache que je suis très heureux que tu aies pu trouver ta voie. N'oublie pas de revenir un jour en France !

Plus généralement au G2elab, je tiens aussi à remercier Pierre Atten pour ses précieux conseils en matière d'électrostatique. Ton départ du labo, va faire un vide... Je tiens à remercier chaleureusement Danielle puis Rosita, Jacqueline, Valérie et Elise, pour toute la partie administrative, pour leur sourire, leur bonne humeur et leur accueil chaleureux : vous faites un travail génial. Un merci spécial à Corinne et Vincent pour toutes les fois où ils ont bien voulu me dépanner informatiquement. Merci enfin à la direction du labo pour son soutien.

Merci énormément à Stéphanie C. de Biopuces pour avoir consacré de son temps à ma formation sur les techniques de culture cellulaire. Sans toi, je ne pense pas que jamais je n'aurais eu le courage d'affronter la série de manip seul ! Merci à Stéphanie P. pour le temps passé à la formation sécurité. Merci à tous les doctorants, ingénieurs et chercheurs pour leur bonne humeur, leur disponibilité. J'ai apprécié passer ces quelques années avec vous. Et je garde à l'idée que je vous dois un certain nombre de gâteaux, pour ne pas dire un nombre certain !

J'aimerais profondément remercier Christian Jeandey du LETI, pour toute sa contribution. Sans toi Christian, et tes compétences en magnétostatique, bon nombre de ces travaux n'auraient jamais vu le jour. Merci pour ta disponibilité et ta gentillesse. Merci à Jean François Jacquot pour avoir caractérisé si rapidement au SQUID les échantillons que nous lui avons donnés.

Merci à Thibault Honegger et David Peyrade pour leur précieuse collaboration au projet concernant le déplacement diélectrophorétique.

De chaleureux remerciements vont naturellement à Nora, Fred, Dan et Mikhail qui à l'Institut Néel ont su faire des merveilles en matière de micro-aimants. C'est un privilège et une chance de collaborer avec vous. Nora, merci pour tes corrections et ton aide, et n'oublie pas nous avons quelques manip en salle blanche.

Un grand merci aux ingénieurs du CIME et en particulier à Delphine, Stéphane et Irène, pour nous avoir formé la fabrication en salle Blanche. Merci énormément pour votre disponibilité et pour nous avoir consacré tellement de temps à notre formation.

Côté Ampère, je tiens à remercier Marie, Naoufel, Julie, pour leur collaboration et pour toutes les discussions enrichissantes. J'en garde un excellent souvenir...

Merci à Skandar Basrouf pour m'avoir guidé côté enseignement. Merci pour les moments passés ensemble. Merci à Loïc pour avoir gardé patience quand j'oubliais d'éteindre les lumières et lorsque je laissais les portes ouvertes. Merci énormément pour ta présence et pour ton aide efficace. Merci à Max, à Olivier Hugon et à David Eon pour leur collaboration dans

la préparation de TP. Pour un bleu comme moi en électronique, c'est un privilège que de travailler avec vous.

Merci aux membres du Jury pour avoir bien voulu relire ce pavé dans ces délais restreints ! Je pense notamment à Patrick Tabeling qui m'accueilli il y a 3 ans et demi en stage sur les laboratoires sur puces. C'est cette expérience qui m'a décidé à me lancer dans l'aventure des MEMS pour la biologie ; et je ne le regrette pas. Merci à François Buret pour sa précieuse relecture et ses conseils avisés et son soutien. Merci à Bruno Lepioufle pour avoir accepté d'être examinateur et président de mon Jury. Merci à Franz Bruckert pour avoir m'avoir donné goût à la biologie en tant qu'enseignant, pour ses précieux conseils durant la thèse et enfin pour avoir accepté d'être examinateur.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude, mon amour à ma famille et mes amis qui m'ont soutenu encouragé et qui on cru en moi. Les mots manqueront pour vous dire combien je tiens à vous. Benoît, merci pour ton amitié, pour ton soutien, pour tes conseils, pour les repas que tu m'as préparé durant cette rédaction. T'es quelqu'un de génial, qui continue encore maintenant à m'épater. Merci à Yasmina et Ketsia pour tous les moments passés ensemble, pour votre soutien et votre amitié, merci pour vos relectures nocturnes : là encore, les mots ne sont pas au rendez-vous, mais je sais que vous savez... Merci à Daniel, notre montagnard invétéré, et néanmoins tueur en souris ! Merci à Loïc, pour les ballades en montagne, pour ta présence et ta bonne humeur et pour les discussions sur le mal-être étudiant. Merci à Stany, mon frère et mon ami pour cette vieille amitié qui nous lie et qui a tellement de prix à mes yeux ! Je ne veux pas oublier mes amis et ma « famille » d'Echirolles : Phillipe, Isabelle, Joe, Sylviane, Greg, Audrey, Pauline, Valentin, Paul, Josepha, David et Emilie. Merci pour votre soutien durant la rédaction, vos encouragements et vos prières. Enfin ces derniers mots vont à ma famille que j'aime tendrement et qui a un tel prix à mes yeux. Merci pour avoir écouté sans broncher les histoires de gouttes volantes ! Merci pour le cadeau précieux que vous êtes !

Enfin avant de nous plonger plus en avant dans cet univers fascinant qu'est la lévitation, je tiens à rendre hommage à mon grand père qui nous a quitté durant la rédaction de cette thèse. Et merci à mon Père céleste pour son appui sans faille, et sa présence apaisante durant toutes ces années...

Ami lecteur, ne t'arrête pas à cette page et rentre dans ce monde fabuleux qu'est la lévitation : tu t'en sentiras d'autant plus léger...





## Table des matières

<b>INTRODUCTION GENERALE.....</b>	<b>- 1 -</b>
<b>CHAPITRE 1 : ETAT DE L'ART EN MICROFLUIDIQUE DIGITALE ET EN MICROMANIPULATION DE CELLULES .....</b>	<b>- 5 -</b>
<b>I. INTRODUCTION : GENERALITES SUR LES LABORATOIRES-SUR-PUCE.....</b>	<b>- 6 -</b>
I-1 LA MICROFLUIDIQUE, UNE JEUNE SCIENCE A L'AVENIR PROMETTEUR .....	- 6 -
I-2 LES CONSEQUENCES DE LA MINIATURISATION .....	- 6 -
I-3 OBJECTIFS DE LA THESE .....	- 8 -
<b>II. MICROFLUIDIQUE DIGITALE.....</b>	<b>- 9 -</b>
II-1 MICROFLUIDIQUE DIGITALE, METHODES, APPLICATIONS ET PERSPECTIVES .....	- 9 -
II-1.1 Méthodes de génération de gouttes.....	- 9 -
II-1.2 Applications actuelles et futures .....	- 13 -
II-1.3 Le maintien de l'intégrité de l'échantillon, un problème inhérent à la microfluidique .....	- 15 -
<b>III. MICROMANIPULATION DE CELLULES.....</b>	<b>- 17 -</b>
III-1 NOTIONS ET ORDRES DE GRANDEURS .....	- 17 -
III-2 MICROPOSITIONNEMENT OU MATRIÇAGE DE CELLULES.....	- 19 -
III-2.1 Quelques exemples d'application du matriçage cellulaire .....	- 19 -
III-2.2 Confinement de cellule adhérente par contact.....	- 19 -
III-2.3 Piégeage de cellules circulantes.....	- 22 -
III-3 TRI CELLULAIRE .....	- 26 -
III-3.1 Tri cellulaire : enjeux et applications.....	- 27 -
III-3.2 La cytométrie en flux.....	- 27 -
III-3.3 Tri de billes et de cellules sur puce.....	- 28 -
III-4 LA LEVITATION DIAMAGNETIQUE : UN BREF RAPPEL HISTORIQUE .....	- 33 -
<b>CONCLUSION : INTERET DE LA LEVITATION DIAMAGNETIQUE .....</b>	<b>- 33 -</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>- 35 -</b>
<b>CHAPITRE 2 : RAPPELS DE MAGNETISME ET PRINCIPE DE LA LEVITATION DIAMAGNETIQUE.....</b>	<b>- 45 -</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>- 46 -</b>
<b>I. MAGNETOSTATIQUE.....</b>	<b>- 46 -</b>
I-1 LES EQUATIONS DE MAXWELL EN APPROXIMATION STATIQUE .....	- 46 -
I-1.1 Deux champs statiques indépendants.....	- 46 -
I-1.2 Notion de courants internes et externes .....	- 48 -
I-1.3 Notion de potentiel vecteur.....	- 48 -
I-2 THEOREME DE SUPERPOSITION .....	- 49 -
I-3 RELATIONS ENTRE L'INDUCTION MAGNETIQUE ET LE CHAMP D'EXCITATION .....	- 50 -
<b>II. CLASSIFICATION DES MATERIAUX MAGNETIQUES .....</b>	<b>- 51 -</b>
II-1 MATERIAUX FERROMAGNETIQUES.....	- 52 -
II-1.1 Matériaux ferromagnétiques doux .....	- 53 -
II-1.2 Matériaux ferromagnétiques durs.....	- 53 -
II-2 LES MATERIAUX PARAMAGNETIQUES ET SUPERPARAMAGNETIQUES .....	- 54 -
II-2.1 Les matériaux paramagnétiques .....	- 54 -
II-2.2 Les matériaux superparamagnétiques .....	- 55 -
II-2.3 Quelques exemples de substances paramagnétiques et superparamagnétiques .....	- 55 -

II-3 MATERIAUX DIAMAGNETIQUES .....	- 57 -
II-4 CONCLUSION PARTIELLE.....	- 58 -
<b>III. EXPRESSION DE LA FORCE MAGNETOPHORETIQUE .....</b>	<b>- 59 -</b>
III-1 AIMANTATION DE LA PARTICULE.....	- 59 -
III-2 DEMONSTRATION DE LA FORCE MAGNETOPHORETIQUE.....	- 59 -
III-2.1 Variation d'énergie due à l'ajout d'une particule $p$ dans un milieu $m$ .....	- 60 -
III-2.2 Expression de la force magnétophorétique.....	- 61 -
III-3 QUELQUES OBSERVATIONS SUR LA FORCE MAGNETOPHORETIQUE .....	- 62 -
III-3.1 Notion de contraste magnétique .....	- 62 -
III-3.2 Le champ et le gradient de champ magnétique.....	- 62 -
<b>IV. NOTION DE REDUCTION D'ECHELLE .....</b>	<b>- 63 -</b>
IV-1 REDUCTION D'ECHELLE EN MAGNETISME .....	- 63 -
IV-1.1 Les bobines.....	- 63 -
IV-1.2 Les aimants permanents.....	- 64 -
IV-1.3 Loi d'échelle pour la force magnétique .....	- 65 -
IV-2 COMPARAISON DES FORCES DIAMAGNETIQUES AVEC LES FORCES DIELECTROPHORETIQUES .....	- 66 -
IV-3 COMPARAISON ENTRE LES FORCES DIAMAGNETIQUES ET LES FORCES EN MICROFLUIDIQUE.....	- 67 -
IV-3.1 Les forces capillaires .....	- 67 -
IV-3.2 Les forces de Stokes .....	- 72 -
IV-3.3 Comparaison des lois d'échelle de forces.....	- 73 -
IV-3.4 Prise en compte de la diffusion.....	- 74 -
<b>V. OBTENTION DE LA LEVITATION DIAMAGNETIQUE.....</b>	<b>- 76 -</b>
V-1 CRITERE DE SUSTENTATION.....	- 76 -
V-2 STABILITE.....	- 77 -
V-2.1 Un bref rappel sur la notion de stabilité .....	- 77 -
V-2.2 Théorème d'Earnshaw .....	- 77 -
V-2.3 La stabilité diamagnétique face à une excitation extérieure .....	- 78 -
V-3 CONCLUSION PARTIELLE .....	- 82 -
<b>VI. MODELISATION ANALYTIQUE DE LA LEVITATION DIAMAGNETIQUE .....</b>	<b>- 82 -</b>
<b>VII. CONCLUSIONS DU CHAPITRE.....</b>	<b>- 85 -</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>- 87 -</b>

**CHAPITRE 3 : REALISATION DE MICROSYSTEMES ET D'UN PROTOTYPE MILLIMETRIQUE POUR LA LEVITATION DIAMAGNETIQUE..... - 91 -**

**INTRODUCTION .....**

**I. DESSINS DES DIFFERENTS MOTIFS .....**

I-1 MOTIFS DESTINES A LA LEVITATION DE GOUTTES DANS L' AIR .....	- 93 -
I-2 MOTIFS DESTINES AUX APPLICATIONS DE BIOLOGIE CELLULAIRE .....	- 93 -

**II. PROCEDE DE MICROFABRICATION .....**

II-1 QUEL PROCEDE CHOISIR ?.....	- 94 -
II-2 STRUCTURATION DE LA SURFACE DE LA PLAQUETTE .....	- 97 -
II-2.1 Lithographie.....	- 97 -
II-3 GRAVURE PROFONDE .....	- 97 -
II-4 DEPOT DE LA COUCHE D' AIMANT.....	- 99 -
II-4.1 Dépôt d'une couche de tantale et de $SiO_2$ .....	- 99 -
II-4.2 Dépôt par pulvérisation cathodique triode de $Nd_2Fe_{14}B$ .....	- 99 -
II-4.3 Caractérisation de la rémanence magnétique.....	- 102 -
II-5 VERS UN PRINCIPE DE MICRO-AIMANTATION LASER .....	- 104 -
II-6 CONCLUSION PARTIELLE.....	- 104 -

**III. UTILISATION D'UN SYSTEME MAGNETIQUE MILLIMETRIQUE .....**

<b>CONCLUSION .....</b>	<b>- 107 -</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>- 108 -</b>
<b>CHAPITRE 4 : GOUTTES D’EAU EN LEVITATION DIAMAGNETIQUE DANS L’AIR.....</b>	<b>- 111 -</b>
<b>INTRODUCTION AU CHAPITRE .....</b>	<b>- 112 -</b>
<b>I. GENERATION REPRODUCTIBLE DE MICROGOUTTES D’EAU .....</b>	<b>- 113 -</b>
I-1 COMMENT GENERER DES GOUTTES ?.....	- 113 -
I-1.1 Génération de gouttes d’eau dans l’huile.....	- 113 -
I-1.2 Génération de gouttes dans l’air.....	- 114 -
I-2 PRESENTATION DU MATERIEL ET DE LA METHODE EXPERIMENTALE POUR UNE GENERATION CONTROLEE DE MICROGOUTTES .....	- 114 -
I-2.1 La génération de gouttes, un problème délicat .....	- 115 -
I-2.2 Description de la buse piézoélectrique.....	- 116 -
I-2.3 Contrôle électrique de la buse.....	- 116 -
I-2.4 Contrôle en pression .....	- 117 -
I-2.5 Visualisation stroboscopique.....	- 118 -
I-3 INFLUENCE DES PARAMETRES DU SIGNAL ELECTRIQUE D’ ACTIONNEMENT DE LA CERAMIQUE PIEZOELECTRIQUE SUR LA GENERATION DE GOUTTES .....	- 120 -
I-3.1 Cas d’un signal d’excitation bipolaire .....	- 120 -
I-3.2 Cas d’un signal d’excitation unipolaire .....	- 122 -
I-3.3 Problèmes expérimentaux .....	- 124 -
I-4 PERSPECTIVES POUR LA LEVITATION DIAMAGNETIQUE .....	- 125 -
I-4.1 Cas d’une goutte générée verticalement.....	- 125 -
I-4.2 Collision de gouttes éjectées horizontalement.....	- 128 -
I-5 CONCLUSION PARTIELLE .....	- 130 -
<b>II. MISE EN LEVITATION DE GOUTTES EN REPULSION .....</b>	<b>- 130 -</b>
II-1 DESCRIPTION DU PROTOCOLE EXPERIMENTAL .....	- 130 -
II-1.1 Réglage du puits magnétique .....	- 130 -
II-1.2 Description de l’expérience .....	- 133 -
II-2 LEVITATION D’UNE GOUTTE UNIQUE : DISCUSSION DES CONDITIONS DE MICROGRAVITE.....	- 135 -
II-2.1 Concept de la microgravité.....	- 135 -
II-2.2 L’homogénéité du champ de force : cas des milieux homogènes.....	- 135 -
II-2.3 Puits magnétique homogène : cas de corps hétérogènes .....	- 136 -
II-2.4 Taille maximale de la goutte .....	- 136 -
II-2.5 Evaporation de la goutte .....	- 138 -
II-3 LEVITATION DE PLUSIEURS GOUTTES EN REPULSION .....	- 139 -
II-3.1 Mouvement et évaporation des gouttes .....	- 140 -
II-3.2 Discussion du phénomène.....	- 141 -
II-3.3 Nature de la répulsion.....	- 145 -
II-3.4 Estimation de la charge électrique.....	- 147 -
II-4 CONCLUSION PARTIELLE.....	- 149 -
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>- 149 -</b>
<b>ANNEXE : POSITION DES GOUTTES DANS LE Puits MAGNETIQUE.....</b>	<b>- 151 -</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>- 153 -</b>
<b>CHAPITRE 5 : PIEGEAGE DIAMAGNETIQUE DE CELLULES ET DE BILLES EN MILIEU PARAMAGNETIQUE : APPLICATIONS AU MICROPOSITIONNEMENT ET AU TRI.....</b>	<b>- 157 -</b>
<b>INTRODUCTION AU CHAPITRE .....</b>	<b>- 158 -</b>
<b>I. PIEGEAGE DIAMAGNETIQUE DE CELLULES JURKAT LE LONG DE CANAUX UNI ET BIDIMENSIONNELS .....</b>	<b>- 158 -</b>

I-1 DESCRIPTION DES MICROAIMANTS UTILISES.....	- 159 -
I-2 CONCENTRATIONS DE Gd-BOPTA REQUISES .....	- 159 -
I-2.1 Evolution des caractéristiques de la solution en fonction de la concentration en Gd-BOPTA ....	- 160 -
I-2.2 Estimation d'une concentration minimale en Gd-BOPTA.....	- 161 -
I-2.3 Estimation d'une concentration maximale en Gd-BOPTA.....	- 162 -
I-3 MODELISATION DE L'EXPERIENCE.....	- 163 -
I-4 PIEGEAGE DIAMAGNETIQUE DE CELLULES .....	- 165 -
I-4.1 Protocole expérimental .....	- 165 -
I-4.2 Résultats expérimentaux.....	- 165 -
<b>II. INTERNALISATION ET TOXICITE DES AGENTS DE CONTRASTE .....</b>	<b>- 166 -</b>
II-1 INTERNALISATION DU MILIEU PARAMAGNETIQUE PAR ENDOCYTOSE.....	- 167 -
II-1.1 Principes de l'internalisation.....	- 167 -
II-1.2 L'expérience de Thorstensen et Romslo.....	- 168 -
II-1.3 Conclusion et observations supplémentaires .....	- 170 -
II-2 ETUDE DE LA VIABILITE CELLULAIRE DANS UN MILIEU PARAMAGNETIQUE. VERS L'UTILISATION D'UN NOUVEL AGENT DE CONTRASTE. ....	- 171 -
II-2.1 Toxicité des agents de contraste au sein de l'organisme .....	- 172 -
II-2.2 Etude de la cytotoxicité d'agents de contraste sur des cellules Jurkat .....	- 174 -
II-2.3 Conclusion sur les expériences de cytotoxicité .....	- 177 -
II-3 DIMINUTION DE LA CONCENTRATION DE L'AGENT DE CONTRASTE .....	- 178 -
II-3.1 Description de l'expérience .....	- 178 -
II-3.2 Résultats.....	- 178 -
II-3.3 Comparaison avec les simulations analytiques.....	- 180 -
II-3.4 Conclusion et perspectives sur la réduction en concentration d'agents de contraste.....	- 182 -
<b>III. VERS UN TRI DIAMAGNETIQUE SUR MICRO-AIMANTS.....</b>	<b>- 182 -</b>
III-1 TRI VERTICAL SUIVANT LA SUSCEPTIBILITE ET LA DENSITE DE BILLES .....	- 182 -
III-2 TRI HORIZONTAL SUIVANT LA TAILLE DES PARTICULES .....	- 183 -
III-2.1 Bref rappel sur la notion de stabilité.....	- 183 -
III-2.2 Modélisation de la stabilité des billes suivant leur taille.....	- 184 -
III-3 CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES SUR LE TRI DIAMAGNETIQUE .....	- 188 -
<b>CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>- 189 -</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>- 191 -</b>
<b>CHAPITRE 6 : VERS L'ACTIONNEMENT DIELECTROPHORETIQUE DE GOUTTES EN LEVITATION DIAMAGNETIQUE DANS L'AIR .....</b>	<b>- 195 -</b>
<b>INTRODUCTION AU CHAPITRE .....</b>	<b>- 196 -</b>
<b>I. PRINCIPE DE LA DIELECTROPHORESE : CAS D'UNE GOUTTE D'EAU DANS L'AIR ..</b>	<b>- 197 -</b>
I-1 POLARISATION DES DIELECTRIQUES REELS ET ELECTRODYNAMIQUE COMPLEXE.....	- 197 -
I-1.1 Une définition de la polarisation vue par une approche continue .....	- 197 -
I-1.2 Les différents mécanismes de polarisation.....	- 198 -
I-2 EQUATION DE L'ELECTRODYNAMIQUE COMPLEXE (EC) .....	- 204 -
I-2.1 Cas général .....	- 204 -
I-2.2 Approximation ponctuelle : l'équation de Laplace .....	- 205 -
I-3 CALCUL DE LA FORCE DIELECTROPHORETIQUE : COMPARAISON DE DEUX METHODES .....	- 206 -
I-3.1 Approximation dipolaire ponctuelle.....	- 206 -
I-3.2 Le Tenseur de Maxwell.....	- 212 -
I-3.3 Comparaison de la méthode du dipôle ponctuel avec celle du tenseur de Maxwell.....	- 213 -
I-4 CONCLUSION PARTIELLE .....	- 216 -
<b>II. SIMULATION DE L'ACTIONNEMENT PAR DEP D'UNE GOUTTE D'EAU EN LEVITATION DIAMAGNETIQUE DANS L'AIR.....</b>	<b>- 216 -</b>
II-1 PRESENTATION DU SYSTEME.....	- 217 -
II-1.1 Description du système hybride .....	- 217 -

II-1.2 Dimensionnement du système.....	- 217 -
II-1.3 Conditions aux limites du problème.....	- 218 -
II-1.4 Résumé.....	- 219 -
II-2 RESULTATS SUR L'ACTIONNEMENT D'UNE GOUTTE D'EAU EN LEVITATION DIAMAGNETIQUE.....	- 220 -
II-2.1 Stabilité verticale de la particule.....	- 220 -
II-2.2 Actionnement d'une goutte.....	- 221 -
II-2.3 Echauffement dans la goutte.....	- 223 -
II-3 COMPARAISON AVEC UN ACTIONNEMENT MAGNETOPHORETIQUE.....	- 223 -
II-3.1 Modèle mathématique d'un actionnement magnétophorétique.....	- 224 -
II-3.2 Résultat pour un actionnement magnétophorétique.....	- 225 -
II-3.3 Echauffement.....	- 226 -
II-4 CONCLUSIONS PARTIELLES.....	- 227 -
<b>CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>- 227 -</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>- 229 -</b>
<b>CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>- 233 -</b>
<b>I. CONCLUSIONS.....</b>	<b>- 233 -</b>
<b>II. PERSPECTIVES.....</b>	<b>- 236 -</b>



## **Introduction générale**

Tout homme sur terre est soumis à son propre poids. S'en soustraire est un vieux rêve qui alimentait au temps jadis comtes et légendes et qui aujourd'hui inspire aussi bien les romanciers que les scientifiques.

Si la gravité ne peut être évitée, léviter constitue une alternative quelque peu déconcertante mais pour le moins fascinante. La lévitation insuffle à la science une part de rêve. Elle requiert non seulement une analyse rigoureuse et scientifique mais aussi une part d'imagination pour oser songer à des configurations et des applications inédites.

Le diamagnétisme, propriété magnétique présente dans tous les matériaux, résulte de la création d'un moment magnétique s'opposant au champ magnétique exciteur. Cette propriété de la matière, généralement négligeable, peut laisser entrevoir sous certaines conditions des phénomènes aussi surprenants que la lévitation. Les corps diamagnétiques sont alors repoussés hors des zones de champs magnétiques élevés de manière stable, statique et passive dans certains cas.

La lévitation diamagnétique est un phénomène qui est resté relativement peu étudié. En effet, le diamagnétisme est si faible qu'il a nécessité la plupart du temps l'emploi de champs magnétiques intenses pour parvenir à compenser le poids de l'objet en lévitation. Démontrée par Christian Jeandey au début des années 2000, une alternative à cette méthode, développée dans cette thèse, est la réduction d'échelle des aimants utilisés pour générer la lévitation.

Convaincus de l'intérêt du magnétisme à petite échelle, les activités au Laboratoire de Génie Electrique de Grenoble (G2Elab) dans le domaine des microsystemes ont commencé au début des années 1990. Depuis lors, l'intérêt et l'efficacité d'interactions aimants/aimants ont été démontrés, à travers des applications de microactionneurs bistables magnétiques et des interactions aimants/courant avec le développement de micromoteurs et de microgénérateurs.

Profitant des dernières avancées technologiques de l'Institut Néel en matière de fabrication de couches magnétiques épaisses, l'équipe s'intéresse désormais à la lévitation diamagnétique qui ouvre la voie à une troisième problématique : aimants/matériaux induits. Ce sujet a donné lieu à deux thèses soutenues par Hichem Chetouani en novembre 2007 et par Christian Pigot en novembre 2008.

La première thèse, dont je poursuis l'activité, a démontré la possibilité de mettre en lévitation des microgouttes d'eau et des cellules sur des micro-aimants. Des applications à la microfluidique et à la biologie étaient d'emblée visées. L'orientation des travaux a favorisé une collaboration entre le laboratoire Biopuces du Commissariat à l'Energie Atomique (CEA) et l'équipe Microsystemes du G2Elab qui a donné naissance à ma thèse.

Résolument tournée vers les microsystemes, cette thèse se révèle être au carrefour de l'électromagnétisme, de la microfluidique et de la biologie cellulaire tant par les calculs et les modélisations que par l'aspect expérimental qui ont été menés de front durant ces années de thèse. Devant ces aspects pluridisciplinaires, en plus de la collaboration avec le laboratoire Biopuces, plusieurs autres laboratoires ont été associés au projet. On compte à ce titre :



- ⇒ Le Centre InterUniversitaire de Micro-Electronique (CIME) qui nous a autorisé l'accès aux salles blanches pour les étapes de microfabrication et la « plateforme microsystèmes » pour les expériences.
- ⇒ L'Institut Néel qui a réalisé les dépôts et les caractérisations des micro-aimants.
- ⇒ Le Département microTechnologies pour la Biologie et la Santé (DTBS) du Laboratoire d'Electronique et de Technologies de l'Information (LETI) qui a mis à disposition l'utilisation des licences COMSOL Multiphysics pour des simulations numériques.
- ⇒ Le Département Conception et Intégration Systèmes (DCIS) du LETI au sein duquel ont été mis au point les premiers systèmes magnétiques millimétriques pour la lévitation de gouttes.
- ⇒ Le Laboratoire des Technologies de la Micro-électronique (LTM) avec qui s'est nouée une collaboration pour la fabrication de nouveaux microsystèmes hybrides.
- ⇒ Le laboratoire Ampère à Lyon qui développe des applications à la manipulation de liposomes et de cellules par attraction magnétique avec les micro-aimants développés à l'Institut Néel.

L'objectif de ce travail de thèse est d'étudier la lévitation diamagnétique de gouttes dans l'air et le piégeage de cellules sur des microaimants dans un milieu paramagnétique. Ce domaine étant très récent, certains phénomènes originaux ont été observés et caractérisés. Certains d'entre eux ont donné lieu à des applications qui seront réalisées et commentées tout au long des chapitres.

Ce manuscrit se divise en six chapitres :

Le premier chapitre discute de l'intérêt de la lévitation diamagnétique pour la microfluidique digitale et la manipulation de cellules. Un aperçu de l'état de l'art en microfluidique digitale est présenté dans une première partie. Les phénomènes de contamination auxquels est confronté cette nouvelle discipline seront notamment détaillés. Dans une deuxième partie, plusieurs méthodes de micromanipulation de cellules, en particulier les méthodes magnétiques, sont décrites. La fin du chapitre présente un bref historique de la recherche en matière de lévitation diamagnétique.

Le deuxième chapitre est consacré à une description de la théorie des forces magnétophorétiques. D'une manière générale, il permet de situer les enjeux et les limites de la lévitation diamagnétique exploitée dans les chapitres suivants. Pour obtenir la lévitation diamagnétique, les forces magnétiques doivent compenser le poids de la particule diamagnétique de manière stable. La loi de réduction d'échelle de la force magnétophorétique est donc confrontée au poids de la particule mais aussi à d'autres forces telles que la force capillaire, celle de Stokes ou encore la force diélectrophorétique. En dernier lieu, nous présenterons la notion de stabilité qui introduira aux problématiques de génération de gouttes en lévitation abordée au chapitre 4 et de tri cellulaire étudié au chapitre 5.

Le troisième chapitre est dédié à la création de microaimants. Celle-ci est scindée en deux parties. La plaquette en silicium est premièrement gravée sur plusieurs dizaines de micromètres de profondeur. La couche d'aimants est ensuite déposée suivant deux méthodes qui sont discutées. La fabrication d'un système magnétique millimétrique plus robuste réalisée au LETI est en dernier lieu rapportée.

Les chapitres quatre et cinq exposent les résultats expérimentaux respectivement obtenus en matière de lévitation de gouttes et de cellules, tandis que le chapitre 6 décrit et discute les simulations concernant un futur dispositif hybride couplant la lévitation diamagnétique à l'actionnement diélectrophorétique.

Le quatrième chapitre explique plus spécifiquement la génération de gouttes et leur mise en lévitation dans l'air. Une première partie est consacrée à la problématique de la production des gouttes. Pour obtenir une lévitation de gouttes sur des micro-aimants, les gouttes doivent être générées de manière reproductible avec une vitesse initiale la plus faible possible et un diamètre relativement contrôlé. La deuxième partie est consacrée à mise en lévitation de gouttes d'eau sur un aimant cylindrique. Le cas d'une goutte est d'abord traité, ce qui nous permet de discuter d'une potentielle application à la microgravité. La répulsion de plusieurs gouttes en lévitation est ensuite discutée, quantifiée et analysée.

Le cinquième chapitre aborde le piégeage diamagnétique de cellules dans un environnement paramagnétique. Dans une première partie, le principe du piégeage diamagnétique de cellules Jurkat est montré. Dans une deuxième partie, l'effet du milieu paramagnétique sur la cellule est abordé. L'internalisation d'agents paramagnétiques et leur influence sur la toxicité cellulaire sont étudiées. Le chapitre se clôture en explorant diverses techniques de séparation de cellules exploitant les caractéristiques du piégeage diamagnétique.

Les chapitres 2 à 5 font état de l'utilisation de la lévitation diamagnétique seule. Le chapitre 6 ouvre les perspectives de travail sur l'actionnement par diélectrophorèse de corps en lévitation diamagnétique. Dans une première partie, les principes fondateurs de la diélectrophorèse sont étudiés pour le cas général d'un diélectrique réel dans un électrolyte. Dans une deuxième partie, l'actionnement par diélectrophorèse d'une goutte d'eau salée en lévitation dans l'air est modélisé.

Une conclusion résumera les divers résultats de ce travail et dressera les perspectives des futurs travaux de recherche.



# Chapitre 1 : Etat de l'art en microfluidique digitale et en micromanipulation de cellules

<b>CHAPITRE 1 : ETAT DE L'ART EN MICROFLUIDIQUE DIGITALE ET EN MICROMANIPULATION DE CELLULES .....</b>	<b>- 5 -</b>
<b>I. INTRODUCTION : GENERALITES SUR LES LABORATOIRES-SUR-PUCE.....</b>	<b>- 6 -</b>
I-1 LA MICROFLUIDIQUE, UNE JEUNE SCIENCE A L'AVENIR PROMETTEUR .....	- 6 -
I-2 LES CONSEQUENCES DE LA MINIATURISATION .....	- 6 -
I-3 OBJECTIFS DE LA THESE .....	- 8 -
<b>II. MICROFLUIDIQUE DIGITALE.....</b>	<b>- 9 -</b>
II-1 MICROFLUIDIQUE DIGITALE, METHODES, APPLICATIONS ET PERSPECTIVES .....	- 9 -
II-1.1 Méthodes de génération de gouttes.....	- 9 -
II-1.2 Applications actuelles et futures .....	- 13 -
II-1.3 Le maintien de l'intégrité de l'échantillon, un problème inhérent à la microfluidique .....	- 15 -
<b>III. MICROMANIPULATION DE CELLULES.....</b>	<b>- 17 -</b>
III-1 NOTIONS ET ORDRES DE GRANDEURS .....	- 17 -
III-2 MICROPOSITIONNEMENT OU MATRIÇAGE DE CELLULES.....	- 19 -
III-2.1 Quelques exemples d'application du matriçage cellulaire .....	- 19 -
III-2.2 Confinement de cellule adhérente par contact.....	- 19 -
III-2.3 Piégeage de cellules circulantes .....	- 22 -
III-3 TRI CELLULAIRE .....	- 26 -
III-3.1 Tri cellulaire : enjeux et applications.....	- 27 -
III-3.2 La cytométrie en flux.....	- 27 -
III-3.3 Tri de billes et de cellules sur puce.....	- 28 -
III-4 LA LEVITATION DIAMAGNETIQUE : UN BREF RAPPEL HISTORIQUE .....	- 33 -
<b>CONCLUSION : INTERET DE LA LEVITATION DIAMAGNETIQUE .....</b>	<b>- 33 -</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>- 35 -</b>

## I. Introduction : généralités sur les laboratoires-sur-puce

Depuis bien des années, l'homme n'a de cesse de s'émerveiller devant les secrets de la nature à petite échelle. Que dire lorsqu'on observe les gouttes de rosée se déposer au petit matin sur les feuilles des arbres et des plantes sans les mouiller ? Que penser lorsque comme Poiseuille on se met à réfléchir sur l'écoulement du sang ou encore sur la montée de la sève dans les arbres ? Tous ces phénomènes parfaitement naturels ont un point commun, ils relèvent tous du comportement des fluides à petite échelle, sous forme de gouttes ou en flux favorisés par des surfaces nanostructurées.

Depuis un peu plus d'une vingtaine d'années, l'étude de ces phénomènes a donné naissance à la microfluidique. On pourrait aujourd'hui la caractériser comme Patrick Tabeling, en disant qu'elle étudie « *les écoulements de fluides simples ou complexes, mono ou multiphasiques, dans des microsystèmes artificiels, c'est-à-dire fabriqués à l'aide des nouvelles technologies* » [1]. Aujourd'hui, cette science en plein essor et s'est ramifiée en plusieurs branches touchant aussi bien la mécanique des fluides que la biologie ou la chimie.

### I-1 La microfluidique, une jeune science à l'avenir prometteur

La microfluidique appartient de manière plus large au domaine des microsystèmes, dénommés *MEMS en anglais (Micro Electro Mechanical Systems)*. On remarquera au passage que la terminologie européenne « microsystèmes » est plus générale et donc plus appropriée. L'acronyme MEMS, quand à lui, date et n'est étendu à la microfluidique que de manière parfois impropre. Comme le suggérait Richard Feynman dans son célèbre discours en 1959 : « *There's Plenty of Room at the Bottom* » [2], la miniaturisation devrait permettre l'étude de phénomènes complexes et difficiles d'accès, desquels devraient découler bon nombre d'applications que couvrent aujourd'hui les micro et nanotechnologies. S'appuyant sur des développements de technologies issues de la microélectronique, les MEMS ont su se diversifier et surtout, pour certains d'entre eux, se démocratiser en s'ouvrant au grand public. Ainsi apparaît, dans les années 1990, les premiers accéléromètres et gyroscopes dans les voitures. On peut cependant considérer, et c'est le plus gros marché actuel, que les premiers microsystèmes commercialisés sont microfluidiques avec dès les années 1970 les premières têtes d'imprimantes intégrées à jet d'encre développées par IBM [3].

Si le premier chromatographe apparaît en 1979 [4], il faudra attendre le début des années 1990 pour que les potentielles applications à la biologie et à la chimie se dessinent avec la notion de laboratoire sur puce (lab-on-a-chip). De ce concept découle *la promesse* de pouvoir intégrer un jour différentes opérations tant biologiques que chimiques sur une même puce micro- et nanostructurée [5]. Pour obtenir de tels systèmes, il a fallu adapter les procédés de lithographie pour produire des microcanaux à la surface d'un substrat solide. Quelques découvertes ont largement facilité le développement de telles puces, comme l'utilisation du PDMS (polydiméthylsiloxane) pour fabriquer des canaux microfluidiques en 1998 [6]. Deux années plus tard des vannes intégrées spécialement dédiées pour les canaux en PDMS sont développées par Unger *et al.* à Caltech [7].

### I-2 Les conséquences de la miniaturisation

Si les laboratoires-sur-puce ont bénéficié durant ces dernières années d'un tel développement, c'est que ce concept, bien que très « jeune », offre de nombreuses potentialités [8]. Deux

grands avantages permettent en partie d'expliquer l'engouement de la communauté scientifique pour ces microdispositifs.

- ⇒ Ils permettent d'une part de manipuler de très faibles quantités de produits utilisés à des concentrations équivalentes voire supérieures à celles utilisées par exemple dans l'analyse biologique d'un échantillon sanguin transvasé d'un tube à un autre à l'aide d'un pipettman. La rapidité des réactions miniaturisées et la sensibilité de détection des composants s'en trouvent accrues, alors que les coûts inhérents aux réactifs biologiques diminuent. C'est pourquoi les premières applications de la microfluidique ont d'abord porté sur la miniaturisation de ce qui se faisait usuellement en laboratoire, telle que la chromatographie en phase liquide [5] ou l'électrophorèse [9].
- ⇒ La miniaturisation des instruments d'analyse chimique et biologique augmente d'autre part les 'surfaces des interfaces' par rapport au 'volume des réacteurs' ce qui augmente la rapidité des échauffements et les refroidissements, accélérant ainsi les étapes des protocoles biologiques telles que la PCR (Polymerase Chain Reaction)<sup>1</sup> qui apparaît en 1996 avec les travaux de Woolley *et al.* [10].

Cependant, diminuer la taille des systèmes jusqu'aux dimensions millimétriques, micrométriques, voire nanométriques, entraîne aussi des défis tant scientifiques que technologiques. On peut en citer au moins deux, sans toutefois être exhaustif :

- ⇒ Aux échelles sub-millimétriques, les forces de viscosité prédominent largement sur les forces de volume qui sont négligeables. Les écoulements sont donc laminaires, ce qui signifie qu'il n'y a pas de phénomènes de convection. Les fluides peuvent ainsi circuler en contact sans se mélanger ce qui est totalement novateur et porteur d'applications nouvelles. Par contre le mélange de deux fluides est difficile à obtenir et implique des développements spécifiques [11-13].
- ⇒ Diminuer la quantité de réactifs ne va pas non plus sans difficultés. Avec de telles quantités, l'adsorption, par exemple, de quelques molécules sur les parois d'un microcanal peut contaminer les échantillons suivants, affectant grandement la fiabilité des résultats [14]. Nous reviendrons sur les problèmes de contamination plus en détail dans la partie II-1.3.

Malgré ces difficultés, les « preuves de concept » se sont multipliées dans une large gamme d'applications. On peut entre autre citer la spectrométrie de masse [15], le criblage destiné au développement de nouveaux médicaments [16], l'observation et la manipulation de cellules uniques [17], voire de molécules uniques [18]... Cependant, selon G.M. Whitesides, pour pouvoir passer dans le domaine industriel, il faudrait développer plus longuement ces diverses applications en s'attachant à résoudre les différents problèmes [8].

A ce jour, plusieurs dispositifs ont été commercialisés comme une puce pour la séparation de l'ADN par électrophorèse développée par Caliper-Agilent (figure 1.1) [19], ou encore une puce dédiée à la cristallisation de protéines développée par TOPAZ [20].

---

<sup>1</sup> La PCR consiste à reproduire une séquence d'ADN de manière exponentielle au moyen d'une enzyme, l'ADN polymérase. Cette technique permet une multiplication exponentielle de brins d'ADN. Elle est très utilisée en biologie moléculaire et notamment pour le séquençage d'ADN.

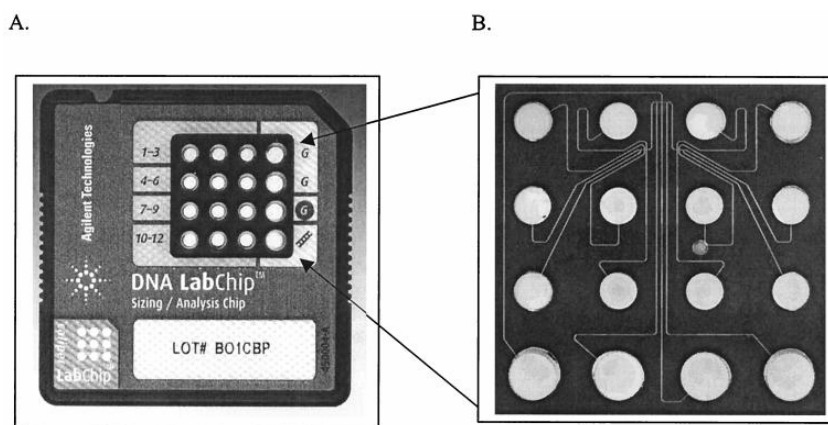


figure 1.1 : Puce destinée à la séparation des brins d'ADN par électrophorèse capillaire. Cette puce remplace l'utilisation du gel d'agarose. A) Vue du dessus. B) Zoom sur les microcanaux à électrophorèse capillaire [19].

### I-3 Objectifs de la thèse

C'est dans ce contexte de la microfluidique que s'inscrit cette thèse. Nous avons en effet exploré une nouvelle méthode de manipulation de gouttelettes, de microparticules et de cellules, basée sur la lévitation ou le confinement diamagnétique. Trois voies ont été étudiées:

- ⇒ La première concerne la microfluidique en goutte aussi appelée microfluidique digitale. « Digitale » est le terme retenu pour caractériser le traitement par gouttes successives de liquides, séparées les unes des autres comme le sont les digits. Nous avons étudié la possibilité de mettre en lévitation des microgouttes d'eau sur des aimants dans le but de les manipuler et de les étudier sans aucun contact afin d'annuler le risque de contamination que nous avons mentionné plus tôt. (chapitres 2, 3 et 4).
- ⇒ La seconde étudie le confinement ou piégeage diamagnétique sans contact de cellules et de billes. Le but est de les positionner, de les concentrer, et de les trier (chapitre 5).
- ⇒ La troisième voie porte sur une méthode originale pour déplacer des microgouttes dans l'air en couplant la lévitation diamagnétique et la diélectrophorèse. La physique, les modèles retenus et les simulations correspondantes sont présentés au chapitre 6.

La manipulation sans contact de gouttes et de cellules pourrait s'avérer utile pour de futurs laboratoires-sur-puce. Afin de pouvoir établir des comparaisons et d'exposer les difficultés techniques inhérentes à ces activités, nous rappellerons brièvement dans la suite de ce chapitre les différentes méthodes expérimentales utilisées actuellement en matière de microfluidique en gouttes et de manipulation de cellules. Nous montrerons dans un deuxième temps l'intérêt d'une manipulation sans contact de cellules en proposant un bref état de l'art des réalisations récentes.

## II. Microfluidique digitale

La microfluidique digitale représente une des applications potentielles de la lévitation diamagnétique, aussi est-il important d'étudier les différentes techniques de génération et de manipulation de gouttes employées en microfluidique. Dans cette partie, nous allons rendre compte de quelques techniques de microfluidique digitale. Nous terminerons en faisant une brève revue sur les problèmes de contamination liés à la manipulation de gouttes.

### **II-1 Microfluidique digitale, méthodes, applications et perspectives**

La microfluidique en flux concerne la circulation continue de fluides, généralement de liquides, à l'intérieur de microcanaux. La microfluidique digitale représente une alternative possible à la microfluidique en flux : elle permet de manipuler des gouttes une à une et de les utiliser comme des microréacteurs dans lesquels sont opérées diverses réactions biochimiques. L'utilisation de tels microréacteurs, parfois manipulables individuellement, présenterait deux avantages :

- ⇒ De par la taille et la multiplicité possible induite par les microgouttes, les réactions chimiques pourraient être effectuées en parallèle au sein d'un même microsystème, permettant ainsi de multiplier les essais avec des paramètres différents. Le résultat espéré est un taux de réussite accru des expériences réalisées et des informations plus complètes sur les constituants des liquides manipulés [21].
- ⇒ Au sein des chambres microfluidiques, le mélange est essentiellement diffusif [22]. Les miniaturiser sous la forme de réacteurs en goutte permet d'obtenir des milieux homogènes plus rapidement [21]. En effet, au cours de la diffusion, une population de molécules soumises au mouvement brownien se disperse selon des trajectoires aléatoires. Si la taille du réacteur diminue, le temps nécessaire pour que statistiquement l'ensemble des molécules ait occupé tout l'espace diminue. Le mélange est donc plus rapide.

#### **II-1.1 Méthodes de génération de gouttes**

De manière générale, les gouttes sont générées dans l'air ou dans un solvant. Elles sont alors disposées sur un substrat diélectrique ou dans des microcanaux selon les cas. Les techniques pour générer des gouttes sont nombreuses. On en distinguera six. Les deux premières concernent la génération de gouttelettes en flux et dépendent de la géométrie des canaux utilisés. Deux autres techniques sont basées sur l'électrocinétique complexe (phénomène abordé au chapitre 6 de ce manuscrit). Enfin, les deux dernières concernent l'éjection de gouttes par un microdispenseur ou par une tête d'imprimante.

##### **II-1.1.1 Génération de gouttes en flux**

**La jonction en T :** Dans cette configuration, le canal contenant la solution que l'on souhaite discrétiser en gouttes arrive perpendiculairement à la solution de phase continue [23-26]. A l'interface des deux fluides se forme une contrainte de cisaillement qui entraîne la rupture de la première phase (figure 1.2) [21]. La gouttelette est finalement emportée par la seconde phase.



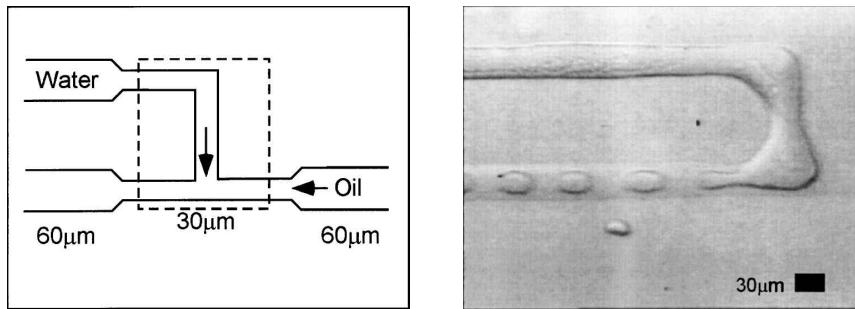


figure 1.2 : Schéma et photo d'une jonction en T : cas de gouttes d'eau formées dans l'huile [26].

Les dispositifs se sont complexifiés en juxtaposant deux jonctions en T pour réaliser des doubles émulsions [27]. On distingue alors le canal intermédiaire (simple émulsion) du canal de sortie (double émulsion) (figure 1.3). Ces « gouttes dans des gouttes » peuvent donner lieu à des émulsions eau/huile/eau ou l'inverse, suivant la tension de surface du canal intermédiaire et celle du canal de sortie.

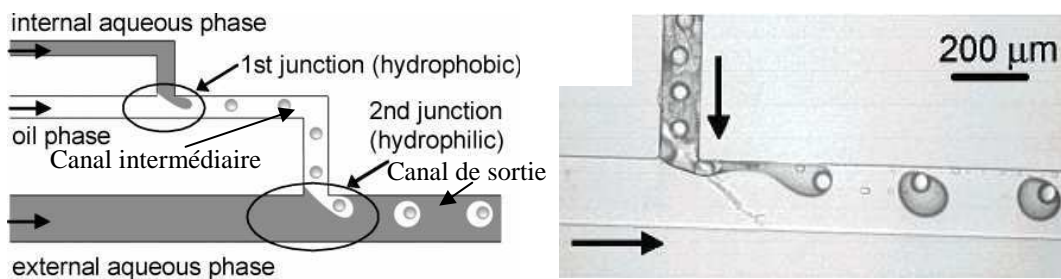


figure 1.3 : Double émulsion eau/huile/eau. Les parois du canal intermédiaire sont hydrophobes pour permettre le mouillage de l'huile, tandis que celle du canal de sortie sont hydrophiles pour permettre le mouillage de l'eau [27].

**La focalisation du flux (flow focusing) :** Elle consiste à faire passer les deux phases en même temps à l'intérieur d'un orifice (figure 1.4) [28,29]. Les contraintes sont donc symétriques et permettent une génération stable et contrôlée de gouttes. Ce dernier procédé a la particularité de produire des gouttes dont le diamètre est fonction du débit imposé

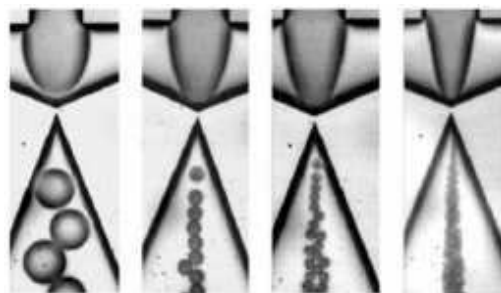


figure 1.4 : Formation de gouttes d'eau dans de l'huile de silicone par flow-focusing. De gauche à droite : plus le débit est élevé, plus les gouttes sont petites [29].

La jonction en T et la focalisation en flux génèrent des gouttes dans des liquides. Les paramètres cruciaux sont la mouillabilité des parois du canal, la viscosité et le débit des deux fluides, ainsi que la taille des orifices.

## II-1.1.2 Génération de gouttes par électrocinétique complexe

Parmi les techniques de formation de gouttes par électrocinétique complexe, la plus répandue est l'électromouillage (ElectroWetting On Dielectric, EWOD) [30]. Une autre technique basée sur la diélectrophorèse (DEP) a vu le jour sous l'impulsion des travaux de Jones [36].

**L'électromouillage** : L'énergie interfaciale d'une goutte avec une surface varie lorsque la goutte est soumise à un champ électrique. Ce dernier peut donc être utilisé pour modifier localement le mouillage de la goutte et la mettre ainsi en mouvement (figure 1.5) [30]. Dans les systèmes à deux plans, les gouttes se situent entre deux surfaces diélectriques hydrophobes, elles-mêmes déposées sur des électrodes (figure 1.5.A). Des systèmes à un plan ont également été conçus sans couche diélectrique par-dessus (figure 1.5.B). Par un jeu d'actionnement des électrodes, la goutte est déplacée entre les surfaces des deux surfaces diélectriques. Le volume des gouttes est relativement élevé, de l'ordre de quelques microlitres, ce qui représente un diamètre légèrement supérieur au millimètre [31]. Les gouttes peuvent être générées dans l'air comme dans l'huile [32]. Aujourd'hui, l'actionnement de gouttes par électromouillage pour un laboratoire sur puce dédié à la PCR est en phase de pré-industrialisation au CEA LETI de Grenoble. Cela permettra par exemple de faire des identifications rapides de virus dans des échantillons alimentaires.

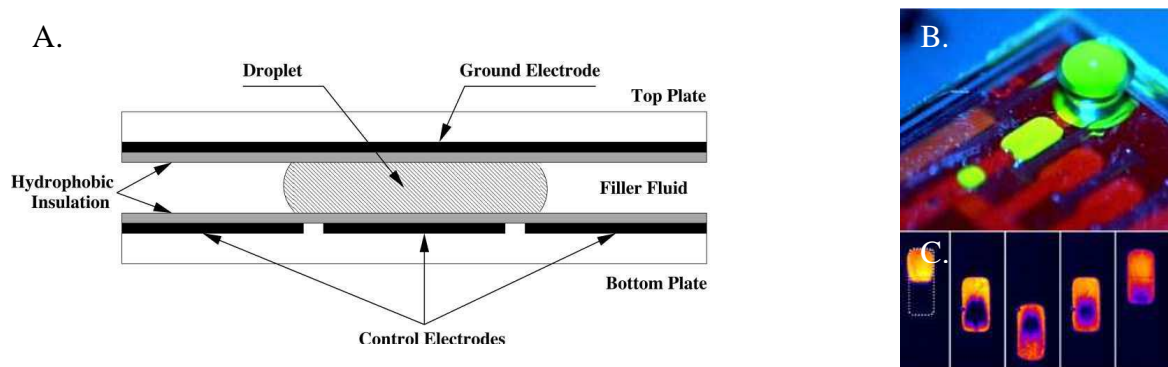


figure 1.5 : A. Configuration pour un déplacement par électromouillage [30]. B. Formation d'une goutte à partir d'une électrode « réservoir ». [31]. C. Mélange d'une goutte par mouvements d'aller-retour de la goutte entre deux électrodes [31]

**La diélectrophorèse** : Elle correspond à l'application d'une force sur un milieu diélectrique (liquide ou solide) au moyen d'un champ électrique non uniforme [33-35]. Le milieu le plus diélectrique est attiré par les zones de forts champs électriques (figure 1.6). Ce phénomène est actuellement utilisé pour extraire des petites gouttes d'un réservoir et ensuite les convoyer dans l'air [34] ou dans un milieu liquide [36]. La goutte n'est pas forcément en contact avec une surface, le procédé peut être aussi utilisé en canaux [36].

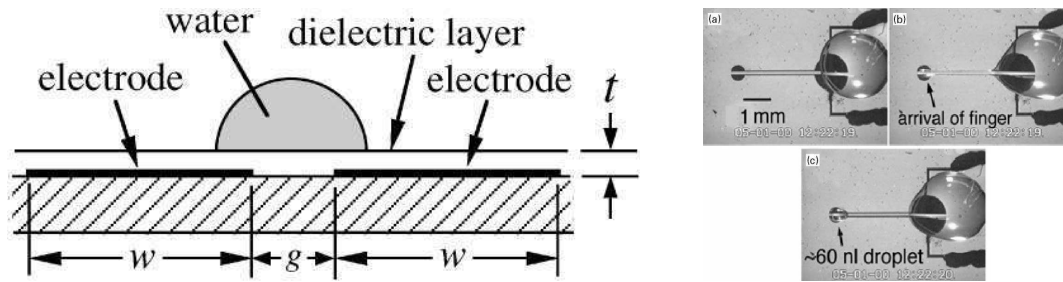


figure 1.6 : A. Configuration pour un déplacement par diélectrophorèse. B. Génération rapide d'une goutte par diélectrophorèse [36].

En règle générale, l'électromouillage et la diélectrophorèse permettent de générer des gouttes dans l'air comme dans un solvant immiscible. Cependant, les gouttes sont toutes posées sur un substrat ou entre deux lamelles. La présence de forces capillaires (définies au chapitre 2 Section IV-3.1) requiert d'employer des champs électriques importants qui peuvent entraîner des échauffements significatifs par effet Joule. Des problèmes d'adsorption ou de contamination des échantillons dans les gouttes sont également présents.

### II-1.1.3 Génération de gouttes au moyen de microdispenseurs et de têtes d'imprimantes

Les microdispenseurs et les têtes d'imprimantes à jet d'encre ne sont habituellement pas classés comme techniques de génération de goutte pour la microfluidique digitale classique. Ils n'en demeurent pas moins les premiers microsystèmes à générer des gouttes. Ils représentent par ailleurs la technologie pour laquelle nous avons opté en matière de génération de gouttes (cf. chapitre 4). En matière de buse ou de tête d'imprimante à jet d'encre, il existe deux types de technologies : les techniques de jet de gouttes en continu (Continuous InkJet, ICJ), et les techniques de génération de gouttes à la demande (Drop On Demand).

#### II.1.1.3.a Génération continue de gouttes (CIJ)

Le liquide est poussé à travers l'orifice pour former un jet continu. Les gouttes sont ensuite créées en imposant une perturbation périodique. Le phénomène d'instabilité, dit de Rayleigh-Taylor permet d'expliquer la séparation du flux en gouttes. De manière générale, tout jet de liquide est voué à se séparer en goutte au bout d'une distance plus ou moins grande. Ici la perturbation permet de diminuer la distance nécessaire d'obtention des gouttes. Les gouttes générées sont ensuite chargées, si bien que leur trajectoire individuelle peut être contrôlée en imposant ou non un champ électrique (figure 1.7) [37]. Ainsi, certaines gouttes sont utilisées pour l'impression tandis que les autres sont recyclées.

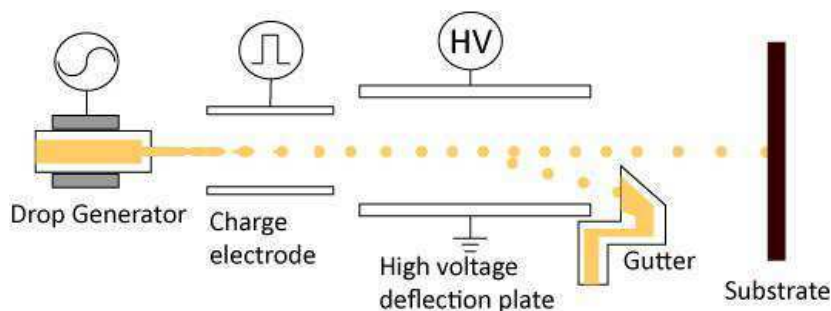


figure 1.7 : Schéma de principe d'une génération de gouttes en jet continu[37].

### II.1.1.3.b Génération de gouttes à la demande

Plusieurs techniques existent au sujet des générateurs de gouttes à la demande. Le principe physique reste toutefois sensiblement le même. Il consiste à appliquer une surpression rapide au fluide de manière à ce qu'une goutte soit éjectée en dehors de l'orifice. Les procédés divergent par la méthode d'application de la surpression. Les deux méthodes les plus répandues à l'heure actuelle sont la buse thermique et la buse piézoélectrique.

**Tête d'imprimante thermique :** Elle est composée d'une chambre et d'un orifice. Sur la chambre est déposé un conducteur qui sous l'effet d'une impulsion en courant de quelques microsecondes chauffe localement le liquide, le portant à ébullition. Pour le cas de l'eau, la température avoisine 300°C. Une bulle de vapeur apparaît puis disparaît subitement, dans un temps inférieur à 10  $\mu$ s, créant une surpression puis une dépression qui permet par la même occasion d'éjecter une goutte, comme le montre la figure 1.8 [37].

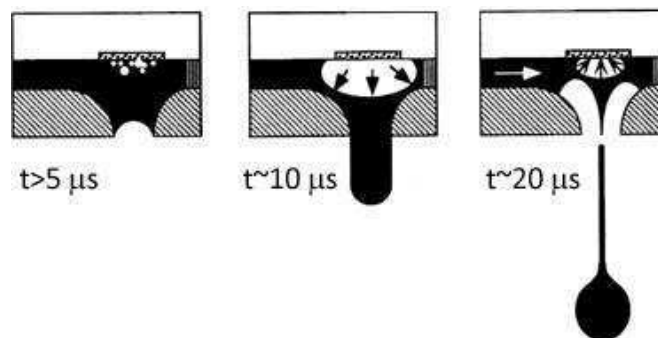


figure 1.8 : Schéma de principe d'une tête d'imprimante thermique.[37].

**Tête d'éjection piézoélectrique :** Elle est composée d'un capillaire fluide passant à proximité d'une céramique piézoélectrique qui se contracte subitement, créant ainsi une surpression. Le jet est rompu, c'est-à-dire que la goutte est formée, sous l'action d'une polarisation inverse, créant une dépression. Plus d'informations sur les buses piézoélectriques employées au cours de ce travail, seront données au chapitre 4.

Nous avons vu diverses techniques de génération de gouttes. Certaines permettent la génération de gouttes dans l'huile, d'autres sont plus adaptées à la génération de gouttes dans l'air comme pour les buses. Certaines enfin, fonctionnent dans les deux cas, comme les méthodes d'électrocinétique complexe.

## II-1.2 Applications actuelles et futures

Selon Teh *et al.* qui ont répertorié les secteurs applicatifs de la microfluidique, la production de gouttelettes trouve des applications dans *au moins* 5 grands domaines : la chimie, la médecine, la pharmacologie, le diagnostic et la biologie fondamentale. Décrivons très brièvement ces applications :

**Chimie - Réactions chimiques en gouttes :** L'utilisation de gouttes comme microréacteurs permet d'utiliser moins de réactifs pour de fortes concentrations et des cinétiques rapides.

Ceci permet non seulement de diminuer le coût des expériences, mais aussi de réduire l'exposition à des produits chimiques qui peuvent parfois s'avérer nocifs [21].

**Médecine - L'encapsulation de médicaments :** Jusqu'à présent des colloïdes ont été développés pour contrôler la libération de médicaments dans le corps. Ces colloïdes sont le plus souvent polydispersés, faute de pouvoir en contrôler parfaitement la production. C'est pourquoi Abraham *et al.* proposent l'encapsulation d'enzymes, de médicaments et de particules fluorescentes dans des gouttes monodispersées à des fins thérapeutiques [38]. L'encapsulation peut être réalisée avec des polymères choisis en fonction du temps de dissolution requis. On pourrait envisager alors l'injection de telles gouttes dans le corps humain et éventuellement leur contrôle à distance pour traiter un organisme de manière ciblée.

**Pharmacologie - Découverte de nouveaux médicaments :** La multiplication des gouttes permet un criblage plus facile et à moindre coût [39]. La stratégie est de faire varier les composés et les conditions de synthèse des molécules entre les différentes gouttes, puis de tester l'efficacité des drogues obtenues afin d'en retirer quelques candidats pour des futurs médicaments. En particulier, le criblage cellulaire consiste à étudier la réaction de cellules en présence de produits chimiques potentiellement thérapeutiques. Pour l'instant, dans l'industrie pharmaceutique ces tests cellulaires sont réalisés en manipulant automatiquement de gros volumes supérieurs à 100 $\mu$ l, ce qui nécessite d'avoir non seulement des quantités élevées de produits chimiques mais aussi de cellules. Pour qu'une cellule prolifère, il faut qu'elle soit environ à la concentration d'une cellule par nanolitre. Travailler dans des gouttes de quelques nanolitres limite donc considérablement le nombre de cellules utilisées dans chaque test cellulaire [21]. Il est de fait très intéressant de réduire la taille de ces manipulations afin d'une part de réduire les coûts mais aussi de décomposer l'analyse à l'échelle de chaque cellule pour obtenir plus d'information sur les tests.

**Le diagnostic :** Comme nous l'avons dit au début du chapitre, une des applications majeures de la microfluidique et notamment de la microfluidique en goutte est le diagnostic avec la conception de laboratoires sur puce. Ces laboratoires miniaturisés et intégrés ont pour but d'analyser différents fluides contenant des cellules (du sang, de la lymphe, des tests cellulaires, ou des extraits tissulaires) [40], des protéines ou encore des brins d'ADN [41].

**Synthèse de biomolécules :** Les biologistes rêvent de recomposer une cellule artificielle [42] pour mieux comprendre les mécanismes et les cinétiques qui sont à la base du fonctionnement cellulaire [21]. Si on peut à l'heure actuelle difficilement envisager de créer *ex nihilo* une cellule, on peut toutefois lui faire exprimer des gènes à partir d'une cellule de manière ciblée ou encore dupliquer des brins d'ADN par PCR dans le but par exemple d'étudier son génome [43].

En résumé, la microfluidique en goutte dans l'huile permet de réduire considérablement les quantités de produits utilisés, ce qui lui offre un large panel d'applications en chimie et dans le biomédical et de limiter l'évaporation du microréacteur. Toutefois, cette miniaturisation ne va pas sans difficultés. On peut citer deux limites communes à toutes les applications qui nous poussent aujourd'hui à développer la micromanipulation de gouttes dans l'air :

- ⇒ Quand cela est nécessaire, récupérer le contenu des gouttes sans le contaminer par la phase fluide (généralement de l'huile) peut s'avérer difficile.
- ⇒ L'augmentation des effets superficiels met les protéines ou les réactifs en contact avec les surfaces, généralement hydrophobes, des canaux ou des substrats planaires. Il peut

en résulter une adsorption ou une dénaturation des molécules. Ce point est crucial pour l'ensemble des applications, aussi nous allons l'analyser un peu plus en profondeur.

### **II-1.3 Le maintien de l'intégrité de l'échantillon, un problème inhérent à la microfluidique**

Depuis quelques années, la question du maintien de l'intégrité de l'échantillon a fait l'objet d'un nombre croissant d'études. En 2008 une brève parue dans Science relatait l'étude de molécules contaminantes se désorbant des parois de produits plastiques (cônes et pipettes) vers les solvants avec lesquels ils étaient rincés [44]. Cette étude montrait que les phénomènes liés à la contamination sont loin d'être négligeables quelles que soient les précautions prises. Concernant l'intégrité d'un échantillon, les risques sont de trois ordres :

- ⇒ La Physisorption ou la chimisorption de composés de l'échantillon sur des parois du support. La physisorption désigne l'adsorption d'un composé par l'établissement de liens non covalents faibles (liaisons de van der Waals) avec le support, tandis que la chimisorption se réfère à la fixation covalente ou ionique du composé sur le support.
- ⇒ La Dénaturation de l'échantillon au contact d'une paroi (chimie de surface). La dégradation éventuelle de protéines ou de molécules chimiques représente un réel enjeu pour les industries pharmaceutiques [45]. On note qu'il est aussi possible de faire exploser les cellules par frottement sur les parois.
- ⇒ La Contamination de l'échantillon avec des composés extérieurs pouvant interagir avec ceux de l'échantillon. Les contaminants peuvent provenir de 3 sources différentes:
  - Ils sont soit relargués par le matériau du support [44,46],
  - soit ce sont des molécules précédemment adsorbées sur la paroi puis relarguées dans l'échantillon (par exemple, contamination croisée entre échantillons),
  - soit ce sont des composés de l'atmosphère qui pénètrent dans le liquide et modifient l'échantillon [47].

Nous relaterons ici des études effectuées sur différents types de matériaux utilisés classiquement en microfluidique. Nous verrons d'abord le cas de la microfluidique en flux où nous montrerons certains travaux portant sur l'adsorption de protéines sur le PDMS. Puis nous verrons que les problèmes d'adsorption aux interfaces sont similaires en microfluidique digitale.

#### **II-1.3.1 Effets du PDMS sur les échantillons**

Le PDMS est très utilisé pour la fabrication de biopuces. Comme l'ont montré McDonald *et al.* [48], ce polymère présente l'énorme avantage d'être transparent, perméable au gaz, élastique et facile à préparer et à utiliser, à tel point qu'il est possible de fabriquer des puces en l'espace de 24 h [6]. L'utilisation accrue de ce matériau a poussé certaines équipes à se préoccuper des interactions entre les échantillons et le PDMS. 3 phénomènes distincts ont été observés :

- ⇒ La libération dans le milieu d'oligomères (petites chaînes de monomères) de PDMS non recuits [49,50],
- ⇒ L'absorption du milieu de culture dans le PDMS [51],
- ⇒ Et l'absorption de protéines hydrophobes dans le PDMS [49,52].

Développons ce dernier point :

Toepke et Beebe ont étudié l'absorption de rouge de Nil et de quinine dans du PDMS [52]. Ils ont montré que la cinétique d'une telle absorption est très rapide et qu'elle est dépendante du pH. Pour maintenir une solution de quinine à une concentration constante à 2  $\mu\text{M}$ , il faudrait une absorption préalable de solution de quinine équivalente à 100 volumes de canaux [52]. Ce phénomène augmentant avec le rapport surface sur volume, il s'accroît donc avec la miniaturisation des volumes manipulés. Selon les auteurs, ces phénomènes d'absorption pourraient donc avoir des conséquences au niveau du maintien des concentrations dans le cadre de criblage de médicaments.

Regehr *et al.* ont montré récemment que l'absorption de protéines hydrophobes avait des conséquences importantes en culture cellulaire sur puce en PDMS [49]. L'absorption est telle que les cellules sont sensibles à l'injection de prolactine (hydrophile) mais non à l'injection d'oestrogènes (hydrophobes) qui sont absorbés dans les parois en PDMS de la chambre de culture.

Ces phénomènes d'absorption et de relargage rendent difficile le maintien d'une concentration constante dans les canaux microfluidiques. On peut aussi imaginer que les molécules absorbées peuvent être en partie libérées lors du passage de nouveaux échantillons, risquant ainsi de les contaminer (contamination croisée).

Pour pallier ce phénomène d'absorption, différents traitements chimiques du PDMS ont été testés, comme l'absorption préalable de BSA (Bovine Serum Albumin) [53] ou encore son traitement chimique par des silanes [54].

### II-1.3.2 Adsorption de protéines en microfluidique digitale

De la même manière, l'adsorption de protéines aux interfaces eau/huile [55] et eau/air [56] a été caractérisée pour la microfluidique digitale. Contrairement à l'intuition, ces interfaces peuvent se révéler perméables et n'empêchent pas complètement les phénomènes de contamination et de perte de composés de se produire. Roach *et al.* ont cependant montré que l'emploi d'olygoéthylène glycol permettait de limiter et de contrôler la libération, aux interfaces, de surfactants solubles dans les milieux fluorés [57]. Pour ce qui est des gouttes d'eau dans l'air (*e.g.* électromouillage), il a été montré que l'utilisation de surfactants ioniques pouvait diminuer les phénomènes d'adsorption de certaines protéines aux interfaces eau/air [58,59].

Notons qu'en matière d'électromouillage, les adsorptions aux interfaces peuvent être contrôlées au moyen de champs électriques. Yoon et Garell ont montré que pour limiter l'adsorption passive de protéines sur le téflon, l'application d'une tension aux électrodes peut limiter l'adsorption des protéines chargées [60].

En résumé, quels que soient les systèmes microfluidiques, les phénomènes de contamination apparaissent toujours. D'une manière générale, plus les volumes et les quantités utilisés sont

petits, plus la contamination risque d'être importante. En effet, l'ajout, le retrait ou la dégradation d'une faible quantité de produit, molécule ou autre, peuvent s'avérer significatifs en comparaison des faibles quantités de réactifs utilisés [14]. Ils peuvent cependant être limités en contrôlant la chimie aux interfaces [57] et en évitant les contacts avec les parois et les différents microréacteurs [14].

Pour toutes ces raisons, la manipulation de gouttes sans contact pourrait s'avérer extrêmement intéressante. Elle éviterait non seulement les sources de contamination par contact, mais aussi la dégradation, l'adsorption et l'absorption des molécules contenues dans la goutte. Une telle technique expose cependant les gouttes à une contamination qui provient de l'air. Celle-ci peut s'avérer par exemple extrêmement gênante lorsqu'on multiplie de l'ADN par PCR.

### **III. Micromanipulation de cellules**

Nous avons vu dans la partie précédente, différentes applications exploitant la microfluidique digitale. Le deuxième axe concerné par le piégeage diamagnétique est la micromanipulation de cellules. De manière générale, la micromanipulation de cellules reproduit les différentes opérations d'un laboratoire à l'échelle du microsystème. Ici nous dissocierons deux techniques que sont le micropositionnement et le tri de cellules.

Le micropositionnement consiste à disposer une cellule ou arranger une population de cellules.

Le tri cellulaire quant à lui fait référence à la séparation d'une population cellulaire en deux sous-populations aux propriétés distinctes, suivant différents critères qui peuvent être la taille, la susceptibilité (magnétique ou diélectrique), la densité, la charge, la compressibilité, le coefficient de diffusion ou la fluorescence... [61]. Dans certains cas, les cellules sont identifiées et distinguées au sein d'une même population par segmentation de l'image (traitement de l'image) [62,63], mais cette méthode ne permet pas de disposer de sous-populations purifiées. Dans ce chapitre, 4 techniques permettant la séparation physique des cellules seront abordées.

Avant de présenter ces deux champs d'applications, commençons par quelques ordres de grandeurs et quelques définitions. Ainsi, nous pourrions mieux définir le cadre de notre sujet en définissant les terminologies employées dans ce manuscrit.

#### **III-1 Notions et ordres de grandeurs**

Avant de rentrer dans le vif du sujet, arrêtons-nous sur quelques ordres de grandeur et sur la terminologie employée. Le terme de cellule est un terme générique que l'on peut subdiviser en deux catégories : les procaryotes (cellules sans noyau), et les cellules eucaryotes. Les cellules procaryotes sont en général associées aux bactéries (avec des exceptions notables comme les globules rouges qui n'ont pas de noyau) tandis que les cellules eucaryotes appartiennent aux règnes animal ou végétal. D'une manière générale, les bactéries ont une taille de l'ordre de 1  $\mu\text{m}$  tandis que les cellules eucaryotes ont une taille allant de 10  $\mu\text{m}$  à 30  $\mu\text{m}$  pour les cellules animales et jusqu'à 100  $\mu\text{m}$  environ pour les cellules végétales. Dans ce manuscrit, le terme « cellules » désignera les cellules animales (eucaryotes + globules



rouges). On peut encore distinguer les cellules circulantes et les cellules adhérentes. Les cellules circulantes correspondent par exemple, aux globules rouges (ou érythrocytes ; 7-8  $\mu\text{m}$  de diamètre) et aux globules blancs (ou leucocytes ; 10 à 30  $\mu\text{m}$  de diamètre) et à certaines cellules cancéreuses. Dans l'organisme humain, toutes les autres cellules sont comprises dans des tissus et adhèrent entre elles grâce à des protéines, on les appelle donc des cellules adhérentes.

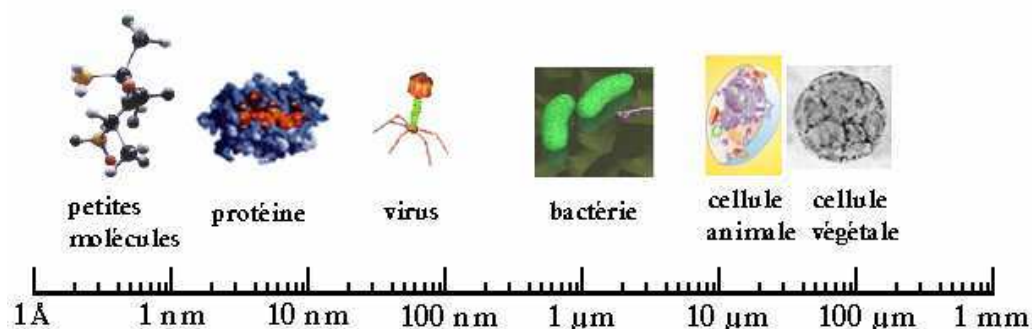


figure 1.9 : Ordre de grandeur de quelques entités biologiques [64].

Types d'objets	Objets biologiques	Taille
<i>Molécules</i>	Diamètre d'une hélice d'ADN	2 nm
	Protéine globulaire	2 - 10 nm
<i>Bactéries</i>	Bactérie <i>Staphylococcus</i>	1 $\mu\text{m}$
	Bactérie <i>Escherichia coli</i>	2,5 $\mu\text{m}$ de long, 0,8 $\mu\text{m}$ de diamètre
<i>Cellules humaines</i>	Leucocyte (petit lymphocyte, ou globule blanc (GB))	6 - 8 $\mu\text{m}$
	Erythrocyte (ou globule rouge)	7 - 8 $\mu\text{m}$ de diamètre, 0,8 - 2 $\mu\text{m}$ d'épaisseur
	Cellule de Jurkat (Lymphocyte T)	10 $\mu\text{m}$
	Neutrophiles (GB - cellule phagocytaire)	12 $\mu\text{m}$
	Grand lymphocyte	15 $\mu\text{m}$
	Hépatocyte (cellule du foie)	20 $\mu\text{m}$
	Macrophage (GB – cellule phagocytaire)	30 $\mu\text{m}$
	Spermatozoïde humain	65 $\mu\text{m}$ de long
Ovocyte humain	120 $\mu\text{m}$	

tableau 1.1 : Taille de divers objets biologiques [65].

Les ordres de grandeur sont importants, car les méthodes de manipulation sont choisies en fonction de la taille de l'objet. La manipulation d'une cellule diffère fortement de la manipulation de molécules, ne serait-ce qu'à cause de la diffusion prépondérante pour des particules inférieures au micron et à la fragilité des membranes cellulaires. Dans notre cas, nous considérerons uniquement la manipulation de cellules.

## III-2 Micropositionnement ou matricage de cellules

Avant de passer en revue les différentes méthodes de micropositionnement ou de matricage de cellules, nous donnons quelques exemple-types d'application.

### III-2.1 Quelques exemples d'application du matricage cellulaire

A l'image des puces à ADN, le micropositionnement de cellules permet de disposer les cellules en réseau. Les cellules peuvent être arrangées en groupe ou individuellement dans des zones bien spécifiques. Cet arrangement permet alors d'étudier les cellules manipulées par divers moyens : avec un video-microscope pour étudier la motilité cellulaire, avec un ampèremètre pour mesurer la réponse électrique des canaux ioniques de la membrane ('patch clamp') [66], avec une pointe AFM (Atomic Force Microscopy) pour mesurer la mécanique des membranes ('mécanotransduction') [67],... Le positionnement de cellules peut également servir lors d'expériences de criblage de produits chimiques.

L'objectif en terme de matricage cellulaire est de maintenir des cellules **dans un arrangement spatial parfaitement contrôlé et reproductible** et dans des conditions physiologiques aussi proches que possible des conditions de culture. Pour que les cellules soient dans des conditions physiologiques, il est nécessaire de contrôler la nature de leur milieu (un milieu de culture ou une solution saline tamponnée), ainsi que la température et le pH du milieu. Contrôler la position et la forme des cellules (particulièrement pour les cellules adhérentes) est aussi important pour la reproductibilité des tests.

En matière de micropositionnement, on peut dissocier les méthodes de positionnement avec contact, des méthodes sans contact. Dans le premier cas, la cellule peut adhérer préférentiellement sur un motif donné. Dans le deuxième cas, une force à distance (électrique, magnétique, hydrodynamique, acoustique...) est employée pour capturer les cellules. Nous commencerons notre étude par le positionnement cellulaire par contact. Nous verrons ensuite quelques méthodes de positionnement sans contact.

### III-2.2 Confinement de cellule adhérente par contact

Le moyen le plus répandu de confinement cellulaire par contact est l'utilisation de micromotifs, plus connu sous son nom anglais « micropatterning ». Ce procédé repose sur le traitement de surface localisé d'un substrat (*e.g.* lame de verre) de manière à ce que la cellule puisse se positionner préférentiellement sur le substrat et éventuellement épouser la forme du micromotif. Pour permettre l'adhérence préférentielle de la cellule, des couches auto-assemblées (Self-Assembled Monolayers, SAM) protéiques ou ioniques sont déposées sur le substrat. Les SAMs s'organisent verticalement sur le substrat grâce à leur groupement réactif présentant une affinité avec le substrat (par exemple sur la figure 1.10, un groupement thiol représenté en rouge qui réagit avec une surface d'or). L'autre extrémité de la molécule, quant à elle, est fonctionnalisée avec un groupement chimique favorable ou non à l'adhésion des cellules.

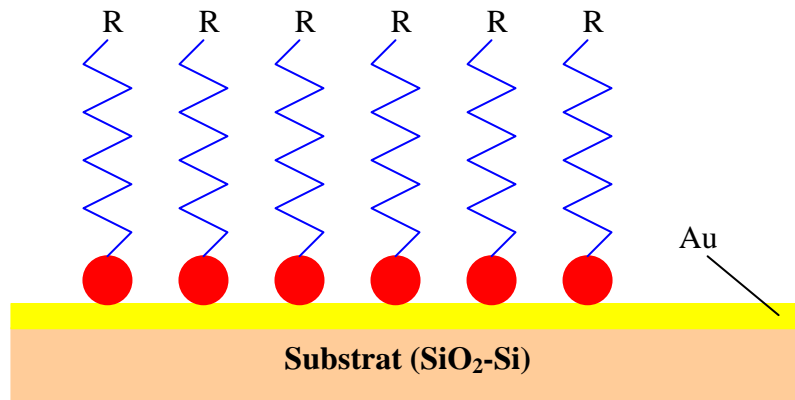


figure 1.10 : Schéma d'une monocouche auto-assemblée (SAM) sur une couche d'or. Le groupement réactif initial de la molécule est un thiol (S-H) qui réagit avec l'or en formant un pont sulfure (S-Au) (points rouges).

Les études exploitant cette méthode de dépôt de cellules adhérentes ont commencé au début des années 1990. On compte dans les premiers travaux, ceux de Whitesides *et al.* qui ont montré en 1993 que certaines protéines de la matrice extracellulaire s'adsorbaient sur des SAMs [68]. Ces observations ont permis le début des travaux sur l'adhésion et la culture cellulaires sur SAMs. Diverses méthodes ont alors vu le jour. La plus connue reste l'impression par microcontact (microcontact printing,  $\mu$ CP). En 1997, Milan Mrksich et George Whitesides ont fait adhérer des cellules de mammifère (figure 1.12) sur des monocouches d'alcanethiolates (SAMs) déposées par  $\mu$ CP, comme exposé ci-dessous (figure 1.11) [69].

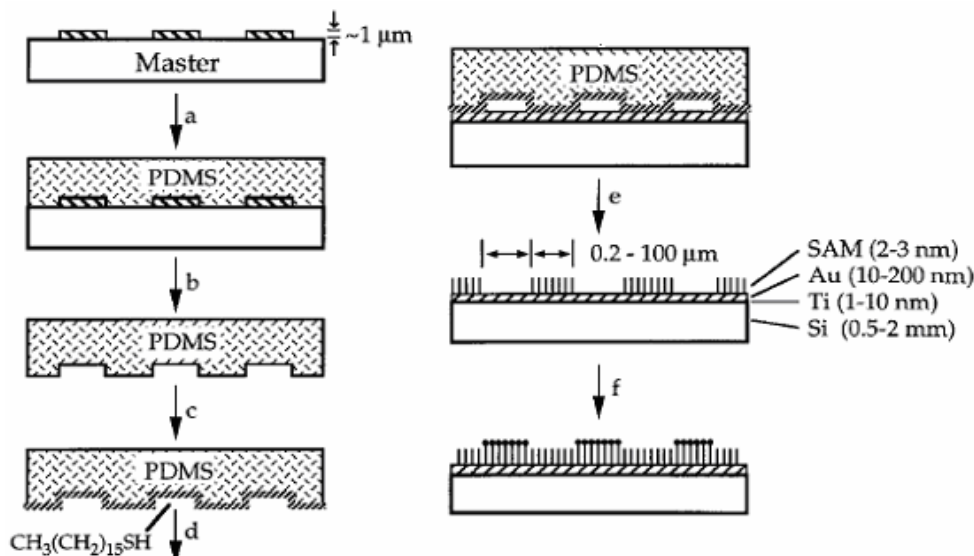


figure 1.11 : Les différentes étapes de l'impression par microcontact ( $\mu$ CP). Le tampon en PDMS est moulé à partir de motifs tridimensionnels obtenus au moyen d'une lithographie (a,b). Le tampon est recouvert d'une couche de SAMs protéophiles (d). Une fois le tampon déposé sur le substrat recouvert d'or, les SAMs en contact s'adsorbent, ce qui permet d'avoir des motifs précis où peuvent adhérer les cellules (e). Les parties à nu sont ensuite recouvertes par une deuxième couche de SAMs protéophuges (f) [69].

La technique exposée ci-dessus est basée sur le principe simple du tampon encreur. Au lieu de l'encre, sont déposées ici les couches moléculaires qui permettent l'adhérence de la cellule. Les techniques se sont ensuite améliorées pour permettre l'adhésion de plusieurs types cellulaires, notamment en modulant par électrochimie les propriétés des SAMs [70].

Au cours de ces mêmes années sont apparues d'autres méthodes. On compte entre autres des méthodes basées sur la microfluidique (microfluidic patterning) [71,72] : au lieu d'utiliser un tampon, des canaux microfluidiques sont employés afin de répandre les protéines d'adhésion sur le substrat (Figure 1.12). Des « pochoirs » posés temporairement sur le substrat peuvent également guider les cellules en sédimentation vers des positions prédéfinies sur le substrat (elastomeric stencil)[73-75]. D'autres méthodes ont été proposées pour le dépôt des protéines d'adhésion, certaines utilisant une insolation UV directe [76], d'autres un jet de microgouttes [77,78] ou un dépôt électrochimique [70,79].

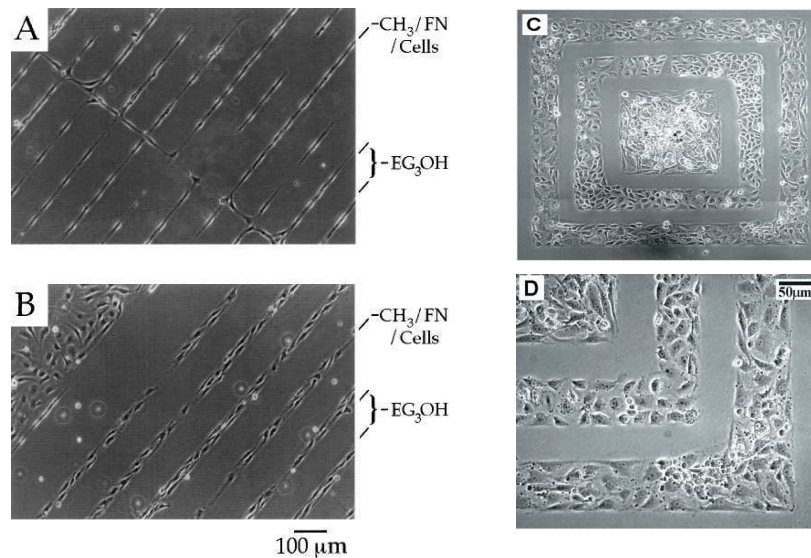


figure 1.12 : Cellules matricées par  $\mu$ CP (A,B) [69] et par voie microfluidique (C,D) [72].

L'impression par microcontact est actuellement la méthode la plus robuste, simple et rapide. Les techniques d'impression par microcontact se sont affinées et simplifiées et ont permis l'adhésion de cellules uniques sur des micromotifs. A l'heure actuelle, cette technique est utilisée par une start-up du CEA, la société *Cytoo*<sup>2</sup>. Ces micromotifs permettent de positionner des cellules de manière parfaitement reproductible ce qui rend l'analyse plus facile. En plus d'offrir un matriçage des cellules, les micromotifs imposent aussi la forme des cellules et donc l'organisation intracellulaire et la polarité de la cellule (figure 1.13) [80].

<sup>2</sup> <http://www.cytoo.com/>

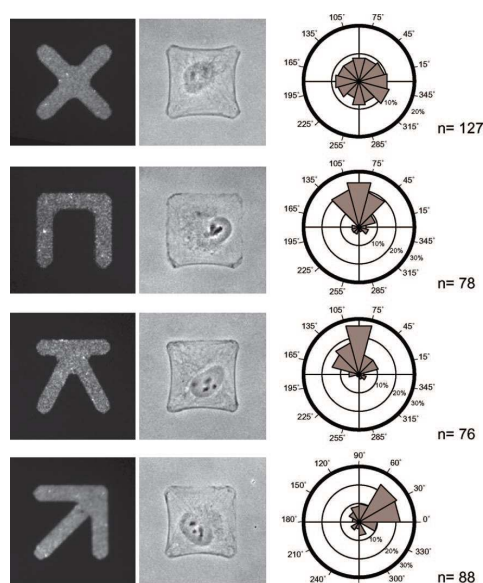


figure 1.13 : Mise en évidence de la polarité cellulaire en fonction du motif sur lequel la cellule adhère. Ici, la polarité est analysée en suivant la fréquence de positionnement de l'axe de division cellulaire [80].

### III-2.3 Piégeage de cellules circulantes

Les techniques basées sur l'adhérence cellulaire sont de préférence réservées aux cellules adhérentes. Les cellules circulantes peuvent également être piégées sur des micromotifs de protéines [81], dans des microcavités de dimension adaptée aux cellules [82,83], ou encore par contact ionique, les cellules étant souvent chargées négativement [84]. Néanmoins, on considère généralement que les cellules circulantes ne doivent pas être en contact avec une paroi afin de se rapprocher des conditions physiologiques (cellules du sang circulant dans les capillaires sanguins). Pour matricer des cellules circulantes, une solution adaptée est donc de piéger les cellules sans contact.

Nous présenterons 4 types de piégeage de cellules sans contact. Il s'agit d'un piégeage par force optique, électrique, acoustique et magnétique. Ces quatre types de forces ont un mode de fonctionnement similaire. Elles dépendent toutes d'un gradient de champ et d'un contraste avec leur milieu. Ce contraste peut provenir d'une différence d'indice de réfraction, de polarisabilité, de compressibilité, de susceptibilité ou encore de densité des cellules avec leur milieu.

#### III-2.3.1 Les pinces optiques

A. Ashkin a démontré dans les années 1970 la possibilité de dévier une bille en l'éclairant par faisceau laser [85,86]. Cette découverte a ouvert la voie à la création des pinces optiques, outils capables de guider ou piéger un micro-objet, tel qu'une cellule ou un fragment d'organite cellulaire, en évitant tout contact matériel avec celui-ci. La technique employée utilise une force exercée par la lumière sur les objets, appelée pression de radiation. Cette force de faible intensité est connue depuis le XVII<sup>e</sup> siècle, mais n'a pu être mise en évidence expérimentale qu'au XX<sup>e</sup> siècle. L'avènement du laser a permis d'employer la pression de radiation pour la manipulation de micro-objets.

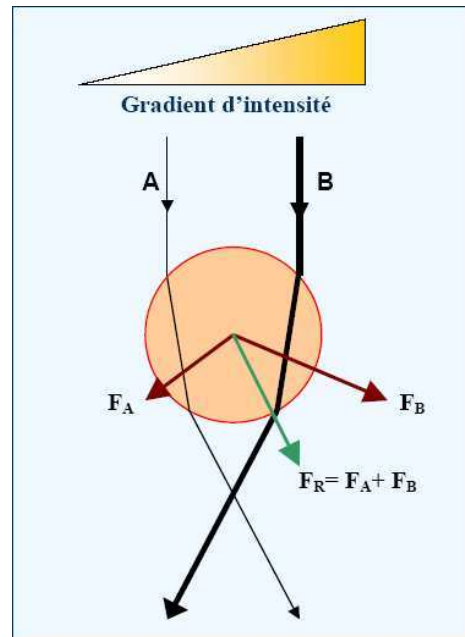


figure 1.14 : Principe de la pince optique [87]. La force créée sur la sphère par un faisceau lumineux inhomogène tend à diriger la sphère vers l'intensité maximale.

Le principe est décrit dans la figure 1.14 : deux rayons A et B traversant une petite sphère réfringente changent de direction à son entrée et à sa sortie, ce qui se traduit par une déformation du faisceau engendrant un transfert de quantité de mouvement de la lumière vers la sphère. Il en résulte l'apparition de forces optiques  $F_A$  et  $F_B$ , d'autant plus grandes que l'intensité lumineuse est élevée (sur le schéma  $F_B > F_A$ ). La force résultante  $F_R = F_A + F_B$  s'exerçant sur la sphère tend à la diriger dans la direction où la lumière est la plus intense [64].

Lorsque la sphère est transparente avec un indice plus élevé que celui de l'air, elle est systématiquement ramenée au centre du faisceau laser dans le cas d'un faisceau gaussien. Dans le cas de la manipulation de cellule, les longueurs d'onde sont choisies de manière à minimiser l'adsorption de celui-ci par la cellule ; dans le cas contraire, le faisceau chaufferait la cellule et la détériorerait. Les forces en jeu varient suivant la taille de la sphère entre 0,5 pN et 50 pN. A l'heure actuelle, ces procédés sont surtout utilisés pour des mesures précises de forces par les biophysiciens [88]. On peut toutefois trouver quelques expériences intéressantes de manipulation de billes [89] (figure 1.15) et de cellules [90,91] par pinces optiques.

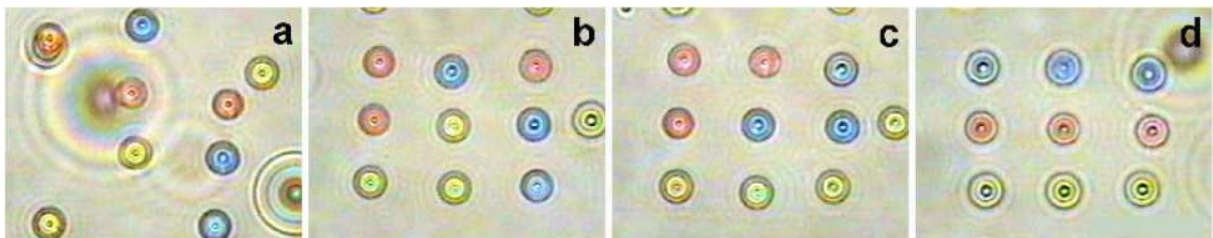


figure 1.15 : Piégeage simultané de 9 billes de polystyrène de couleurs différentes au moyen d'un réseau de piège optique modulable [89].



Cette technique permet de diriger les cellules manuellement. Cependant, elle impose dans la plupart des cas que l'objet et le milieu soient transparents. Et elle reste difficile à mettre oeuvre du fait de la présence d'un laser et d'un banc d'optique.

### **III-2.3.2 Les forces diélectrophorétiques**

Les forces diélectrophorétiques (DEP) sont basées sur la polarisation d'un diélectrique sous l'influence d'un champ électrique non-uniforme. Le phénomène physique étant décrit au chapitre 6, nous n'irons pas plus loin dans les explications. Il faut toutefois préciser que ces forces peuvent être répulsives ou attractives suivant le mode de diélectrophorèse appliquée. Son principe a donc été utilisé pour piéger des cellules dans les zones de champ faible (DEP négative), ou en les attirant sur les arrêtes des électrodes là où le champ est maximal (DEP positive). Les pièges peuvent être statiques [92] ou dynamiques [93] suivant les tensions appliquées aux électrodes.

Un des avantages de la diélectrophorèse est sa versatilité. En effet, selon la géométrie des électrodes et les tensions appliquées, on peut piéger, déplacer, libérer les cellules. Piéger des cellules à distance par diélectrophorèse nécessite de diminuer la salinité du tampon [94], cela influe cependant peu sur la viabilité et la prolifération cellulaires [92,93,95]. En fonction de la géométrie des électrodes, des tensions appliquées et de leur isolation, des échauffements peuvent être significatifs dans le milieu, ce qui peut dans certains cas affecter la viabilité cellulaire. Cette technique n'en demeure pas moins relativement lourde à mettre en oeuvre, compte tenu de la connectique et du contrôle en tension permettant le déplacement de la cellule. Ces inconvénients pourraient éventuellement expliquer la réticence des biologistes vis-à-vis de cette technique.

### **III-2.3.3 Les pinces acoustiques**

D'autres travaux relatent la possibilité de piéger des cellules dans des nœuds ultrasonores équivalents à des puits de potentiel pour les cellules [96]. A l'image des pinces optiques, les pinces acoustiques résultent des gradients de pression et du contraste en compressibilité. Le piégeage de cellule par pinces acoustiques, ne nécessite pas de modifier le milieu, ce qui représente un énorme avantage. Elle permet aussi d'obtenir des pièges acoustiques de plus grandes tailles que ceux des pinces optiques [97]. On peut toutefois se poser la question de l'influence des ondes acoustiques sur les tissus et donc sur la cellule.

### **III-2.3.4 Les forces magnétiques**

A l'instar des deux forces précédemment décrites, un objet soumis à un champ d'excitation magnétique subira une force proportionnelle à sa susceptibilité (cf. Chapitre 2, Section III-3). Il existe deux types de manipulation magnétique : la plus connue se fait par attraction en utilisant un marquage avec des billes superparamagnétiques, l'autre utilise les propriétés diamagnétiques de la cellule pour la piéger sans contact. Cette dernière technique étant décrite en détails au chapitre 5, nous nous attacherons plus particulièrement à présenter le positionnement de cellules par attraction.

Pour obtenir de tels effets, on utilise généralement des billes superparamagnétiques [98]. Elles sont le plus couramment fixées aux récepteurs membranaires de la cellule au moyen d'anticorps [99]. Cette technique, appelée immuno-marquage, présente l'énorme avantage

d'être très sélective. D'autres méthodes de marquage magnétique ont été utilisées comme les nanofils ferromagnétiques [100].

Aux dimensions micrométriques, on distingue trois types de sources de champ (figure 1.16) :

- ⇒ des aimants permanents intégrés [100],
- ⇒ des motifs en fer doux concentrant le champ magnétique créé par un gros aimant extérieur [98],
- ⇒ des micro-électroaimants [101].

La première technique présente l'avantage d'être parfaitement intégrable mais ne permet pas de moduler les champs obtenus. Jusqu'à récemment, les technologies de dépôt ne permettaient pas d'obtenir des aimants de bonne qualité avec une épaisseur suffisante pour produire des champs importants. Cette barrière technologique a été surmontée grâce à des travaux à l'Institut Néel à Grenoble [102,103], ce qui fait des micro-aimants permanents très certainement une technologie d'avenir. La deuxième technique consiste à déposer du fer ou Fe-Ni (Permalloy). Les motifs ainsi déposés vont concentrer localement le champ magnétique créé par une structure extérieure. La source de champ extérieure peut alors être fixe, comme un aimant permanent placé à proximité ou variable si on déplace celui-ci ou si l'on utilise un électroaimant.

La modulation du champ en rapprochant plus ou moins l'aimant est une solution peu intégrable mais pourrait correspondre à un usage industriel où les puces sont déplacées et posées sur des aimants fixes le temps souhaité pour l'effet recherché. Les micro-bobines ou micro-électroaimants sont, eux, intégrables et permettent de moduler le champ, cependant les champs générés restent faibles. Le courant circulant dans les électroaimants peut causer des échauffements importants, ce qui peut s'avérer fatal pour la viabilité cellulaire.

*Remarque :* De récents travaux très prometteurs réalisés au G2Elab montrent toutefois qu'il devrait être possible de moduler le champ dans le temps sans échauffements avec des micro-aimants permanents. Cette technique utilise les propriétés magnétostrictives de certains matériaux ferromagnétiques doux, contrôlées à l'aide d'une céramique piézoélectrique. En combinaison avec des micro-aimants permanents, le champ magnétique pourrait être contrôlé avec une tension et non un courant, évitant ainsi les problèmes d'échauffements par effet Joule.



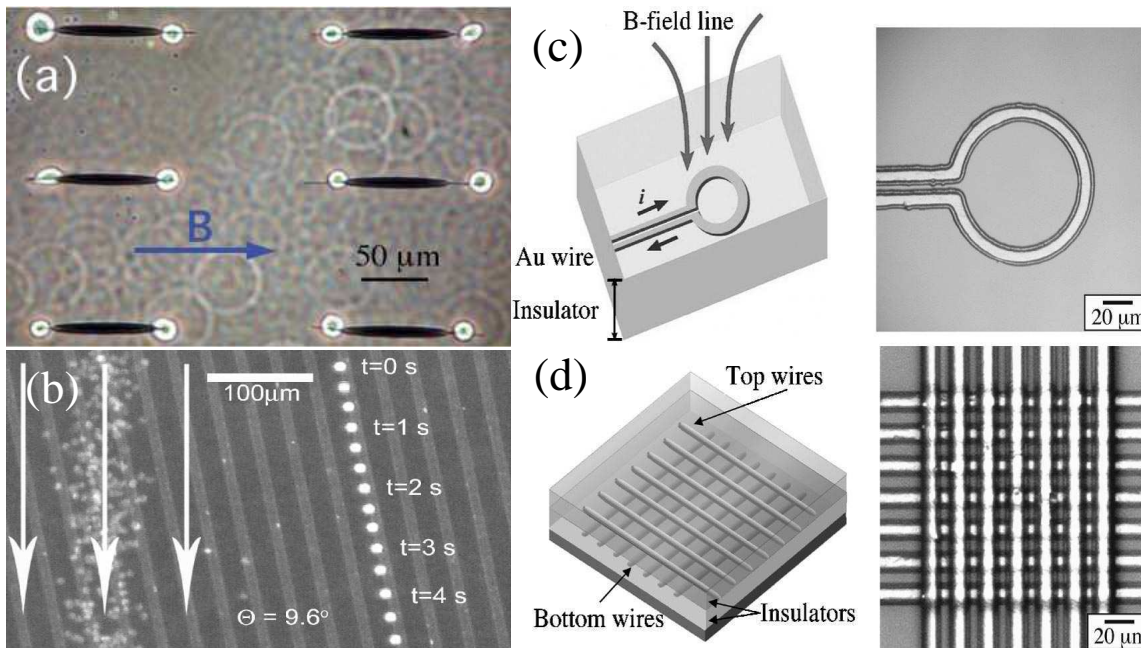


figure 1.16 : Positionnement de billes et de cellules avec (a) des aimants permanents (Permalloy) [100], (b) des bandes de Ni [98], (c,d) des électroaimants [101].

Les défis techniques en matière de production et d'intégration d'aimants micrométriques expliquent les difficultés rencontrées par la communauté scientifique en matière de manipulation d'objets diamagnétiques. Une méthode de piégeage basée sur les propriétés diamagnétiques des cellules constitue une nouvelle alternative pour leur manipulation. Une telle technique permettrait de positionner magnétiquement des cellules sans qu'elles soient marquées. Les premiers travaux sont apparus avec Winkleman *et al.* en 2004 qui ont piégé des cellules dans un liquide paramagnétique entre deux électro-aimants. En parallèle, Lyuksyutov *et al.* ont montré l'utilisation d'aimants millimétriques massifs pour piéger des cellules. Mais il a fallu attendre le développement de micro-aimants entre le G2Elab, le LETI, l'Institut Néel ainsi que le laboratoire Ampère, pour voir apparaître les premiers matricages de cellules sur micro-aimants en cobalt platine (CoPt) [104,105] puis en néodyme fer bore (NdFeB) [106].

Nous avons donc vu dans cette partie II-2 quelques techniques de positionnement de cellules. Le premier type est basé sur l'adhérence cellulaire sur des micro-motifs. Les autres permettent d'attirer ou de repousser les cellules à distance. Ces 4 dernières forces peuvent être employées pour trier des cellules.

### III-3 Tri cellulaire

Dans cette dernière partie, nous expliquerons comment les quatre types de manipulation sans contact ont été adaptés au tri de cellules et de billes. Les méthodes de séparation en laboratoire bien connues sont : la centrifugation qui sépare les particules suivant leur densité, l'électrophorèse qui sépare les objets de charge et de mobilité différentes, et la chromatographie qui est basée sur les différences d'affinité des composés à l'égard d'une phase liquide ou gazeuse. A l'heure actuelle, les techniques à l'échelle micrométrique se multiplient rapidement, aussi nous limiterons-nous aux techniques qui procèdent des forces optiques, diélectrophorétiques, acoustiques et magnétiques, vues précédemment. Notons que

pour une vue plus large des phénomènes de séparation, le lecteur pourra se baser sur les revues suivantes, desquelles sont tirées une grande partie des informations introduites dans cette partie [61,107].

Les enjeux et les applications du tri de cellules sont tout d'abord présentés. Puis, nous commenterons très brièvement le mécanisme de cytométrie en flux qui est à l'heure actuelle une des méthodes les plus couramment utilisées. Enfin, nous décrirons des microsystèmes dédiés au tri de cellules et de microparticules.

### **III-3.1 Tri cellulaire : enjeux et applications**

En termes d'opérations biologiques et chimiques, le tri cellulaire fait partie d'une étape cruciale, à savoir la purification de l'échantillon. Cette étape de préparation de l'échantillon dépend fortement du volume prélevé et de la concentration d'analytes dans ce volume. Pour la recherche fondamentale en biologie et pour le secteur biomédical, il est important de trier les cellules le plus rapidement et le plus efficacement possible, afin d'obtenir une ou plusieurs sous-populations aux propriétés homogènes éventuellement caractéristiques d'une lignée cellulaire.

La séparation est également cruciale en matière de diagnostic et de thérapie. On appelle la jonction récente entre ces deux domaines la théranostique. Son ambition est d'anticiper la réponse potentielle d'un patient à un traitement éventuel. On peut ainsi adapter le traitement en fonction du patient et de la progression de sa maladie. Si on prend le cas du SIDA, pour traiter un patient, il faut prélever et analyser le taux de lymphocytes T (globules blancs infectés par le VIH) qui est un indicateur de l'avancement de la maladie. Il y a donc ici besoin de séparer certains types de lymphocytes T des autres globules blancs mais aussi des globules rouges et des lipides compris dans le sang. D'autres exemples d'application du tri cellulaire concernent la réalisation de tests prénataux, la détection d'un cancer, ou encore la thérapie cellulaire [107].

Un premier critère pour évaluer les performances de la séparation est son efficacité, c'est-à-dire le pourcentage de cellules que l'on arrive à isoler par rapport à la quantité initiale. Cette grandeur peut aussi caractériser la pureté de l'échantillon collecté, qui quantifie le taux d'erreur dans le tri. On considère également la rapidité du tri, qui définit le nombre de cellules, parfois la quantité de fluide, traité par unité de temps. De manière générale, plus les dimensions du dispositif sont petites, plus la vitesse de séparation est faible, si considère les lois d'échelles régissant la force de Stokes et les forces de piégeage (cf. chapitre 2).

Commentons maintenant diverses techniques de tri. Nous commencerons par rappeler le fonctionnement de la cytométrie en flux. Nous décrirons ensuite plusieurs microsystèmes de séparation en flux. Tout au long de cette analyse, nous comparerons les diverses techniques de tri suivant le débit optimal et l'efficacité du tri.

### **III-3.2 La cytométrie en flux**

La cytométrie en flux est une technique permettant le dénombrement et l'analyse de cellules préalablement marquées avec un fluorophore couplé à un anticorps. Elle consiste à faire passer les cellules une à une devant un capteur optique afin de les identifier. La cytométrie en flux permet la mesure simultanée de plusieurs paramètres sur la cellule, tels que la taille, la granulosité, l'intensité de fluorescence, à une cadence de plusieurs milliers d'événements par

seconde. Eventuellement, les cellules peuvent être dirigées individuellement vers un réservoir particulier de collecte sur la base de l'analyse réalisée.

Le cytomètre en flux activé en fluorescence (FACS, *Fluorescence-activated cell sorter*) permet de séparer une population de cellules en différentes sous-populations (Figure 1.17) [64].

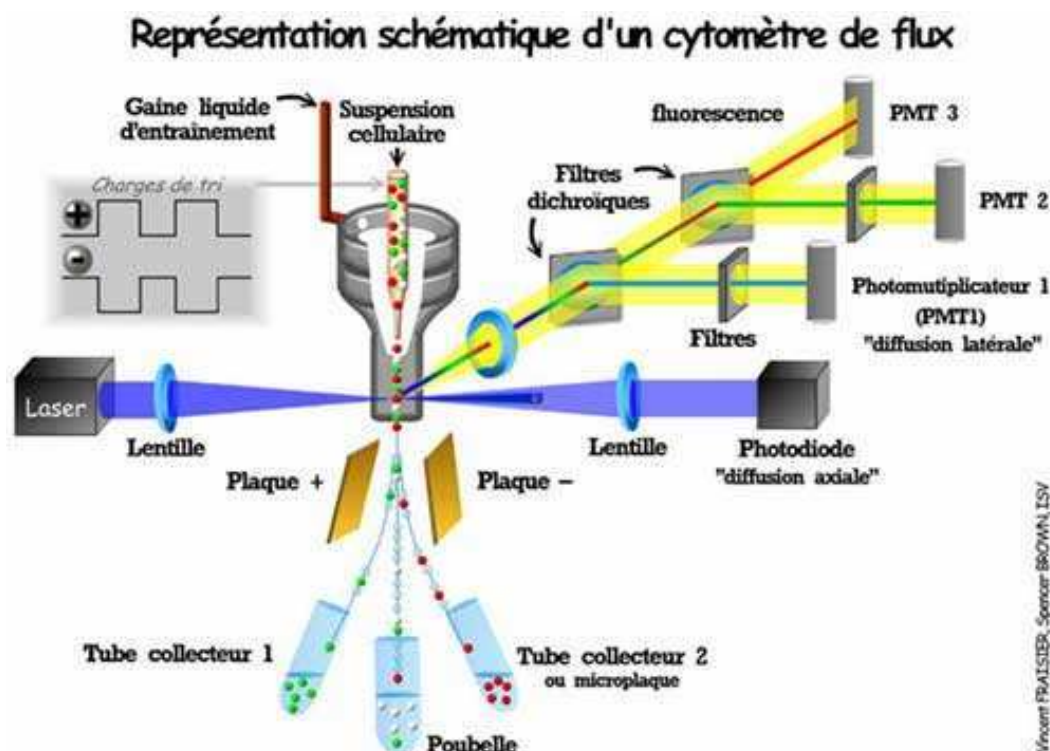


figure 1.17 : Représentation schématique du cytomètre en flux (FACS).

Le cytomètre comporte un réseau fluidique chargé d'acheminer en file indienne les cellules. Des dispositifs optiques permettent ensuite de déterminer la fluorescence, la taille et/ou la granulométrie des cellules. Dans de nombreux appareils, les cellules sont compartimentées en gouttes au moyen d'un actionneur piézoélectrique. Les gouttes sont ensuite chargées et envoyées dans les tubes collecteurs correspondants. Cette méthode aboutit à une pureté avoisinant les 100 % avec des débits extrêmement élevés, de l'ordre de  $10^4$  cellules/s [60].

Aujourd'hui, les cytomètres utilisés en laboratoire sont chers et ne sont pas miniaturisés. Ils nécessitent de fait l'utilisation de volumes importants ce qui exclut toute parallélisation de tris de différentes populations cellulaires. Aussi étudions-nous dans un deuxième temps la miniaturisation de ce procédé via les 4 techniques décrites précédemment.

### III-3.3 Tri de billes et de cellules sur puce

Dans cette partie, nous nous attachons à montrer des microsystèmes de tri en flux continu. La séparation en flux est à dissocier des procédures de séparation dans la direction du flux à l'image de l'électrophorèse ou de la chromatographie sur puce. Dans le second cas, les particules arrivent au niveau du capteur à des temps différents suivant leur vitesse, ce qui permet d'identifier les différentes populations mais non de les récupérer sans une manipulation postérieure (figure 1.18.a).

La technique par flux continu repose sur la déviation de la trajectoire de particules emportées par un flux laminaire. Pour dévier cette trajectoire, on utilise un champ de force qui peut être optique, électrique, acoustique, magnétique,... Pour cela, l'échantillon est introduit continuellement à débit constant. Dans une chambre microfluidique, un champ de force perpendiculaire au flux est appliqué pour séparer physiquement les particules selon leur propriété, sans que l'utilisateur ait à intervenir au cours de la procédure (figure 1.18.b) [61].

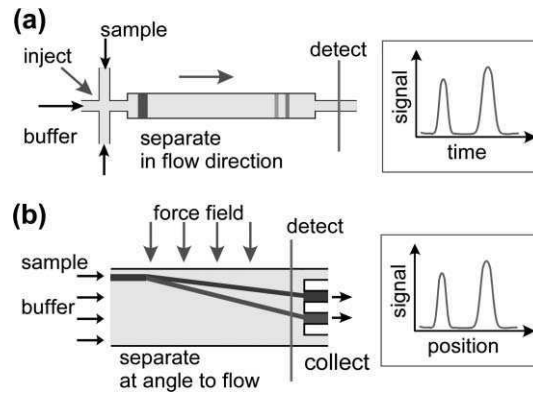


figure 1.18: Deux techniques de séparation : a) séparation dans la direction du flux, b) cas typique de séparation en flux continu entre 2 réservoirs de collecte [61].

### III-3.3.1 Tri par pince optique

Nous avons vu dans la partie III-2.3.1 qu'il est possible de piéger une cellule au moyen d'un faisceau laser. A l'aide d'un réseau optique, deux équipes ont montré la possibilité de matricer des barrières énergétiques qui dévient les cellules plus ou moins fortement suivant leur taille et leur indice optique (figure 1.19) [108,109]. McDonald *et al.* ont déclaré des taux de réussite de 96 %, avec des vitesses de flux de l'ordre de 30  $\mu\text{m}$  par seconde. Il y a deux ans, cette technique a été commercialisée sous le nom de BioRyx200 par la société *Arrayx Inc.*

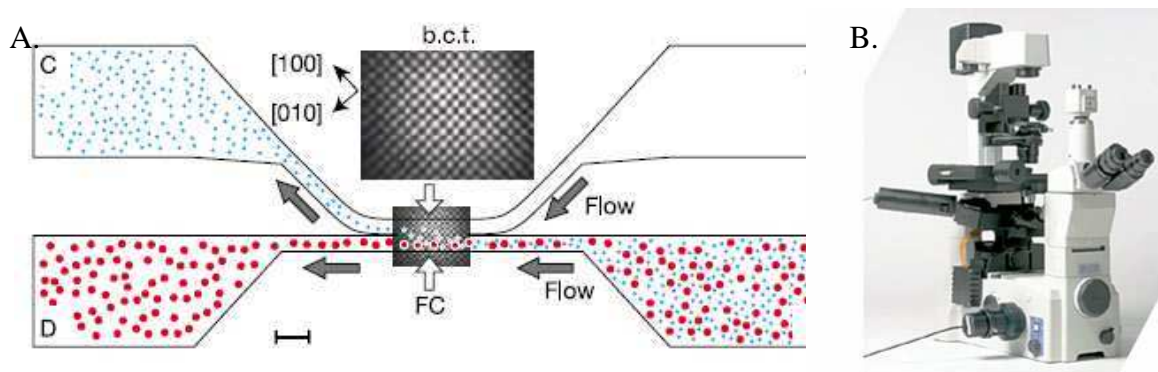


figure 1.19 : A. Schéma de principe du tri par piégeage optique : deux types de billes sont séparées par le réseau optique et acheminées vers deux chambres microfluidiques différentes [109]. B. Produit BioRyx200 mis en vente en 2007.

### III-3.3.2 Tri par diélectrophorèse

La diélectrophorèse a été appliquée pour trier les particules suivant leur taille et suivant leur polarisabilité. Les premiers travaux utilisent des électrodes planaires et interdigitées [110]. Ces études appelées « stop flow » concernent généralement la séparation en 2 populations, dont l'une est retenue dans le canal au moyen d'une force diélectrophorétique attractive. Couplé à une capture par des anticorps préalablement fixés sur les électrodes, cette technique permet un tri de cellules presque parfait (figure 1.20). On peut toutefois supposer que la présence de forts gradients de champs électriques endommage la cellule voire la tue [111]. En conséquence, le piégeage de cellules par répulsion apparaît préférable.

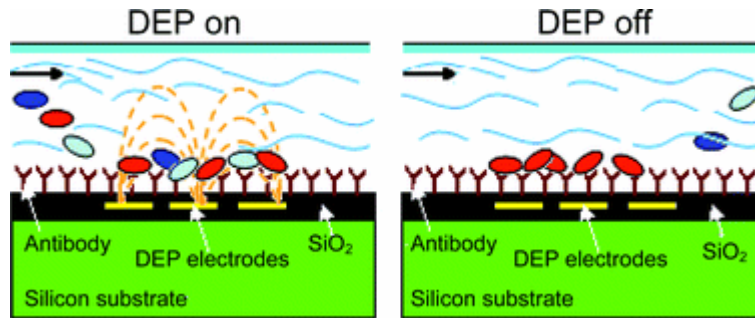


figure 1.20 : Attraction de cellules et de bactéries sur des électrodes fonctionnalisées par des anticorps. Seules les bactéries disposant des récepteurs membranaires complémentaires restent fixées sur les électrodes [112].

Couplée à un flux hydrodynamique, la diélectrophorèse a permis de réaliser une séparation continue de particules et de cellules. Ces dernières sont ainsi dirigées sans contact par les électrodes. L'addition d'un flux permet de séparer les cellules suivant leur taille ou leur polarisabilité. Rousselet *et al.* ont à ce titre séparé des globules rouge et des billes de latex, tandis que Yang *et al.* ont montré la séparation de différents types de leucocytes avec un pourcentage pouvant aller jusqu'à 98 % et un temps de séparation d'une dizaine de minutes [113]. Yang *et al.* ont effectué un tri diélectrophorétique en flux en jouant sur la hauteur de lévitation des différents types cellulaires qui varie suivant leur densité et à leurs propriétés électriques (figure 1.21). En appliquant un flux laminaire, une force de viscosité différente est exercée suivant la hauteur de lévitation de la cellule (le profil de vitesse correspond à un écoulement de Poiseuille). Cette technique permet donc une certaine sélectivité tout en préservant la viabilité des cellules. On peut toutefois noter que suivant les types de cellules que l'on voudrait trier, la différence de hauteur n'est parfois pas assez grande pour réussir la séparation [113].

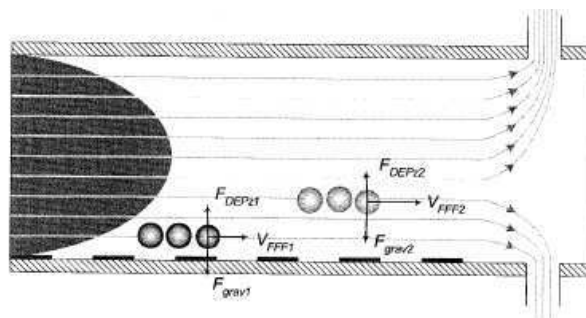


figure 1.21 : Principe de la séparation par DEP FFF [113].



On peut encore citer d'autres travaux utilisant des géométries d'électrodes particulières. On notera en particulier l'utilisation de barrières diélectrophorétiques. Dans ce dernier cas, deux types de barrière sont montés de part et d'autre de la paroi du canal microfluidique de manière à créer une barrière de potentiel sélective [114]. Cette technique fonctionne en flux continu avec des vitesses pouvant aller jusqu'à  $10 \text{ mm.s}^{-1}$ .

La diélectrophorèse présente l'avantage d'être modulable suivant la fréquence et la tension du champ. Elle permet ainsi le tri de nombreux types cellulaires, tous plus ou moins différents par leur densité ou encore leur propriété électrique. Il faudrait cependant vérifier l'influence du champ électrique et du milieu sur la viabilité de la cellule.

### III-3.3.3 Tri par pince acoustique

Le tri acoustique permet de dissocier un groupe de cellules en fonction de leur compressibilité et de leur densité. Suivant la différence de compressibilité qu'ils présentent avec le milieu, les cellules sont rassemblées aux nœuds acoustiques ou aux anti-nœuds. Un des exemples peut être donné avec la séparation de globules rouges et du plasma (Figure 1.22) [115].

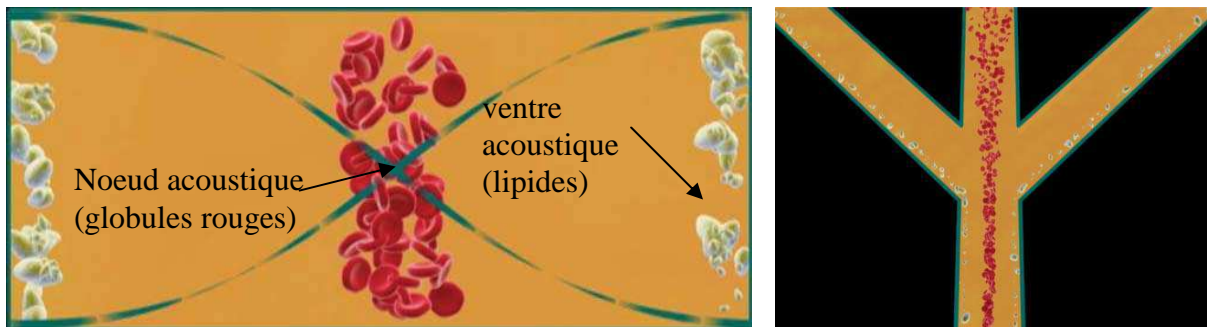


figure 1.22 : Disposition des globules rouges aux nœuds et des lipides aux ventres [115].

Une équipe dirigée par Thomas Laurell a montré en 2004 la séparation de globules rouges dans les nœuds acoustiques des lipides du sang dans les ventres [116,115]. Les résultats sont obtenus pour des vitesses rapides ( $0,3 \text{ ml.min}^{-1}$ ) qui permettent d'espérer de traiter rapidement un échantillon sanguin qui doit être dissocié. L'efficacité pour les globules rouges restent cependant améliorable, avec une collecte de  $\sim 70 \%$  des globules rouges [115]. Le travail a été quelque peu amélioré par Kapishnikov *et al.* [117], grâce à la disposition en série de plusieurs séparateurs de manière à optimiser la récupération des globules rouges. Néanmoins, pour obtenir une collecte de  $100 \%$  des globules rouges, les auteurs ont dû se limiter à des débits relativement faibles de quelques dizaines de nanolitres par seconde.

### III-3.3.4 Tri cellulaire par magnétophorèse

Le tri magnétique de cellules et de molécules est un procédé très répandu dans les laboratoires. Il consiste la plupart du temps en un immunomarquage des cellules avec une bille magnétique. Les cellules sont ensuite passées dans une colonne, à travers laquelle un champ magnétique est appliqué au moyen d'un aimant. Les cellules marquées sont retenues dans la colonne et sont ainsi séparées des autres cellules. Ce procédé très efficace ( $\sim 100 \%$ ) breveté par *Miltenyi Biotec* [118] est aussi commercialisé par d'autres fournisseurs tels que *Dexter* ou encore *StemCell* [119,107].

Depuis une dizaine d'années, plusieurs équipes ont tenté de miniaturiser ce procédé, avec plus ou moins de réussite. La réduction d'échelle permet certes d'avoir des gradients plus élevés et donc des forces plus grandes (cf. chapitre 2). Il n'en demeure pas moins, comme nous l'avons vu dans la partie III-2.3.4, que l'obtention de sources de champ magnétique à l'échelle micrométrique représente la difficulté majeure pour ce type de procédé.

On notera tout de même les travaux de Deng *et al.* qui ont abouti à une puce en PDMS sur laquelle des plots de Ni ont été électrodéposés au moyen d'un moule en PDMS. En appliquant un champ magnétique extérieur, des billes superparamagnétiques et des billes non-magnétiques ont été séparées avec un taux de sélection de 95 % pour une concentration de billes de  $10^4$  billes.ml<sup>-1</sup>.

Pamme *et al.* ont présenté en 2004 les premières techniques de séparation magnétique en flux dans un microsystème. Ces travaux montrent la possibilité de trier des particules amagnétiques et des particules magnétiques de différentes tailles sous l'action d'un aimant externe (figure 1.23)[120].

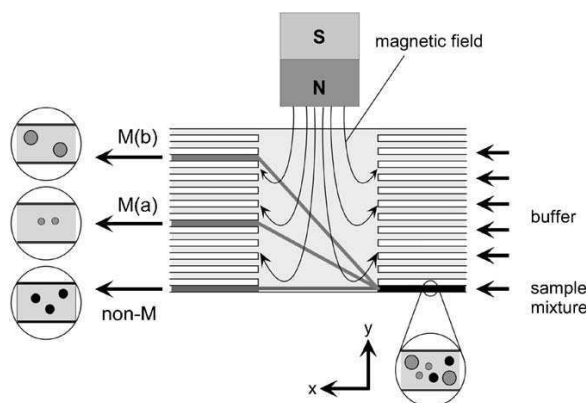


figure 1.23 : Principe d'une séparation magnétique en flux de billes amagnétiques et de billes magnétiques [120].

A l'heure actuelle, la séparation magnétique concerne surtout le tri de billes superparamagnétiques. Pour le cas de cellules, ce type de séparation est spécifique, mais comprend une étape préalable d'immunomarquage.

Il semble également possible de dissocier un groupe de cellules suivant leur propriété magnétique et leur taille. Mellville *et al.* ont montré théoriquement qu'il était possible de dissocier des globules blancs (faiblement diamagnétiques, c'est-à-dire possédant une susceptibilité faiblement négative, cf. chapitre 2) et des globules rouges désoxygénés (faiblement paramagnétiques, *i.e.* de susceptibilité faiblement positive, cf. chapitre 2) [121]. Takayasu *et al.* ont montré en 2000 qu'il était possible de les séparer en utilisant toutefois un système fluide et magnétique macroscopique (~1 m de longueur) [122]. Suite à ces travaux, Zborowski *et al.* ont étudié plus en profondeur l'effet du champ magnétique sur le déplacement du globule rouge (magnéto-vélocimétrie) [123]. Cependant, aucun travail, à notre connaissance, ne relate de séparation magnétique en flux continu du sang à l'échelle micrométrique.

En 2007 est toutefois apparue une expérience à l'échelle macroscopique démontrant la possibilité de séparer des billes diamagnétiques suivant leur densité en un flux continu [124].

En 2009, Tarn *et al.* ont montré la séparation sur puce de billes de polystyrène de différentes tailles au moyen de champs magnétiques intenses créés par une bobine supraconductrice [125]. Les résultats présentés apparaissent préliminaires, aucune caractérisation n'est donnée quant à l'efficacité du tri.

Ces différentes méthodes de tri et de manipulation sont toutes basées sur des lois similaires. Elles sont toutes proportionnelles au gradient du champ ainsi qu'au contraste entre les propriétés physiques de la particule et de son milieu. Toutefois, en ce qui concerne le magnétisme, le piégeage diamagnétique n'a été jusqu'alors que très peu exploité. Ceci peut s'expliquer par le développement, aujourd'hui limité, des sources de champ magnétique intégrées. En conséquence, la manipulation magnétique de particules non marquées magnétiquement n'a été que très peu explorée. Nous proposons ici, en collaboration avec l'Institut Néel, d'utiliser les récentes techniques de dépôt d'aimants en couche épaisse pour manipuler sans contact des objets diamagnétiques. Revenons donc brièvement sur l'historique de la lévitation diamagnétique.

### **III-4 La lévitation diamagnétique : un bref rappel historique**

Au milieu du XIX<sup>ème</sup> siècle Faraday remarquait que certains matériaux étaient repoussés par les sources de champs magnétiques d'où le nom matériaux diamagnétiques. Thomson un peu plus tard montrait que ce type de matériaux devait léviter. Il faudra attendre plus d'un demi siècle pour que Brunbeck démontre la possibilité de mettre du carbone ainsi que du bismuth sans un champ de 2,4T [126].

Les recherches en restent là, jusqu'au jour où un matériau extrêmement diamagnétique est découvert : le carbone graphite pyrolytique. Les possibilités de lévitation sont alors réétudiées [127] et des applications sont envisagées [128,129]. Malgré les propriétés intéressantes du matériau, les chercheurs se trouvent limités par les champs magnétiques qui restent insuffisants. Les années 80 révolutionnent le domaine des sources de champs avec l'apparition de nouveaux types d'aimants, SmCo et NdFeB. Mais c'est le développement des bobines supraconductrices et des bobines de Bitter qui relance les recherches en matière de lévitation. Beaugnon *et al.* parviennent pour la première fois à mettre des liquides en lévitation (eau, alcool) [130,131]. Un peu plus tard, Geim et Berry mettent en lévitation une grenouille sous un champ de 16T dans une bobine de Bitter [132].

L'utilisation de telles bobines représente cependant des expériences lourdes et coûteuses qui voient leurs applications limitées. Pelrine explore donc au milieu des années 90 les possibilités offertes par les aimants [133]. Dans les années 2000, plusieurs démonstrateurs sont mis au point par Roland *et al.* [134], Boukalell *et al.* [135].

C'est en 2004 qu'est explorée la lévitation diamagnétique à l'échelle micrométrique par Lyuksyutov *et al.* [136] et, en parallèle par Chetouani *et al.* [104] qui appliquent tout deux la lévitation diamagnétique à la manipulation de gouttes d'eau et de cellules. C'est dans la continuité de ces derniers travaux que s'inscrit notre travail de thèse.

## **Conclusion : intérêt de la lévitation diamagnétique**

Nous avons montré dans les deux parties précédentes qu'autant en microfluidique digitale qu'en manipulation de billes et de cellules une technique de lévitation et de piégeage



diamagnétiques pourrait constituer une alternative innovante aux approches existantes. Il a en effet été constaté qu'en microfluidique, la miniaturisation des dispositifs n'allait pas sans difficulté. La réduction du rapport volume de l'échantillon sur surface des parois en contact accentue les phénomènes d'adsorption, d'absorption, de dénaturation et de relargage. Ces phénomènes ont pour conséquence des problèmes accrus de contamination, de variation de volume ou encore de perte ou de détérioration des molécules biochimiques. Toutes ces difficultés présentent un réel enjeu autant technique qu'économique pour le développement des laboratoires-sur-puce. Manipuler sans contact des gouttes dans l'air pourrait donc être une solution (parmi d'autres) pour diminuer les problèmes de contamination. Nous verrons au chapitre 4 les avantages et les difficultés inhérentes à la microfluidique sans contact.

Nous avons également comparé 4 techniques différentes de manipulation à distance exploitant les forces optiques, diélectrophorétiques, acoustiques et magnétiques. Il est apparu au regard de l'état de l'art qu'en matière de magnétisme les forces appliquées sur les objets diamagnétiques non marqués n'étaient que très peu étudiées. Les rares techniques relatant l'emploi de forces diamagnétiques à petite échelle nécessitent la présence d'aimants supraconducteurs, ou d'aimants permanents massifs dans le meilleur des cas. Or manipuler sans contact des cellules ou des billes diamagnétiques pourrait aboutir à de nouvelles techniques passives pour le positionnement et le tri de cellules et de billes tout en s'affranchissant du marquage.

Grâce aux récentes avancées techniques obtenues à l'Institut Néel (chapitre 3), la lévitation diamagnétique avec des micro-aimants intégrés est aujourd'hui possible. Elle sera appliquée à la lévitation diamagnétique de gouttes d'eau dans un premier temps (chapitre 4). Nous verrons dans un deuxième temps des applications à la manipulation de billes et de cellules sur des microaimants, où seront montrées de potentielles applications au tri de cellules (chapitre 5).

## Bibliographie

- [1] P. Tabeling, *Introduction à la microfluidique*, Paris (France): Belin, 2003.
- [2] R. Feynman, "There's Plenty of Room at the Bottom," *Miniaturization*, New York: Reinhold Publishing Corporation, 1961, pp. 282-296.
- [3] W. Buehner, J. Hill, T. Williams, et J. Woods, "Application of ink jet technology to a word processing output printer," *IBM Journal of Research and Development*, vol. 21, 1977, pp. 2-9.
- [4] S. Terry, J. Jerman, et J. Angell, "A gas chromatographic air analyzer fabricated on a silicon wafer," *IEEE Transactions on Electron Devices*, vol. 26, 1979, pp. 1880-1886.
- [5] A. Manz, N. Graber, et H. Widmer, "Miniaturized total chemical analysis systems: A novel concept for chemical sensing," *Sensors and Actuators B*, vol. 1, 1990, pp. 244-248.
- [6] D.C. Duffy, J.C. McDonald, O.J.A. Schueller, et G.M. Whitesides, "Rapid prototyping of microfluidic systems in Poly(dimethylsiloxane)," *Analytical Chemistry*, vol. 70, 1998, pp. 4974-4984.
- [7] M.A. Unger, H. Chou, T. Thorsen, A. Scherer, et S.R. Quake, "Monolithic microfabricated valves and pumps by multilayer soft lithography," *Science*, vol. 288, 2000, pp. 113-116.
- [8] G.M. Whitesides, "The origins and the future of microfluidics," *Nature*, vol. 442, 2006, pp. 368-373.
- [9] D.J. Harrison, A. Manz, Z. Fan, H. Luedi, et H.M. Widmer, "Capillary electrophoresis and sample injection systems integrated on a planar glass chip," *Analytical Chemistry*, vol. 64, 1992, pp. 1926-1932.
- [10] A.T. Woolley, D. Hadley, P. Landre, A.J. deMello, R.A. Mathies, et M.A. Northrup, "Functional integration of PCR amplification and capillary electrophoresis in a microfabricated DNA analysis device," *Analytical Chemistry*, vol. 68, 1996, pp. 4081-4086.
- [11] H. Suzuki et C. Ho, "A chaotic mixer for magnetic bead-based micro cell sorter," *Journal of microelectromechanical systems*, vol. 13, 2004, pp. 779-790.
- [12] N. Nguyen et Z. Wu, "Micromixers—a review," *Journal of Micromechanics and Microengineering*, vol. 15, 2005, pp. R1-R16.
- [13] Y. Huiqian, N. Nguyen, et X. Huang, "Micromixer based on Taylor dispersion," *Journal of Physics: Conference Series*, vol. 34, 2006, pp. 136-141.
- [14] D.R. Link, E. Grasland-Mongrain, A. Duri, F. Sarrazin, Z. Cheng, G. Cristobal, M. Marquez, et D.A. Weitz, "Electric control of droplets in microfluidic devices," *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 45, 2006, pp. 2556-2560.
- [15] R.S. Ramsey et J.M. Ramsey, "Generating electrospray from microchip devices using electroosmotic pumping," *Analytical Chemistry*, vol. 69, 1997, pp. 1174-1178.
- [16] P.S. Dittrich et A. Manz, "Lab-on-a-chip: microfluidics in drug discovery," *Nature Reviews in Drug Discovery*, vol. 5, 2006, pp. 210-218.
- [17] A.R. Wheeler, "Microfluidic device for single-cell analysis," *Analytical Chemistry*, vol. 75, 2003, pp. 3581-3586.
- [18] P.S. Dittrich et A. Manz, "Single-molecule fluorescence detection in microfluidic channels : the Holy Grail in [micro]TAS?," *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, vol. 382, 2005, pp. 1771-1782.
- [19] I. Nachamkin, N.J. Panaro, M. Li, H. Ung, P. Ki Yuen, L.J. Krichka, et P. Widling, "Agilent 2100 Bioanalyzer for restriction fragment length polymorphism analysis of

- the *Campylobacter jejuni* flagellin gene,” *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 39, 2001, pp. 754-757.
- [20] C.L. Hansen, E. Skordalakes, J.M. Berger, et S.R. Quake, “A robust and scalable microfluidic metering method that allows protein crystal growth by free interface diffusion,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 99, 2002, pp. 16531-16536.
- [21] S. Teh, R. Lin, L. Hung, et A.P. Lee, “Droplet microfluidics,” *Lab on a Chip*, vol. 8, 2008, pp. 198-220.
- [22] T.M. Squires et S.R. Quake, “Microfluidics: Fluid physics at the nanoliter scale,” *Reviews of Modern Physics*, vol. 77, 2005, p. 977.
- [23] R. Dreyfus, P. Tabeling, et H. Willaime, “Ordered and disordered patterns in two-phase flows in microchannels,” *Physical Review Letters*, vol. 90, 2003, p. 144505.
- [24] P. Garstecki, M.J. Fuerstman, H.A. Stone, et G.M. Whitesides, “Formation of droplets and bubbles in a microfluidic T-junction—scaling and mechanism of break-up,” *Lab on a Chip*, vol. 6, 2006, pp. 437-446.
- [25] A. Gupta, S.M.S. Murshed, et R. Kumar, “Droplet formation and stability of flows in a microfluidic T-junction,” *Applied Physics Letters*, vol. 94, 2009, pp. 164107-3.
- [26] T. Thorsen, R.W. Roberts, F.H. Arnold, et S.R. Quake, “Dynamic pattern formation in a vesicle-generating microfluidic device,” *Physical Review Letters*, vol. 86, 2001, pp. 4163-4166.
- [27] S. Okushima, T. Nisisako, T. Torii, et T. Higuchi, “Controlled production of monodisperse double emulsions by two-step droplet breakup in microfluidic devices,” *Langmuir*, vol. 20, Nov. 2004, pp. 9905-9908.
- [28] S.L. Anna, N. Bontoux, et H.A. Stone, “Formation of dispersions using “flow focusing” in microchannels,” *Applied Physics Letters*, vol. 82, 2003, pp. 364-366.
- [29] L. Yobas, S. Martens, W. Ong, et N. Ranganathan, “High-performance flow-focusing geometry for spontaneous generation of monodispersed droplets,” *Lab on a Chip*, vol. 6, 2006, pp. 1073-1079.
- [30] M.G. Pollack, R.B. Fair, et A.D. Shenderov, “Electrowetting-based actuation of liquid droplets for microfluidic applications,” *Applied Physics Letters*, vol. 77, 2000, pp. 1725-1726.
- [31] Y. Fouillet, D. Jary, C. Chabrol, P. Clautre, et C. Peponnet, “Digital microfluidic design and optimization of classic and new fluidic functions for lab on a chip systems,” *Microfluidics and Nanofluidics*, vol. 4, 2008, pp. 159-165.
- [32] R.B. Fair, “Digital microfluidics: is a true lab-on-a-chip possible?,” *Microfluidics and Nanofluidics*, vol. 3, 2007, pp. 245-281.
- [33] H. Pohl, *Dielectrophoresis The behavior of neutral matter in nonuniform electric fields*, London (UK): Cambridge University Press, 1978.
- [34] R. Ahmed et T.B. Jones, “Dispensing picoliter droplets on substrates using dielectrophoresis,” *Journal of Electrostatics*, vol. 64, 2006, pp. 543-549.
- [35] T. Jones, “Liquid dielectrophoresis on the microscale,” *Journal of Electrostatics*, vol. 51-52, 2001, pp. 290-299.
- [36] L. Ménétrier-Deremble, “Gouttes et champs électriques dans un système microfluidique,” thèse, Université Pierre & Marie Curie, 2007.
- [37] V. Fakhfour, “Inkjet printing and high aspect ratio structuring for polymer-based micro and nano Systems,” Thèse, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, 2008.
- [38] S. Abraham, E.H. Jeong, A. Takahiro, S. Shoji, K.C. Kim, I. Kim, et J.S. Go, “Microfluidics assisted synthesis of well-defined spherical polymeric microcapsules and their utilization as potential encapsulants,” *Lab on a Chip*, vol. 6, 2006, pp. 752-756.

- [39] L. Mugerli, O.N. Burchak, L.A. Balakireva, A. Thomas, F. Chatelain, et M.Y. Balakirev, "Cover Picture: In Situ Assembly and Screening of Enzyme Inhibitors with Surface-Tension Microarrays (Angew. Chem. Int. Ed. 41/2009)," *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 48, 2009, p. 7453.
- [40] C.E. Sims et N.L. Allbritton, "Analysis of single mammalian cells on-chip," *Lab on a Chip*, vol. 7, 2007, pp. 423-440.
- [41] J. Goulpeau, "Intégration de puce à ADN dans un microsystème fluide," thèse, Université Paris 6, 2006.
- [42] V. Noireaux et A. Libchaber, "A vesicle bioreactor as a step toward an artificial cell assembly," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 101, 2004, pp. 17669-17674.
- [43] A.D. Griffiths et D.S. Tawfik, "Miniaturising the laboratory in emulsion droplets," *Trends in Biotechnology*, vol. 24, 2006, pp. 395-402.
- [44] G.R. McDonald, A.L. Hudson, S.M.J. Dunn, H. You, G.B. Baker, R.M. Whittall, J.W. Martin, A. Jha, D.E. Edmondson, et A. Holt, "Bioactive Contaminants Leach from Disposable Laboratory Plasticware," *Science*, vol. 322, 2008, p. 917.
- [45] S.L. Matson, M. Chatterjee, D.A. Stock, J.E. Leet, E.A. Dumas, C.D. Ferrante, W.E. Monahan, L.S. Cook, J. Watson, N.J. Cloutier, M.A. Ferrante, J.G. Houston, et M.N. Banks, "Best practices in compound management for preserving compound integrity and accurately providing samples for assays," *Journal of Biomolecular Screening*, vol. 14, 2009, pp. 476-484.
- [46] J. Watson, E.B. Greenough, J.E. Leet, M.J. Ford, D.M. Drexler, J.V. Belcastro, J.J. Herbst, M. Chatterjee, et M. Banks, "Extraction, identification, and functional characterization of a bioactive substance from automated compound-handling plastic tips," *Journal of Biomolecular Screening*, vol. 14, 2009, pp. 566-572.
- [47] A. Persat, R. Chambers, et J. Santiago, "Basic principles of electrolyte chemistry for microfluidic electrokinetics. Part I: Acid-base equilibria and pH buffers," *Lab on a Chip*, vol. 9, 2009, pp. 2437-2453.
- [48] J.C. McDonald, "Fabrication of microfluidic systems in poly(dimethylsiloxane)," *Electrophoresis*, vol. 21, 2000, pp. 27-40.
- [49] K.J. Regehr, M. Domenech, J.T. Koepsel, K.C. Carver, S.J. Ellison-Zelski, W.L. Murphy, L.A. Schuler, E.T. Alarid, et D.J. Beebe, "Biological implications of polydimethylsiloxane-based microfluidic cell culture," *Lab on a Chip*, vol. 9, 2009, pp. 2132-2139.
- [50] D.J. Graham, D.D. Price, et B.D. Ratner, "Solution Assembled and Microcontact Printed Monolayers of Dodecanethiol on Gold: A Multivariate Exploration of Chemistry and Contamination," *Langmuir*, vol. 18, Mar. 2002, pp. 1518-1527.
- [51] W. Chang, D. Akin, M. Sedlak, M.R. Ladisch, et R. Bashir, "Poly(dimethylsiloxane) (PDMS) and silicon hybrid biochip for bacterial culture," *Biomedical Microdevices*, vol. 5, 2003, pp. 281-290.
- [52] M.W. Toepke et D.J. Beebe, "PDMS absorption of small molecules and consequences in microfluidic applications," *Lab on a Chip*, vol. 6, 2006, pp. 1484-1486.
- [53] E. Ostuni, C.S. Chen, D.E. Ingber, et G.M. Whitesides, "Selective deposition of proteins and cells in arrays of microwells," *Langmuir*, vol. 17, 2001, pp. 2828-2834.
- [54] S. Jon, J. Seong, A. Khademhosseini, T.T. Tran, P.E. Laibinis, et R. Langer, "Construction of Nonbiofouling Surfaces by Polymeric Self-Assembled Monolayers," *Langmuir*, vol. 19, 2003, pp. 9989-9993.
- [55] O. Sudah, G. Chen, et Y. Chiew, "Adsorption of single component and binary mixtures of protein and surfactants at the oil-water interface," *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, vol. 13, 1999, pp. 195-202.

- [56] Q. Jiang et Y. Chiew, "Dynamics of adsorption and desorption of proteins at an air/water interface," *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, vol. 20, 2001, pp. 303-308.
- [57] L.S. Roach, H. Song, et R.F. Ismagilov, "Controlling nonspecific protein adsorption in a plug-based microfluidic system by controlling interfacial chemistry using fluorosurfactants," *Analytical Chemistry*, vol. 77, 2005, pp. 785-796.
- [58] E. Hernandez, T. Phang, X. Wen, et E. Franses, "Adsorption and direct probing of fibrinogen and sodium myristate at the air/water interface," *Journal of Colloid and Interface Science*, vol. 250, 2002, pp. 271-280.
- [59] S. McClellan et E. Franses, "Exclusion of bovine serum albumin from the air/water interface by sodium myristate," *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, vol. 30, 2003, pp. 1-11.
- [60] "Yoon\_AnalChem\_03\_Adsorption\_EWOOD.pdf."
- [61] N. Pamme, "Continuous flow separations in microfluidic devices," *Lab on a Chip*, vol. 7, 2007, pp. 1644-1659.
- [62] O. Lezoray, A. Elmoataz, H. Cardot, et M. Revenu, "Segmentation d'images couleur : applications en microscopie cellulaire," *Traitement du Signal*, vol. 17, 2000, pp. 33-45.
- [63] O. Lezoray, A. Elmoataz, H. Cardot, G. Gougeon, et M. Lecluse, "Color images segmentation: application to serous effusions cytology for computer cellular sorting," *Proceedings of RFIA'98*, Clermont-Ferrand (France): 1998, pp. 287-295.
- [64] M. Frénéa-Robin, "Micromanipulation de particules par diélectrophorèse : application au rangement matriciel et au tri de cellules sur puces.," thèse, Ecole Nationale Supérieure de Cachan, 2003.
- [65] B. Alberts, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, et J. Watson, *Biologie moléculaire de la cellule*, Flammarion, 1995.
- [66] O.P. Hamill, A. Marty, E. Neher, B. Sakmann, et F.J. Sigworth, "Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches," *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, vol. 391, 1981, pp. 85-100.
- [67] G.T. Charras et M.A. Horton, "Single Cell Mechanotransduction and Its Modulation Analyzed by Atomic Force Microscope Indentation," vol. 82, Juin. 2002, pp. 2970-2981.
- [68] K.L. Prime et G.M. Whitesides, "Adsorption of proteins onto surfaces containing end-attached oligo(ethylene oxide): a model system using self-assembled monolayers," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 115, 1993, pp. 10714-10721.
- [69] M. Mrksich, L.E. Dike, J. Tien, D.E. Ingber, et G.M. Whitesides, "Using microcontact printing to pattern the attachment of mammalian cells to self-assembled monolayers of alkanethiolates on transparent films of gold and silver," *Experimental Cell Research*, vol. 235, 1997, pp. 305-313.
- [70] M.N. Yousaf, B.T. Houseman, et M. Mrksich, "Using electroactive substrates to pattern the attachment of two different cell populations," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 98, Mai. 2001, pp. 5992-5996.
- [71] S. Takayama, J.C. McDonald, E. Ostuni, M.N. Liang, P.J.A. Kenis, R.F. Ismagilov, et G.M. Whitesides, "Patterning cells and their environments using multiple laminar fluid flows in capillary networks," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 96, 1999, pp. 5545-5548.
- [72] D.T. Chiu, N.L. Jeon, S. Huang, R.S. Kane, C.J. Wargo, I.S. Choi, D.E. Ingber, et G.M. Whitesides, "Patterned deposition of cells and proteins onto surfaces by using three-dimensional microfluidic systems," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 97, 2000, pp. 2408-2413.

- [73] E. Ostuni, R. Kane, C.S. Chen, D.E. Ingber, et G.M. Whitesides, "Patterning Mammalian Cells Using Elastomeric Membranes," *Langmuir*, vol. 16, 2000, pp. 7811-7819.
- [74] C.P. Tan, B.R. Seo, D.J. Brooks, E.M. Chandler, H.G. Craighead, et C. Fischbach, "Parylene peel-off arrays to probe the role of cell-cell interactions in tumour angiogenesis," *Integrative Biology*, vol. 1, 2009, pp. 587-594.
- [75] D. Wright, B. Rajalingam, S. Selvarasah, M. Dokmeci, et A. Khademhosseini, "Generation of static and dynamic patterned co-cultures using microfabricated parylene-C stencils," *Lab on a Chip*, vol. 7, 2007, pp. 1272-1279.
- [76] A. Azioune, M. Storch, M. Bornens, M. Théry, et M. Piel, "Simple and rapid process for single cell micro-patterning," *Lab on a Chip*, vol. 9, 2009, pp. 1640-1642.
- [77] R. Klebe, "Cytoscribing: a method for micropositioning cells and the construction of two- and three-dimensional synthetic tissues," *Experimental Cell Research*, vol. 179, 1988, pp. 362-373.
- [78] N.E. Sanjana et S.B. Fuller, "A fast flexible ink-jet printing method for patterning dissociated neurons in culture," *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 136, 2004, pp. 151-163.
- [79] H. Kaji, M. Kanada, D. Oyamatsu, T. Matsue, et M. Nishizawa, "Microelectrochemical Approach to Induce Local Cell Adhesion and Growth on Substrates," *Langmuir*, vol. 20, 2004, pp. 16-19.
- [80] M. Théry, V. Racine, M. Piel, A. Pépin, A. Dimitrov, Y. Chen, J. Sibarita, et M. Bornens, "Anisotropy of cell adhesive microenvironment governs cell internal organization and orientation of polarity," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 103, 2006, pp. 19771-19776.
- [81] Y. Roupioz, N. Berthet-Duroire, T. Leïchlé, J. Pourciel, P. Mailley, S. Cortes, M. Villiers, P.N. Marche, T. Livache, et L. Nicu, "Individual Blood-Cell Capture and 2D Organization on Microarrays," *Small*, vol. 5, 2009, pp. 1493-1497.
- [82] I. Biran et D.R. Walt, "Optical Imaging Fiber-Based Single Live Cell Arrays: A High-Density Cell Assay Platform," *Analytical Chemistry*, vol. 74, 2002, pp. 3046-3054.
- [83] M. Deutsch, A. Deutsch, O. Shirihai, I. Hurevich, E. Afrimzon, Y. Shafran, et N. Zurgil, "A novel miniature cell retainer for correlative high-content analysis of individual untethered non-adherent cells," *Lab on a Chip*, vol. 6, 2006, pp. 995-1000.
- [84] J. Voldman, "Electrical Forces for Microscale Cell Manipulation," *Annual Review of Biomedical Engineering*, vol. 8, 2006, pp. 425-454.
- [85] A. Ashkin, "Acceleration and Trapping of Particles by Radiation Pressure," *Physical Review Letters*, vol. 24, 1970, p. 156.
- [86] A. Ashkin et J.M. Dziedzic, "Optical Levitation by Radiation Pressure," *Applied Physics Letters*, vol. 19, Oct. 1971, pp. 283-285.
- [87] C. Coirault, J. Pourny, F. Lambert, et Y. Lecarpentier, "Les pinces optiques en biologie et en médecine," *Médecines/Sciences*, vol. 19, 2003, pp. 363-367.
- [88] K. Svoboda et S.M. Block, "Biological applications of optical forces," *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*, vol. 23, 1994, pp. 247-285.
- [89] P. Rodrigo, R. Eriksen, V. Daria, et J. Glueckstad, "Interactive light-driven and parallel manipulation of inhomogeneous particles," *Optics Express*, vol. 10, 2002, pp. 1550-1556.
- [90] P. Jordan, J. Leach, M. Padgett, P. Blackburn, N. Isaacs, M. Goksor, D. Hanstorp, A. Wright, J. Girkin, et J. Cooper, "Creating permanent 3D arrangements of isolated cells using holographic optical tweezers," *Lab on a Chip*, vol. 5, 2005, pp. 1224-1228.

- [91] R.A. Flynn, A.L. Birbeck, M. Gross, M. Ozkan, B. Shao, M.M. Wang, et S.C. Esener, "Parallel transport of biological cells using individually addressable VCSEL arrays as optical tweezers," *Sensors and Actuators B*, vol. 87, 2002, pp. 239-243.
- [92] N. Mittal, A. Rosenthal, et J. Voldman, "nDEP microwells for single-cell patterning in physiological media," *Lab on a Chip*, vol. 7, 2007, pp. 1146-1153.
- [93] A.B. Fuchs, A. Romani, D. Freida, G. Medoro, M. Abonnenc, L. Altomare, I. Chartier, D. Guergour, C. Villiers, P.N. Marche, M. Tartagni, R. Guerrieri, F. Chatelain, et N. Manaresi, "Electronic sorting and recovery of single live cells from microlitre sized samples," *Lab on a Chip*, vol. 6, 2006, pp. 121-126.
- [94] P. Kauffmann, H. Chetouani, P. Pham, V. Haguët, et G. Reyne, "Magnetophoretic and dielectrophoretic actuations coupled with diamagnetic trapping in air and liquids," *Sensor Letters*, vol. 7, 2009, pp. 1-5.
- [95] C. Ho, R. Lin, W. Chang, H. Chang, et C. Liu, "Rapid heterogeneous liver-cell on-chip patterning via the enhanced field-induced dielectrophoresis trap," *Lab on a Chip*, vol. 6, 2006, pp. 724-734.
- [96] J. Wu, "Acoustical tweezers," *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 89, 1991, pp. 2140-2143.
- [97] M. Almqvist, S. Johansson, T. Laurell, J. Nilsson, et T. Lillieforn, "Microfluidic cell and method for sample handling," U.S. Patent WO/2003/079006.
- [98] D.W. Inglis, R. Riehn, R.H. Austin, et J.C. Sturm, "Continuous microfluidic immunomagnetic cell separation," *Applied Physics Letters*, vol. 85, 2004, pp. 5093-5095.
- [99] M. Zborowski, J.J. Chalmers, et L.R. Moore, "Analytical magnetic techniques in biology," *Magnetic Cell Separation*, Amsterdam (The Netherlands): Elsevier, 2008, pp. 225-247.
- [100] M. Tanase, E.J. Felton, D.S. Gray, A. Hultgren, C.S. Chen, et D.H. Reich, "Assembly of multicellular constructs and microarrays of cells using magnetic nanowires," *Lab on a Chip*, vol. 5, 2005, pp. 598-605.
- [101] C. Lee, H. Lee, et R.M. Westervelt, "Microelectromagnets for the control of magnetic nanoparticles," *Applied Physics Letters*, vol. 79, 2001, pp. 3308-3310.
- [102] N.M. Dempsey, A. Walther, F. May, D. Givord, K. Khlopkov, et O. Gutfleisch, "High performance hard magnetic NdFeB thick films for integration into micro-electro-mechanical systems," *Applied Physics Letters*, vol. 90, 2007, pp. 092509-3.
- [103] A. Walter, C. Marcoux, B. Desloges, R. Grechishkin, D. Givord, et N. Dempsey, "Micro-patterning of NdFeB and SmCo magnet films for integration into micro-electro-mechanical-systems," *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol. 321, 2009, pp. 590-594.
- [104] H. Chetouani, C. Jeandey, V. Haguët, H. Rostaing, C. Dieppedale, et G. Reyne, "Diamagnetic levitation with permanent magnets for contactless guiding and trapping of microdroplets and particles in air and liquids," *IEEE Transactions on Magnetics*, vol. 42, 2006, pp. 3557-3559.
- [105] M. Frénéa-Robin, H. Chetouani, N. Haddour, H. Rostaing, J. Laforêt, et G. Reyne, "Contactless diamagnetic trapping of living cells onto a micromagnet array," *Proceedings of the 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS 2008)*, Vancouver, Canada: 2008, pp. 3360-3363.
- [106] H. Chetouani, V. Haguët, C. Jeandey, C. Pigot, A. Walther, N. Dempsey, F. Chatelain, B. Delinchant, et G. Reyne, "Diamagnetic levitation of beads and cells above permanent magnets," *Proc. Transducers & Eurosensors*, Lyon (France): 2007, pp. 715-718.

- [107] M. Kersaudy-Kerhoas, R. Dhariwal, et M. Desmulliez, "Recent advances in microparticle continuous separation," *IET Nanobiotechnology*, vol. 2, 2008, pp. 1-13.
- [108] K. Ladavac, K. Kasza, et D.G. Grier, "Sorting mesoscopic objects with periodic potential landscapes: Optical fractionation," *Physical Review E*, vol. 70, 2004, p. 010901.
- [109] M.P. MacDonald, G.C. Spalding, et K. Dholakia, "Microfluidic sorting in an optical lattice," *Nature*, vol. 426, 2003, pp. 421-424.
- [110] M. Washizu, S. Suzuki, O. Kurosawa, T. Nishizaka, et T. Shinohara, "Molecular dielectrophoresis of biopolymers," *IEEE Transactions on Industry Applications*, vol. 30, 1994, pp. 835-843.
- [111] A. Menachery et R. Pethig, "Controlling cell destruction using dielectrophoretic forces," *Nanobiotechnology, IEE Proceedings*, vol. 152, 2005, pp. 145-149.
- [112] L. Yang, P.P. Banada, M.R. Chatni, K.S. Lim, A.K. Bhunia, M. Ladisch, et R. Bashir, "A multifunctional micro-fluidic system for dielectrophoretic concentration coupled with immuno-capture of low numbers of *Listeria monocytogenes*," *Lab on a Chip*, vol. 6, 2006, pp. 896-905.
- [113] J. Yang, Y. Huang, X. Wang, F.F. Becker, et P.R. Gascoyne, "Differential analysis of human leukocytes by dielectrophoretic field-flow-fractionation," *Biophysical Journal*, vol. 78, 2000, pp. 2680-2689.
- [114] S. Fiedler, S.G. Shirley, T. Schnelle, et G. Fuhr, "Dielectrophoretic sorting of particles and cells in a microsystem," *Analytical Chemistry*, vol. 70, 1998, pp. 1909-1915.
- [115] F. Petersson, A. Nilsson, C. Holm, H. Jönsson, et T. Laurell, "Continuous separation of lipid particles from erythrocytes by means of laminar flow and acoustic standing wave forces," *Lab on a Chip*, vol. 5, 2005, pp. 20-22.
- [116] A. Nilsson, F. Petersson, H. Jönsson, et T. Laurell, "Acoustic control of suspended particles in micro fluidic chips," *Lab on a Chip*, vol. 4, 2004, pp. 131-135.
- [117] S. Kapishnikov, V. Kantsler, et V. Steinberg, "Continuous particle size separation and size sorting using ultrasound in a microchannel," *Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment*, vol. 2006, 2006, p. P01012.
- [118] S. Miltenyi, A. Radbruch, W. Weichel, W. Müller, C. Göttlinger, et K. Meyer, "Trennsäule für die magnetische Separierung von Zellen, Zellaggregaten, und zellulären Bestandteilen," U.S. Patent brevet DE 3720844.
- [119] S. Miltenyi, W. Müller, W. Weichel, et A. Radbruch, "High gradient magnetic cell separation with MACS," *Cytometry*, vol. 11, 1990, pp. 231-238.
- [120] N. Pamme, J.C. Eijkel, et A. Manz, "On-chip free-flow magnetophoresis: Separation and detection of mixtures of magnetic particles in continuous flow," *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol. 307, 2006, pp. 237-244.
- [121] D. Melville, F. Paul, et S. Roath, "Direct magnetic separation of red cells from whole blood," *Nature*, vol. 255, 1975, p. 706.
- [122] M. Takayasu, N. Duske, S. Ash, et F. Friedlaender, "HGMS Studies of Blood Cell Behavior in Plasma," *IEEE Transactions on Magnetics*, vol. 18, 1982, pp. 1520-1522.
- [123] M. Zborowski, G.R. Ostera, L.R. Moore, S. Milliron, J.J. Chalmers, et A.N. Schechter, "Red blood cell magnetophoresis," vol. 84, 2003, pp. 2638-2645.
- [124] A. Winkleman, R. Perez-Castillejos, K.L. Gudiksen, S.T. Phillips, M. Prentiss, et G.M. Whitesides, "Density-Based diamagnetic separation: devices for detecting binding events and for collecting unlabeled diamagnetic particles in paramagnetic solutions," *Analytical Chemistry*, vol. 79, 2007, pp. 6542-6550.
- [125] M.D. Tarn, N. Hirota, A. Iles, et N. Pamme, "On-chip diamagnetic repulsion in continuous flow," *Science and Technology of Advanced Materials*, vol. 10, 2009, p. 014611.



- [126] W. Brunbeck, "Freies schweben diamagnetischer korper im magnetfeld," *Zeitschrift fur Physik*, vol. 112, 1939, pp. 753-763.
- [127] R.D. Waldron, "Diamagnetic Levitation Using Pyrolytic Graphite," *Review of Scientific Instruments*, vol. 37, 1966, pp. 29-35.
- [128] I. Simon, "Diamagnetic accelerometer," U.S. Patent brevet US 3 465 598.
- [129] R.D. Waldron, "Diamagnetic levitation and/or stabilizing device.," U.S. Patent brevet US 3 597022 .
- [130] E. Beaugnon, D. Fabregue, D. Billy, J. Nappa, et R. Tournier, "Dynamics of magnetically levitated droplets," *Physica B*, vol. 294-295, Mar. 2001, pp. 715-720.
- [131] E. Beaugnon et R. Toumier, "Levitation of water and organic substances in high static magnetic fields," *Journal de Physique III*, vol. 1, 1991, pp. 1423-1428.
- [132] M.V. Berry et A.K. Geim, "Of flying frogs and levitrons," *European Journal of Physics*, vol. 18, 1997, pp. 307-313.
- [133] R.E. Pelrine, "Magnetic field levitation," U.S. Patent brevet US 5 396136.
- [134] M. Roland, J. Standtner, et H. Bleuler, "Diamagnetic suspension system for small rotors ," *Journal of Micromecatronics*, vol. 1, 2001, pp. 131-137.
- [135] M. Boukalell, J. Abadie, et E. Piat, "Levitated micro-nano force sensor using diamagnetic materials," *Proceedings of the 2003 IEEE/RSJ*, Las Vegas, Nevada: IEEE, 2003, pp. 529-534.
- [136] I.F. Lyuksyutov, D.G. Naugle, et K.D.D. Rathnayaka, "On-chip manipulation of levitated femtodroplets," *Applied Physics Letters*, vol. 85, 2004, pp. 1817-1819.





## Chapitre 2 : Rappels de magnétisme et principe de la lévitation diamagnétique

<b>CHAPITRE 2 : RAPPELS DE MAGNETISME ET PRINCIPE DE LA LEVITATION DIAMAGNETIQUE.....</b>	<b>- 45 -</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>- 46 -</b>
<b>I. MAGNETOSTATIQUE.....</b>	<b>- 46 -</b>
I-1 LES EQUATIONS DE MAXWELL EN APPROXIMATION STATIQUE .....	- 46 -
I-2 THEOREME DE SUPERPOSITION.....	- 49 -
I-3 RELATIONS ENTRE L'INDUCTION MAGNETIQUE ET LE CHAMP D'EXCITATION.....	- 50 -
<b>II. CLASSIFICATION DES MATERIAUX MAGNETIQUES .....</b>	<b>- 52 -</b>
II-1 MATERIAUX FERROMAGNETIQUES.....	- 52 -
II-2 LES MATERIAUX PARAMAGNETIQUES ET SUPERPARAMAGNETIQUES .....	- 54 -
II-3 MATERIAUX DIAMAGNETIQUES .....	- 57 -
II-4 CONCLUSION PARTIELLE.....	- 59 -
<b>III. EXPRESSION DE LA FORCE MAGNETOPHORETIQUE .....</b>	<b>- 59 -</b>
III-1 AIMANTATION DE LA PARTICULE.....	- 59 -
III-2 DEMONSTRATION DE LA FORCE MAGNETOPHORETIQUE.....	- 60 -
III-3 QUELQUES OBSERVATIONS SUR LA FORCE MAGNETOPHORETIQUE .....	- 62 -
<b>IV. NOTION DE REDUCTION D'ECHELLE .....</b>	<b>- 63 -</b>
IV-1 REDUCTION D'ECHELLE EN MAGNETISME .....	- 64 -
IV-2 COMPARAISON DES FORCES DIAMAGNETIQUES AVEC LES FORCES DIELECTROPHORETIQUES .....	- 66 -
IV-3 COMPARAISON ENTRE LES FORCES DIAMAGNETIQUES ET LES FORCES EN MICROFLUIDIQUE.....	- 67 -
<b>V. OBTENTION DE LA LEVITATION DIAMAGNETIQUE.....</b>	<b>- 76 -</b>
V-1 CRITERE DE SUSTENTATION.....	- 77 -
V-2 STABILITE.....	- 78 -
V-3 CONCLUSION PARTIELLE .....	- 82 -
<b>VI. MODELISATION ANALYTIQUE DE LA LEVITATION DIAMAGNETIQUE .....</b>	<b>- 83 -</b>
<b>VII. CONCLUSIONS DU CHAPITRE.....</b>	<b>- 86 -</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>- 88 -</b>

## Introduction

Dans ce chapitre nous proposons d'exposer les principes de la lévitation diamagnétique. On tentera notamment d'expliquer par des considérations de loi d'échelle l'enjeu et les difficultés de la miniaturisation pour la lévitation diamagnétique. L'actionnement et les forces diamagnétiques peuvent être englobés par le terme générique de magnétophorèse qui traduit la mise en mouvement d'un corps magnétique par un champ magnétique non-uniforme.

Nous aborderons ce chapitre par une 1<sup>ère</sup> partie dédiée aux générales de la magnétostatique qui régissent la magnétophorèse. Nous rappellerons dans une 2<sup>ème</sup> partie le classement usuel des différents types de matériaux magnétiques.

L'expression de la force magnétophorétique appliquée aux objets diamagnétiques sera établie et discutée dans une 3<sup>ème</sup> partie. Une 4<sup>ème</sup> partie expliquera en quoi la réduction d'échelle permet d'augmenter la force magnétique par rapport au poids. Enfin, nous exposerons dans une 5<sup>ème</sup> partie pourquoi et comment cette force permet d'obtenir une lévitation stable d'objets diamagnétiques.

Nous concluons ce chapitre en justifiant le choix d'une méthode de calcul analytique de la force diamagnétique (partie VI). Nous détaillerons les différentes hypothèses simplificatrices pour le cas particulier de la magnétophorèse de particules diamagnétiques avec des aimants permanents. En guise d'illustration, nous traiterons le cas de la lévitation d'une goutte d'eau dans l'air.

## I. Magnétostatique

Le terme « magnétostatique » est utilisé pour décrire les phénomènes magnétiques pour lesquels le champ magnétique est supposé invariant dans le temps et dans l'espace. En pratique, les conditions de magnétostatique peuvent être étendues aux cas où l'induction magnétique varie suffisamment lentement pour négliger le couplage électromagnétique.

### ***I-1 Les équations de Maxwell en approximation statique***

#### **I-1.1 Deux champs statiques indépendants**

Les équations de Maxwell sont une formulation générale du champ électromagnétique. Elles correspondent aux 4 équations suivantes :

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{E} = -\frac{\rho}{\epsilon_0 \epsilon_r} \quad (2.1)$$

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{B} = 0 \quad (2.2)$$

$$\vec{\nabla} \otimes \vec{E} = -\frac{\partial \vec{B}}{\partial t} \quad (2.3)$$

$$\vec{\nabla} \otimes \vec{B} = \epsilon\mu \frac{\partial \vec{E}}{\partial t} + \mu \vec{j} \text{ avec } \epsilon = \epsilon_0 \epsilon_r \text{ et } \mu = \mu_0 \mu_r \quad (2.4)$$

$\vec{E}$  et  $\vec{B}$  représentent respectivement le **champ électrique** et l'**induction magnétique**,  $\rho$  la densité volumique de charges,  $\vec{j}$  le vecteur densité de courant.  $\epsilon$  représente la permittivité diélectrique du milieu : produit de la permittivité diélectrique du vide  $\epsilon_0 = 8,854 \times 10^{-12} \text{ m}^3 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{s}^4 \cdot \text{A}^2$  et de la permittivité relative  $\epsilon_r$ . De même,  $\mu$  représente la perméabilité magnétique du milieu qui est le produit de la perméabilité magnétique du vide  $\mu_0 = 4\pi \times 10^{-7} = 1,2566 \times 10^{-6} \text{ m} \cdot \text{kg} \cdot \text{s}^{-2} \cdot \text{A}^{-2}$  et la perméabilité magnétique relative  $\mu_r$ .

En génie électrique, les champs étant variables dans le temps, on est amené à prendre en compte le couplage électromagnétique qui apparaît dans les équations de Maxwell (2.3) et (2.4). En magnétisme, ceci revient à considérer la présence de courants induits sur une épaisseur de peau inférieure à la taille des milieux dans lequel se propage le champ magnétique<sup>1</sup>

Dans notre cas, l'induction magnétique provient d'aimants permanents supposés linéaires. D'autre part, seule la lévitation d'objets diamagnétiques micrométriques et peu conducteurs se déplaçant lentement dans le temps est considérée. La présence de courants induits est de ce fait négligeable. On peut alors se placer dans le cadre d'une **hypothèse statique**. On considère ainsi qu'aucune des grandeurs ne varie significativement dans le temps. Si toutefois les charges se déplacent, leur mouvement correspond à un courant continu ( $\rho$  et  $\vec{j}$  sont alors constants) [1]. Nous avons donc :

$$\frac{\partial \vec{B}}{\partial t} = \vec{0} \quad (2.5)$$

$$\frac{\partial \vec{E}}{\partial t} = \vec{0} \quad (2.6)$$

Et les équations de Maxwell (2.3) et (2.4) s'écrivent :

$$\vec{\nabla} \otimes \vec{E} = \vec{0} \quad (2.7)$$

$$\vec{\nabla} \otimes \vec{B} = \mu \vec{j} \quad (2.8)$$

Les phénomènes magnétiques et électriques sont donc indépendants.

---

<sup>1</sup> Dans la communauté des chercheurs travaillant en Génie Electrique, la prise en compte d'un tel couplage revient à se placer sous l'hypothèse quasi-statique. Cette terminologie est différente chez les physiciens, où l'hypothèse quasi-statique revient à considérer la présence de champs variables sans toutefois prendre en compte les phénomènes de couplage électromagnétique. C'est cette seconde terminologie qui sera employée au chapitre 6.

Au chapitre 6, la présence d'un champ électrique harmonique mis en œuvre dans une configuration originale, nous conduira à rediscuter plus en détails cette hypothèse.

### I-1.2 Notion de courants internes et externes

Dans le cas de la lévitation diamagnétique, c'est la 4<sup>ème</sup> équation de Maxwell qui rend compte de l'origine de l'induction magnétique. En effet, les équations (2.4) et (2.8) traduisent le lien entre l'induction magnétique et le courant électrique. Ainsi, partout où circulent des courants  $\vec{j}_{ext}$ , il y a des champs magnétiques. A l'inverse, tout champ magnétique peut être modélisé par un courant électrique surfaciques et volumiques  $\vec{j}_{in}$ . En d'autres termes, le vecteur  $\vec{j}$  est composé de deux contributions  $\vec{j}_{in}$  et  $\vec{j}_{ext}$  :

$$\vec{j} = \vec{j}_{in} + \vec{j}_{ext} \quad (2.9)$$

En absence de conducteurs comme sources de champs magnétiques, les sources de courants extérieurs  $\vec{j}_{ext}$  sont nulles.

Cependant, l'aimantation  $\vec{M}$  d'un matériau peut être représentée par une densité équivalente de courants électriques surfaciques et volumiques, appelés ici courants internes  $\vec{j}_{in}$  comme l'expliquent les ouvrages [1-3] : il ne s'agit que d'un modèle équivalent au matériau. Il remplace la vraie nature de celui-ci par un ensemble de courants qui produisent le même champ magnétique extérieur. L'équivalence s'arrête d'ailleurs strictement là. Il ne fait pas sens d'analyser ce qui se produit au sein du matériau à l'aide de ce modèle équivalent. Seul le champ vu de l'extérieur est identique et donc l'interaction du matériau avec son milieu environnant le sera aussi. Les expressions de la densité de courant surfacique  $\vec{j}_{ins}$  et volumique  $\vec{j}_{inv}$  sont données respectivement par :

$$\vec{j}_{ins} = \vec{M} \otimes \vec{n}, \quad \vec{j}_{inv} = \vec{\nabla} \otimes \vec{M} \quad (2.10)$$

Par conséquent, d'après les équations (2.2), (2.4), (2.9) et (2.10), l'induction magnétique  $\vec{B}$  produite par un élément magnétique possédant une aimantation  $\vec{M}$ , vérifie les relations suivantes :

$$\begin{cases} \vec{\nabla} \otimes \vec{B} = \mu_0 \vec{\nabla} \otimes \vec{M} \\ \vec{\nabla} \cdot \vec{B} = 0 \end{cases} \quad (2.11)$$

### I-1.3 Notion de potentiel vecteur

A l'instar du potentiel électrique directement lié à la distribution des charges dans l'espace, en magnétisme, on définit le potentiel vecteur  $\vec{A}$ , conséquence directe de l'équation (2.2) par :

$$\vec{B} = \vec{\nabla} \otimes \vec{A} \quad (2.12)$$

Cette relation n'implique cependant pas l'unicité de  $\vec{A}$ , pour une même induction  $\vec{B}$ . Aussi limite-t-on le plus souvent son nombre de degrés de liberté en lui rajoutant une contrainte appelée jauge de Coulomb, dans le cas statique :

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{A} = 0 \quad (2.13)$$

*Remarque* : le problème de l'unicité de  $\vec{A}$  n'est pas central car il est généralement utilisé comme intermédiaire de calcul pour déterminer l'induction magnétique  $\vec{B}$ .

En combinant les expressions (2.8) et (2.12), on peut écrire :

$$\vec{\nabla} \otimes (\vec{\nabla} \otimes \vec{A}) = \mu \vec{j} \quad (2.14)$$

Ce qui donne :

$$\vec{\nabla}(\vec{\nabla} \cdot \vec{A}) - \nabla^2 \vec{A} = \mu \vec{j} \quad (2.15)$$

La Jauge de Coulomb (2.13), nous permet de simplifier (2.15) en :

$$-\nabla^2 \vec{A} = \mu \vec{j} \quad (2.16)$$

La résolution de cette équation de Poisson permet de calculer la distribution du potentiel vecteur en statique. Elle est notamment résolue dans les simulations numériques par éléments finis. Dans notre cas, elle sera utilisée au chapitre 4 (Section II-1.1.1) pour la simulation d'un système magnétique non-linéaire.

## **I-2 Théorème de superposition**

L'équation (2.8) montre que la relation entre  $\vec{B}$  et  $\vec{j}$  est linéaire. Lorsque les matériaux sont linéaires, superposer diverses sources de champs magnétiques ou diverses sources de courant est possible. On peut alors calculer séparément les termes de sources et de courants et retrouver, grâce au théorème de superposition, l'effet global (ici l'induction magnétique) comme étant la somme des effets calculés séparément.

Le théorème de superposition n'est plus valable dans le cas de phénomènes plus complexes comme : la saturation des matériaux ferromagnétiques, ou encore dans le cas de non linéarités présentes au sein d'aimants de faible coercivité. Prenons le cas de deux sources de champs non linéaires A et B. L'induction créée par A va modifier celle créée par B et vice-versa. Les deux sources de champs ne peuvent donc pas être calculées séparément.

Dans la majorité des situations abordées au cours de cette thèse, nous travaillerons avec des aimants permanents de très bonne qualité qui ne perdent donc pas leur aimantation. Dans les cas considérés, le théorème de superposition peut s'appliquer. Cela permet une résolution analytique où les différentes sources magnétiques sont superposées en tout point de l'espace. Prenons l'exemple de deux aimants qui engendrent deux inductions magnétiques  $\vec{B}_1$  et  $\vec{B}_2$ . En



chaque point de l'espace, l'induction magnétique total  $\vec{B}_0$  engendré par ces deux sources est donné par :

$$\vec{B}_0(x, y, z) = \vec{B}_1(x, y, z) + \vec{B}_2(x, y, z) \quad (2.17)$$

*Remarque :* La force s'exprimant en  $\vec{B}^2$  dans beaucoup de cas pratiques est non linéaire. La force créée par un aimant ne peut donc pas être superposée à celle créée par un autre aimant.

### **I-3 Relations entre l'induction magnétique et le champ d'excitation**

Nous allons maintenant introduire le champ d'excitation magnétique (ou champ magnétisant)  $\vec{H}$  (A.m<sup>-1</sup>) qui se définit comme étant :

$$\vec{H} = \frac{\vec{B}}{\mu} \quad (2.18)$$

Dans le vide et dans l'air, ce dernier se définit par :

$$\vec{H} = \frac{\vec{B}}{\mu_0} \quad (2.19)$$

Dans le vide et dans l'air, les vecteurs  $\vec{B}$  et  $\vec{H}$ , sont colinéaires ainsi que dans tout milieu magnétique linéaire isotrope.

Le champ d'excitation magnétique  $\vec{H}$  est conventionnellement utilisé comme un terme source contrairement à l'induction magnétique  $\vec{B}$  qui est généralement utilisée comme réponse magnétique<sup>2</sup>. Cette convention permet de simplifier les équations de Maxwell en départageant les termes sources des termes induits. L'équation peut alors s'écrire :

$$\vec{\nabla} \otimes \vec{H} = \frac{\partial \vec{D}}{\partial t} + \vec{j} \quad (2.20)$$

On définit alors le vecteur aimantation  $\vec{J}$  (T), qui caractérise la réaction du milieu, ici son aimantation, en présence des conditions extérieures qui lui sont imposées. Les champs d'excitation et l'aimantation se superposent :

$$\vec{B} = \mu_0 \vec{H} + \vec{J} \quad (2.21)$$

Tant que l'aimantation est proportionnelle à l'excitation, on peut écrire :

---

<sup>2</sup> On retrouve cette dissociation dans le domaine électrique, où  $\vec{E}$  est considéré comme le champ électrique exciteur tandis le vecteur déplacement associé  $\vec{D}$  prend en compte l'induction électrique

$$\vec{J} = \mu_0 \chi \vec{H} \quad (2.22)$$

où  $\chi$  représente la susceptibilité volumique du matériau. Il en résulte une nouvelle expression liant  $\vec{B}$  et  $\vec{H}$  :

$$\vec{B} = \mu_0 (\chi + 1) \vec{H} = \mu_0 \mu_r \vec{H} = \mu \vec{H} \quad (2.23)$$

où  $\mu$  représente la perméabilité absolue et  $\mu_r$  la perméabilité relative du matériau.

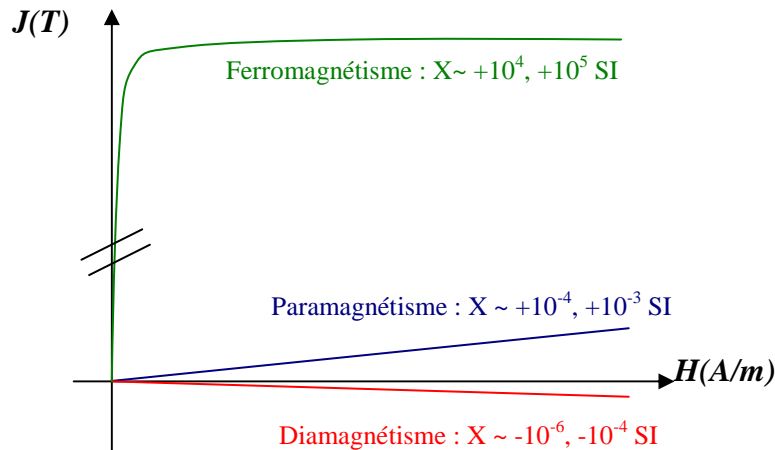


figure 2.1 : Illustration du comportement des corps magnétiques : la courbe  $J(H)$  est linéaire dans le cas des matériaux paramagnétiques et diamagnétiques et non linéaire dans le cas des matériaux ferromagnétiques.

On voit sur la figure 2.1 que la susceptibilité magnétique  $\chi$  est une grandeur caractéristique des matériaux magnétiques. Suivant le type de matériau magnétique, elle peut s'étendre de valeurs faiblement négatives autour de  $-10^{-6}$  à  $-10^{-4}$  pour les matériaux diamagnétiques, à des valeurs fortement positives allant jusqu'à  $10^4$  voire  $10^5$  pour les matériaux ferromagnétiques. De plus, en fonction du champ d'excitation magnétique  $H$ , la susceptibilité magnétique peut être constante ou bien varier ; le matériau est alors linéaire ou non-linéaire. Selon leur caractéristique, les matériaux peuvent ainsi être classés en trois grandes familles : ferromagnétique, paramagnétique et diamagnétique (cf. tableau 2.1). Cette classification magnétique des matériaux est détaillée dans la partie suivante.

Susceptibilité magnétique $\chi$ (SI)			
	Module (Ordre de grandeur)	Signe	$J(H)$
Ferromagnétiques	$10^4$ - $10^5$	positif	non linéaire
Paramagnétiques	$10^{-4}$ - $10^{-3}$	positif	linéaire
Diamagnétiques	$-10^{-6}$ - $-10^{-4}$	négatif	linéaire

tableau 2.1 : Ordres de grandeur de la susceptibilité magnétique dans les matériaux.

## **II. Classification des matériaux magnétiques**

Les matériaux magnétiques existent dans la nature. Ils présentent la particularité de devenir une source de champ magnétique sous certaines conditions. La plupart des phénomènes magnétiques observés dans ces matériaux sont très faibles à l'état naturel. De plus, pour la majorité de ces corps, les propriétés magnétiques ne se manifestent réellement qu'en présence d'un champ excitateur.

Au niveau de l'atome, on peut classer les matériaux selon leur moment dipolaire atomique. Celui-ci peut être permanent (ferromagnétisme, paramagnétisme) ou induit (diamagnétisme). On peut encore subdiviser les matériaux, selon la facilité des dipôles magnétiques à s'orienter dans une même direction. Cette orientation résulte d'un minimum énergétique entre un ensemble d'énergies, dont l'énergie de Zeemann (énergie d'aimantation), l'énergie de couplage d'échange entre chaque moment dipolaire, l'énergie magnétocristalline si la structure est orientée, l'énergie thermique... De manière générale, l'énergie thermique a tendance à agiter les dipôles magnétiques dans toutes les directions, tandis que l'énergie de Zeemann et l'énergie de couplage d'échange tendent à privilégier une direction d'aimantation.

Dans cette optique, nous présentons ci-après les principaux matériaux magnétiques et les différentes interactions qu'ils engendrent lorsqu'ils sont plongés dans un champ magnétique excitateur. Nous commencerons par décrire les matériaux bien connus que sont les ferromagnétiques. Nous évoquerons ensuite les matériaux paramagnétiques qui seront utilisés comme agent de contraste magnétique au chapitre 5. Nous terminerons enfin sur les matériaux diamagnétiques qui constituent l'objectif principal de cette thèse.

### **II-1 Matériaux ferromagnétiques**

Les atomes des matériaux ferromagnétiques possèdent des moments magnétiques permanents. Du fait des fortes interactions d'échange entre moments proches, l'orientation du moment d'un atome est liée à celle de ses atomes voisins. On observe alors le regroupement des atomes en domaines microscopiques dans lesquels le moment atomique de tous les atomes s'oriente dans la même direction (figure 2.2). Ces domaines sont appelés domaines de Weiss [3]. On pourrait considérer qu'un domaine de Weiss représente un microaimant en lui-même. En l'absence de champ, ces domaines s'orientent de sorte que le matériau présente une aimantation globale nulle afin de minimiser l'énergie magnétostatique (dite magnétique) très importante en particulier dans l'air aux alentours du matériau (l'expression de cette énergie en milieu linéaire, donc dans l'air, est équivalente à  $\frac{1}{2} \mathbf{B} \cdot \mathbf{H}$ ). Les domaines s'auto-organisent afin d'éviter au maximum que le champ magnétique qu'ils produisent ne sorte dans l'air. L'essentiel du champ qu'ils génèrent passe de fait d'un domaine à l'autre et se reboucle au sein même du matériau (domaines dits de fermeture). Par contre, en présence d'un champ excitateur, chaque moment tend à s'aligner dans la direction du champ (figure 2.2).

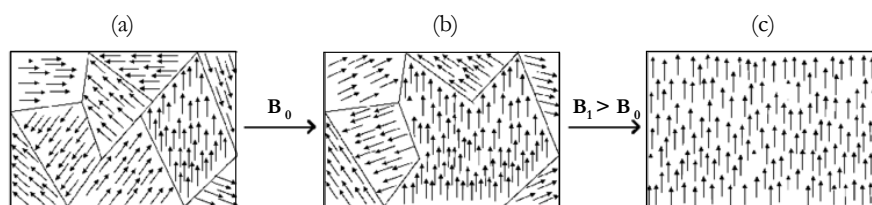


figure 2.2 : L'orientation des domaines de Weiss dans les matériaux ferromagnétiques, (a) sans champ d'excitation externe, (b) en présence d'un champ extérieur, (c) saturation du matériau soumis à un champ magnétique extérieur de forte intensité.

### II-1.1 Matériaux ferromagnétiques doux.

Dans les matériaux ferromagnétiques « doux », lorsque tous les moments sont alignés, un niveau de saturation est atteint (figure 2.2.c). La susceptibilité tend alors vers 0, sa perméabilité relative vers celle de l'air (ou du vide) (équation (2.19)).

Matériaux ferromagnétiques	susceptibilités magnétiques volumiques typiques $\chi$ maximales (unités S.I.)
Cobalt	250
Nickel	600
Fer	10 000
Mumétal	100 000

tableau 2.2 : Susceptibilité magnétique de quelques matériaux ferromagnétiques doux.

L'aimantation jusqu'à saturation des matériaux doux est réalisée facilement avec un champ magnétique extérieur relativement faible, comme le montre la courbe bleue de la figure 2.4. Leur susceptibilité est donc importante, de 100 à  $10^5$  (tableau 2.2). Les matériaux doux ont une influence importante sur le champ extérieur. Il est effectivement énergétiquement beaucoup plus facile pour le champ magnétique de les traverser que de traverser le vide ou l'air (figure 2.3). Ils sont donc très couramment utilisés pour canaliser ou concentrer le champ. Ils permettent d'atteindre un niveau de champ élevé dans la zone de travail (souvent un entrefer pour des forces) sans avoir à dépenser une énorme quantité d'énergie pour les zones 'inutiles' de rebouclage du flux magnétique.

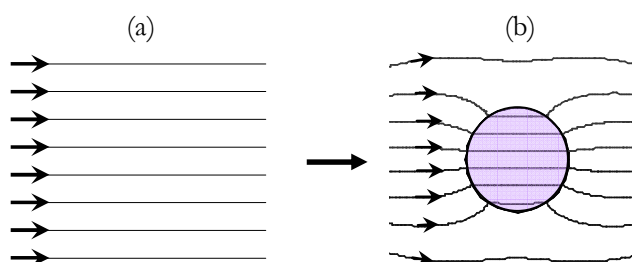


figure 2.3 : (a) Lignes d'induction magnétique (qui sont aussi les isovaleurs de  $\mathbf{A}$ ) en champ uniforme (par exemple le champ magnétique terrestre à notre échelle), (b) modification des lignes d'induction en présence d'un corps ferromagnétique doux.

### II-1.2 Matériaux ferromagnétiques durs.

Comme le montre la courbe rouge de la figure 2.4, les matériaux magnétiques durs se distinguent des doux par une forte hystérésis. Ainsi lorsque le champ excitateur est retiré, ils créent leur propre champ magnétique, dit permanent. Leur aimantation peut être considérée comme rémanente car les domaines de Weiss restent bloqués et ont besoin de beaucoup d'énergie pour rebasculer (*e.g.* champ inverse supérieur au champ coercitif  $H_c$ , température atteignant la température de Curie<sup>3</sup>).

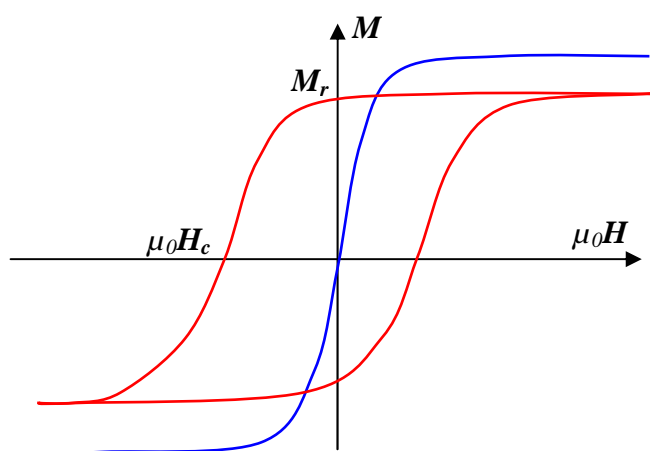


figure 2.4 : Cycles d'hystérésis correspondant aux matériaux doux en bleu et aux matériaux durs en rouge.

## II-2 Les matériaux paramagnétiques et superparamagnétiques

Nous décrirons dans cette partie l'aimantation des matériaux paramagnétiques et superparamagnétiques. Avant toute chose, l'unité couramment utilisée pour le moment

<sup>3</sup> En toute rigueur, la coercivité de l'aimant diminue avec la température, aussi observe-t-on expérimentalement l'inversion de l'aimantation pour des températures inférieures à la température de Curie.

magnétique dipolaire est le magnéton de Bohr qui représente le moment orbitalaire de l'électron de l'atome d'hydrogène [4] :

$$\mu_B = \frac{h}{4\pi} \frac{e}{m_e} \approx 9,27 \cdot 10^{-24} \text{ J.T}^{-1} \quad (2.24)$$

où  $h=6,626 \cdot 10^{-34}$  J.s représente la constante de Planck,  $e=1,602 \cdot 10^{-19}$  C est la charge élémentaire de l'électron et  $m_e \sim 9,109 \cdot 10^{-31}$  kg est la masse de l'électron.

## II-2.1 Les matériaux paramagnétiques

Les matériaux paramagnétiques ont une susceptibilité faiblement positive à température ambiante ( $10^{-4} < \chi < 10^{-3}$ ) qui est inversement proportionnelle à la température. Cette variation est décrite par la loi de Curie qui caractérise le comportement des atomes libres paramagnétiques. Ceci peut s'interpréter de la manière suivante :

Un matériau paramagnétique contient des atomes magnétiques dont le moment est libre de s'orienter dans n'importe quelle direction. En l'absence de champ, les atomes sont donc dirigés aléatoirement, et par conséquent l'aimantation du matériau est nulle. Lorsqu'un champ magnétique est appliqué, ces moments ont tendance à s'aligner dans le sens du champ magnétique. Ce comportement est similaire à celui d'un ferromagnétique qui a lieu lorsque la température est très inférieure à une température critique dite de Curie.

Cependant à température supérieure à celle de Curie, l'agitation thermique s'oppose au parallélisme des moments atomiques, si bien que, quel que soit le champ magnétique, les moments magnétiques des atomes ne sont jamais totalement alignés. La compétition entre le mouvement brownien et l'alignement des moments atomiques décrite par Langevin a montré que l'aimantation moyenne d'un moment magnétique  $\langle \mu \rangle$  se comporte de la manière suivante :

$$\frac{\langle \mu \rangle}{\mu_A} = \coth x - \frac{1}{x} \text{ avec } x = \frac{\mu_A B_0}{kT} \quad (2.25)$$

où  $\mu_A$  représente le moment atomique de l'atome considéré et  $B_0$  le champ magnétique extérieur. A température ambiante, l'énergie magnétique est très faible devant l'énergie thermique  $kT$ . La saturation du matériau n'est en pratique quasiment jamais atteinte. La susceptibilité (ici molaire) du matériau décrite par la relation (2.25) est donc **faible et linéaire** [5] :

$$\chi_m = \frac{M_m}{H} = \frac{N_A \mu_A^2 \mu_0}{3kT} \quad (2.26)$$

où  $M_m$  désigne la masse molaire du matériau et  $N_A = 6,02 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$  est le nombre d'Avogadro.

## **II-2.2 Les matériaux superparamagnétiques**

Le superparamagnétisme est un comportement des matériaux ferromagnétiques lorsque ceux-ci sont réduits à un unique domaine, généralement sous la forme d'une nanoparticule. A ces dimensions, les moments atomiques se comportent comme un moment magnétique géant appelé « macro-spin ». L'application d'un champ magnétique induit une aimantation qui suit la loi de Langevin ( $H/T$ ) d'où le terme de superparamagnétisme. La susceptibilité ( $\chi \sim 1$  voire  $\chi > 1$ ) est cependant bien supérieure à celle du paramagnétisme. La saturation est en conséquence atteinte pour des champs excitateurs  $H$  plus faibles.

## **II-2.3 Quelques exemples de substances paramagnétiques et superparamagnétiques**

Pour illustrer notre propos, nous donnons quelques exemples de matériaux paramagnétiques en lien avec la biologie et le vivant.

### **II-2.3.1 Les agents de contraste à base de lanthanides**

Les solutions à base de lanthanides sont fortement paramagnétiques à cause de leur configuration électronique (un électron non apparié sur la couche interne 4f). Ils sont souvent présents sous la forme d'ions chélatés par un ligand (molécule chimique qui "englobe" l'ion paramagnétique et protège donc l'environnement de cet ion). Dans notre cas, nous utiliserons des agents de contraste à base de gadolinium. Le gadolinium possède le 4<sup>ème</sup> moment magnétique le plus élevé de tous les lanthanides ( $\mu_A = 7,95 \mu_B$ ). Pour le cas d'un sel appelé le Gd-DOTA, ceci représente une susceptibilité molaire de  $340 \cdot 10^{-6} \text{ M}^{-1}$ , d'après les mesures réalisées au CEA avec un Superconducting Quantum Interference Device (SQUID) par Christian Jeandey et Jean-François Jacquot. Ces agents de contraste trouvent leurs applications majoritairement en imagerie par résonance magnétique (IRM) [6-9], mais depuis quelques années, ils sont utilisés pour faciliter le piégeage diamagnétique [10-13], ce que nous montrerons au chapitre 5 de ce manuscrit.

### **II-2.3.2 L'hémoglobine et les globules rouges**

L'hémoglobine est la protéine dans les globules rouges qui permet d'acheminer le dioxygène dans l'organisme. L'hémoglobine devient sensiblement paramagnétique lorsqu'elle est désoxygénée, en raison de sa partie hème (groupement contenant un atome de fer) [4] qui possède un moment effectif de  $5,46 \mu_B$ . Notons que l'hémoglobine présente un paramagnétisme quatre fois plus élevé de par la présence de 4 groupes d'hèmes.

La susceptibilité d'un globule rouge oxygéné est quasiment égale à celle de l'eau  $\sim -9 \cdot 10^{-6}$ , soit un comportement diamagnétique, tandis que désoxygéné, sa susceptibilité est moins diamagnétique, de l'ordre de  $-6 \cdot 10^{-6}$  [14]. Sur la base de ces considérations, plusieurs études ont porté sur la magnétophorèse des globules rouges oxygénés et désoxygénés [14,15].

### II-2.3.3 Les billes superparamagnétiques

Depuis sa découverte, le superparamagnétisme a été largement développé et a donné naissance aux microbilles et aux nanobilles superparamagnétiques qui, à forte concentration dans un solvant, sont l'élément constitutif des ferrofluides. Les aimantations en jeu sont d'environ  $10^4$ - $10^5 \mu_B$ . Cela représente des susceptibilités pouvant aller de  $10^{-2}$  à 1 S.I. [4]. Les applications potentielles des particules superparamagnétiques sont multiples en biologie et plus particulièrement dans la manipulation par magnétophorèse de cellules [16,17] ou encore de molécules telles que l'ADN [18].

La figure 2.5 synthétise notre propos en illustrant la différence remarquable d'aimantation entre un élément paramagnétique (ici le  $GdCl_3$ ) et un élément superparamagnétiques (ici la magnétoferritine).

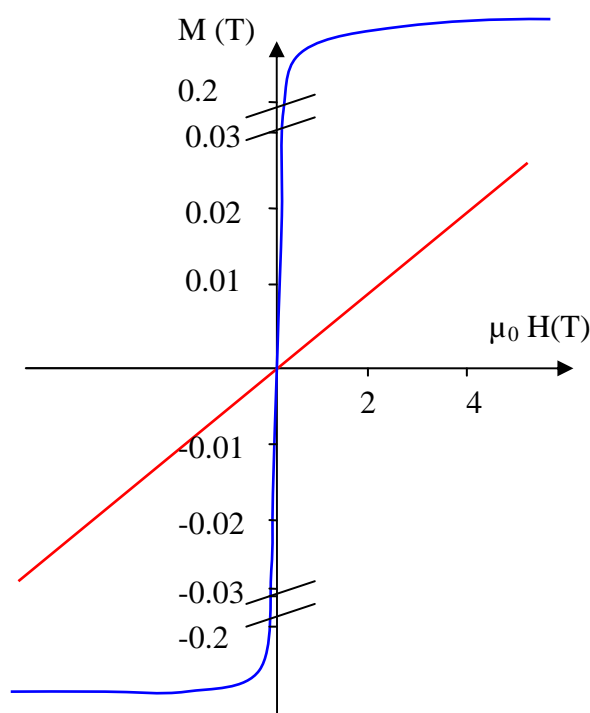


figure 2.5 : Aimantation d'un agent de contraste à base de gadolinium ( $GdCl_3$  en rouge) et d'un matériau superparamagnétique (magnétoferritine en bleu).

### II-3 Matériaux diamagnétiques

En 1847, lors d'une expérience de magnéto-optique, Faraday découvre la répulsion diamagnétique qui résulte d'une faible aimantation dans le sens contraire du champ exciteur. Cette propriété est remarquable, compte tenu du fait que la plupart des entités présentes dans la nature sont diamagnétiques, en particulier l'eau et l'essentiel du vivant.

L'origine de l'aimantation des matériaux diamagnétiques est différente des autres types de matériaux magnétiques. Les moments magnétiques atomiques diamagnétiques sont induits par les variations de champ.



Dans la théorie classique du diamagnétisme, l'atome est modélisé par un noyau fixe autour duquel gravitent les électrons. Le mouvement de chaque électron est alors assimilé à une spire de courant, créant un moment magnétique élémentaire. Tous les électrons sont ici appareillés, les atomes diamagnétiques ne possèdent pas, en l'absence de champ magnétique, de moments magnétiques permanents. C'est ce qui les différencie des matériaux ferromagnétiques ou paramagnétiques. Dans un matériau diamagnétique, pour chaque électron avec un spin « up » tournant dans un sens, un autre électron avec un spin « down » équivalent tourne sur la même orbitale dans l'autre sens. Les moments créés par ces deux électrons sont égaux en norme mais opposés. Leur somme est donc nulle.

La variation d'un champ magnétique extérieur engendre une variation du moment cinétique des électrons et donc une variation du moment magnétique global de l'atome. Effectivement, par la loi de Lenz, une variation de champ magnétique modifie le courant dans la spire de sorte que le flux créé par la spire tende à s'opposer à cette variation. Tous les électrons d'une même orbitale, qu'ils aient un spin up ou down, voient la même modification de champ et ont donc une variation de moment cinétique égale, tant en valeur qu'en signe. S'ensuit donc l'apparition d'un faible moment magnétique induit au niveau de chaque atome. La somme de ces moments se traduit par une aimantation globale du corps diamagnétique en opposition avec le champ excitateur [2,19].

Tous les matériaux présentent donc le même effet diamagnétique, plus ou moins fort selon l'orbitale des électrons. Cependant, lorsque les atomes présentent un moment magnétique permanent, le diamagnétisme, toujours présent, est négligeable devant les autres effets et se retrouve masqué par eux [20].

Ci-dessous nous présentons la susceptibilité de quelques substances diamagnétiques :

Matériaux diamagnétiques	Susceptibilité magnétique volumique $\chi$
Alcool	$-7 \times 10^{-6}$
Latex	$-8,2 \times 10^{-6}$
Eau	$-9,06 \times 10^{-6}$
Silice	$-14 \times 10^{-6}$
Cuivre	$-22 \times 10^{-6}$
Bismuth	$-175 \times 10^{-6}$
Graphite (isotrope)	$-130 \times 10^{-6}$
Graphite pyrolytique (hors plan)	$-450 \times 10^{-6}$
Graphite pyrolytique (dans le plan)	$-85 \times 10^{-6}$

tableau 2.3 : Valeur de la susceptibilité magnétique de quelques matériaux diamagnétiques.

Remarquons que les valeurs de susceptibilités sont fortement inférieures aux susceptibilités paramagnétiques en général. Les matériaux comme le latex, le polystyrène, ou la silice utilisés pour produire des micro et des nanoparticules, sont des matériaux diamagnétiques et seront utilisés en tant que tels au cours de cette thèse. Ils ont cependant une susceptibilité

sensiblement égale à celle de l'eau. Une différenciation sur la base de la susceptibilité requerra l'ajout d'agents de contraste.

## **II-4 Conclusion partielle**

Les matériaux magnétiques ont été classés en trois grandes classes : les matériaux ferromagnétiques, paramagnétiques et diamagnétiques. De fait, nous utiliserons, pour nos recherches, ces trois types de matériaux : les ferromagnétiques durs ou aimants comme source de champs, les matériaux diamagnétiques en répulsion sur ces aimants, et dans certains cas nous serons amenés à rajouter des sels paramagnétiques dans le milieu environnant pour accroître le contraste de force magnétique. Dans ce dernier cas, on parlera de poussée d'Archimède magnétique.

## **III. Expression de la force magnétophorétique**

Après avoir fait l'inventaire des matériaux magnétiques et de leur comportement en présence d'un champ magnétique, nous allons présenter la force magnétophorétique. Elle est à l'origine des attractions et des répulsions magnétiques en présence d'un champ non-uniforme. Dans notre situation, nous nous attacherons plus particulièrement au cas des matériaux diamagnétiques voire paramagnétiques qui nous intéressent pour nos recherches. De plus, de par leur faible susceptibilité et de par leur linéarité, nous verrons que les calculs en seront considérablement simplifiés.

Durant ce travail de thèse, nous avons utilisé principalement deux méthodes de calcul. La première a été élaborée conjointement par Hichem Chetouani [12,21], Lalao Rakotoarison [22] et Christian Pigot [23] durant leur thèse respective. Elle considère l'ensemble de la particule en intégrant le champ sur la surface de la particule. Dans cette partie, nous présenterons cette méthode.

La deuxième méthode est basée sur une approximation ponctuelle de la particule. Beaucoup utilisée en diélectrophorèse, elle peut être très facilement être transposée à la magnétophorèse [24,25]. Du fait de notre travail sur la diélectrophorèse, l'approximation ponctuelle sera donc présentée au chapitre 6 lorsque nous couplerons à la lévitation diamagnétique un actionnement diélectrophorétique.

### **III-1 Aimantation de la particule**

Dans un milieu tel que l'air ou le vide, et en présence d'un champ magnétique exciteur, un objet diamagnétique ou paramagnétique *linéaire homogène et isotrope (LHI)* acquiert une aimantation  $M_p$ . Cette dernière est exprimée en fonction de sa susceptibilité magnétique  $\chi_p$ , du champ d'excitation magnétique  $H$  et de la constante de désaimantation  $D$  ( $D = 1/3$  pour une microparticule sphérique, 1 pour un pavé aimanté hors plan et 0 pour une longue barre orienté dans le sens du champ) :

$$\vec{M}_p = \frac{\chi_p}{1 + \chi_p \cdot D} \vec{H} \quad (2.27)$$

En négligeant la susceptibilité magnétique ( $|\chi_p| \sim 10^{-5} \ll 1$ ) de la microparticule, on obtient :

$$\begin{aligned} \vec{M}_p &\approx \chi_p \vec{H} \\ \vec{B} &= \mu_0(1 + \chi) \vec{H} \approx \mu_0 \vec{H} \end{aligned} \quad (2.28)$$

**Le champ que la particule elle-même induit est négligeable devant le champ exciteur.** On considérera par la suite que la particule ne déforme pas le champ magnétique.

### III-2 Démonstration de la force magnétophorétique

Considérons dans le cadre des conditions *LHI*, le cas d'une particule (*p*) de volume  $V_p$  dans un milieu *m* de volume  $V_m$ , de susceptibilités respectives  $\chi_p$  et  $\chi_m$ , soumis à un champ d'excitation magnétique  $\vec{H}$ . Nous calculerons dans un premier temps, la variation d'énergie due à la présence de la particule. Nous en déduirons ensuite la force, que nous discuterons.

#### III-2.1 Variation d'énergie due à l'ajout d'une particule *p* dans un milieu *m*

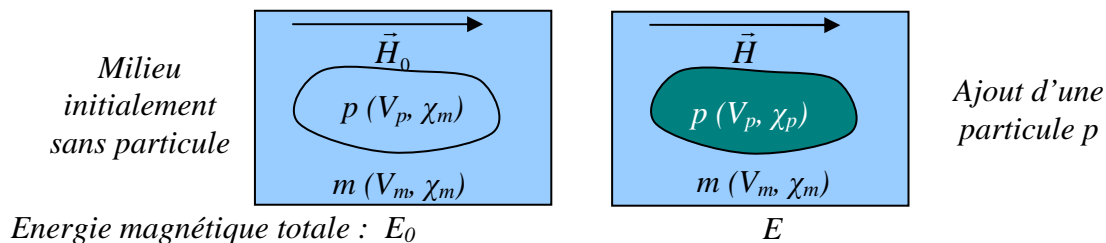


figure 2.6 : Modélisation de l'ajout particule *p* de susceptibilité  $\chi_p$  plongée dans un milieu *m* de susceptibilité  $\chi_m$  soumis à un champ exciteur  $\vec{H}$ .

Nous cherchons ici à écrire la variation d'énergie induite par la présence de la particule en fonction de sa susceptibilité et de son volume, à *courant constant*. En d'autres termes, nous allons chercher l'apport d'énergie que doit fournir un opérateur pour déplacer une particule initialement loin de toute source de champ en présence d'un champ magnétique  $\vec{H}$ . Cette démonstration se trouve dans l'ouvrage de Durand « Magnétostatique » au chapitre VII pages 390-391 [26].

Par définition, l'énergie volumique magnétique est :

$$E_v = \int_0^B \vec{H} \cdot d\vec{B} \quad (2.29)$$

De même, on appelle coénergie :

$$E'_v = \int_0^H \vec{B} \cdot d\vec{H} \quad (2.30)$$

Les matériaux diamagnétique et paramagnétique étant linéaires, la coénergie et l'énergie sont identiques et peuvent se simplifier de la manière suivante :

$$E_v = E'_v = \frac{1}{2} \vec{H} \cdot \vec{B} \quad (2.31)$$

L'énergie totale du système est donc égale à :

$$E = \frac{1}{2} \iiint_{V_0=V_p+V_m} (\vec{H} \cdot \vec{B}) dV \quad (2.32)$$

En l'absence de la particule diamagnétique, l'énergie du volume est la suivante :

$$E_0 = \frac{1}{2} \iiint_{V_0=V_p+V_m} (\vec{H}_0 \cdot \vec{B}_0) dV \quad (2.33)$$

La présence de la particule entraîne donc l'écart énergétique  $\Delta E = E - E_0$  qui est égal à :

$$\Delta E = E - E_0 = \frac{1}{2} \iiint_{V_0=V_p+V_m} (\vec{H} \cdot \vec{B} - \vec{H}_0 \cdot \vec{B}_0) dV \quad (2.34)$$

Emile Durand montre qu'à courant constant cette formule peut se réduire à l'intégration sur la particule de la manière suivante :

$$\Delta E = \frac{1}{2} \iiint_{V_p} (\mu_1 - \mu_2) \vec{H} \cdot \vec{H}_0 dV \quad (2.35)$$

où  $\mu_1$  et  $\mu_2$  représentent les perméabilités magnétiques respectives de la particule et du milieu. Dans le cas d'une particule diamagnétique plongée dans un milieu lui aussi diamagnétique, amagnétique ou paramagnétique, le champ induit par la présence de la particule est négligeable soit  $\vec{H} = \vec{H}_0 = \vec{B} / \mu_0$ . D'autre part, les deux milieux (p,m) étant considérés comme homogènes, nous pouvons donc simplifier (2.35) à l'aide de (2.23) en :

$$\Delta E = \frac{\chi_p - \chi_m}{2\mu_0} \iiint_{V_p} B^2 dV \quad (2.36)$$

### III-2.2 Expression de la force magnétophorétique

Par définition, une force conservative (elle ne dépend pas du chemin parcouru) dérive d'un potentiel. La force magnétique peut s'écrire comme étant la variation de la coénergie magnétique à courant  $j$  constant. Dans notre cas, la variation de la coénergie  $E'$  étant identique à celle de l'énergie  $E$ , nous avons :

$$\vec{F} = \vec{\nabla}(E') \Big|_j = \vec{\nabla}(\Delta E) = \frac{\chi_p - \chi_m}{2\mu_0} \iiint_{V_p} \nabla B^2 dV \quad (2.37)$$

Les inégalités de Green-Ostrogradsky permettent de réduire l'intégrale volumique à une intégrale de surface en prenant les valeurs de l'induction à l'extérieur de la surface [4,12,22,23] :

$$\vec{F} = \frac{\chi_p - \chi_m}{2\mu_0} \oiint_S B^2 \vec{dS} \quad (2.38)$$

Si  $B^2/\mu_0$  est assimilé à une pression magnétostatique, nous pouvons calculer la résultante des forces magnétophorétiques qui s'appliquent sur le volume de la particule en considérant simplement les grandeurs magnétiques sur une surface extérieure entourant la particule. Cette propriété remarquable consiste à dire que toutes les informations sur les forces magnétiques qui s'exercent sur un objet, sont contenues dans les valeurs du champ magnétique autour de cet objet. Cette méthode est couramment utilisée en électromagnétisme sous la forme du tenseur de Maxwell.

### III-3 Quelques observations sur la force magnétophorétique

Appliquée aux objets diamagnétiques, la force magnétophorétique est faible. Tellement faible, qu'il a fallu attendre près de 100 ans après la découverte du phénomène pour que Brunbeck parvienne à observer les premières lévitations diamagnétiques de carbone et de bismuth [27]. Comme nous le verrons, ramenée aux petites échelles dans un contexte de miniaturisation, cette force volumique augmente significativement.

#### III-3.1 Notion de contraste magnétique

La force magnétophorétique s'exprime en fonction du contraste magnétique ( $\chi_p - \chi_m$ ). En effet, ce qui nous intéresse n'est pas la force diamagnétique absolue qui s'applique sur la particule, mais la force effective qui tient compte du milieu qui l'entoure. A l'instar de la poussée d'Archimède qui s'oppose au poids, le milieu exerce sur la particule une force de pression liée à sa propre susceptibilité magnétique.

Pour pouvoir obtenir une force magnétophorétique résultante répulsive, nous devons avoir un contraste magnétique négatif. En d'autres termes, nous n'avons répulsion que lorsque le milieu est plus paramagnétique que la particule ou celle-ci plus diamagnétique que le milieu. Lors de la manipulation d'objets tels que des cellules ou des billes dans un liquide aqueux, le milieu est généralement rendu plus paramagnétique pour créer une force résultante suffisante

pour compenser le poids apparent [10,13,28,29]. Ikezoe *et al.* ont aussi augmenté le contraste magnétique en remplaçant l'air par de l'oxygène (gaz paramagnétique) pour mettre en lévitation des gouttes d'eau sur des bobines supraconductrices [30].

### III-3.2 Le champ et le gradient de champ magnétique

A partir de l'expression **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**, nous pouvons écrire :

$$\vec{F} = \frac{\chi_p - \chi_m}{\mu_0} \iiint_{V_p} (\vec{B} \cdot \vec{\nabla}) \vec{B} dV \quad (2.39)$$

Cette force fait apparaître l'induction  $\mathbf{B}$  et le gradient de l'induction  $\mathbf{B}$  qui permettent une interprétation différente. L'induction  $\mathbf{B}$  aimante la matière dans une direction donnée. Pour observer une force, le champ doit être non uniforme dans la particule. Autrement dit, pour obtenir une force dans une direction donnée, il est nécessaire d'aimanter la particule dans cette direction avec un champ variant dans cette même direction. On raisonnera de la même manière en diélectrophorèse [31].

Cette interprétation du phénomène est nécessaire parce qu'elle permet de comprendre que la force est d'autant plus grande que le gradient de champ est important. Au XX<sup>ème</sup> siècle, la seule méthode appropriée à l'échelle macroscopique pour augmenter la force était d'intensifier le champ magnétique afin de générer une répulsion suffisante pour compenser le poids de la particule [32-35].

Deux méthodes sont possibles pour augmenter les gradients de champs [23] :

- ⇒ La première méthode consiste à rapprocher les sources de champ comme l'a fait Brunbeck dans ses toutes premières expériences [27].
- ⇒ La deuxième méthode consiste à réduire homothétiquement la taille des sources des aimants ainsi que la taille des objets en lévitation. Cette technique a pour conséquence d'augmenter la force magnétique volumique [36,37]. Ainsi en passant à l'échelle micrométrique, il est possible d'augmenter la force magnétique par rapport au poids jusqu'à le compenser. Ce concept a été validé avec les travaux de Lyuksyutov *et al.* [38] puis avec ceux d'Hichem Chetouani *et al.* [11].

Dans notre cas, nous avons choisi principalement de réduire l'échelle du système. Néanmoins, cette approche ne nous exempte pas de constamment améliorer la qualité des aimants et donc du champ magnétique (cf. chapitre 3 Section II) et d'augmenter, quand cela est nécessaire, le contraste magnétique (cf. chapitre 5 Section I).

## IV. Notion de réduction d'échelle

Dans cette partie, nous abordons plus précisément la notion de réduction d'échelle. Nous chercherons entre autres à montrer l'évolution de la force magnétophorétique lorsque la taille du système décroît. Cette loi d'échelle sera ensuite comparée aux forces diélectrophorétiques, au poids, aux forces capillaires et aux forces de Stokes. Une telle comparaison a pour but de

mieux comprendre l'intérêt de la magnétophorèse à l'échelle micrométrique pour la lévitation diamagnétique. Mais elle permet aussi d'en cerner les difficultés.

## IV-1 Réduction d'échelle en magnétisme

### IV-1.1 Les bobines

Il a été montré, au sein de notre équipe, que contrairement à ce qui était communément accepté par la communauté, le magnétisme à petite échelle pouvait se révéler très intéressant. Jusqu'alors, la communauté scientifique ne considérait que les bobines planaires comme source de champ intégrables. En effet, lorsqu'on diminue la taille d'une bobine, il faut parallèlement augmenter la densité de courant pour garder une carte de champ constante (figure 2.7). Ce qui accroît en conséquence les pertes par effet Joule. Cependant, Delamare *et al.* ont montré que la réduction d'échelle était favorable à la dissipation thermique [39] et permettait ainsi d'augmenter considérablement les densités de courant utilisées.

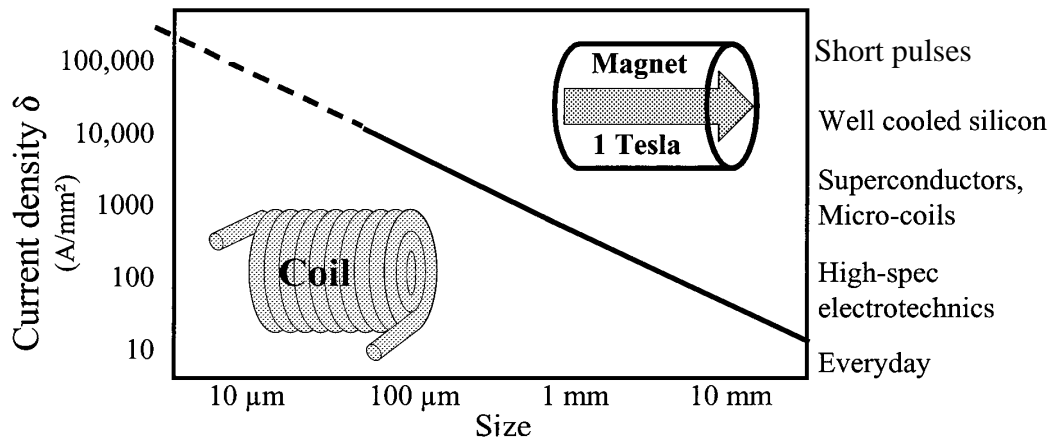


figure 2.7 : Evolution de la densité de courant requise dans une microbobine sans noyau afin de rester équivalente à un aimant de 1T de même dimension [36,37].

Bobines et conducteurs de dimension micrométrique peuvent s'avérer extrêmement intéressants lorsque nous travaillons en régime impulsionnel avec de courtes impulsions de courant pour commuter un aimant entre 2 positions [40] ou encore pour provoquer le déplacement d'une particule [40,41], ou générer des champs intenses localisés [42]

### IV-1.2 Les aimants permanents

#### IV-1.2.1 Invariance du champ magnétique créé par un aimant permanent

La réduction d'échelle n'a pas d'effet sur l'intensité de l'induction dans le cas d'aimants permanents. Nous faisons ici la démonstration pour des aimants rectangulaires. Soit un aimant parallélépipédique, de dimension  $2a$ ,  $2b$  et  $2c$  suivant les axes respectifs  $x$ ,  $y$  et  $z$  (figure 2.8.a)). Son aimantation  $\mathbf{M}$  est supposée orientée selon l'axe  $z$ . On montre alors que le champ créé par cet aimant est [26,43] :

$$\vec{H} = \sum_{i=0}^1 \frac{(-1)^i \sigma_S}{4\pi\mu_0} \int_{-a-b}^a \int_{-a-b}^b \frac{\vec{r} - \vec{r}'_i}{|\vec{r} - \vec{r}'_i|^3} dx dy \quad (2.40)$$

où  $\sigma_S$  est la charge magnétique surfacique de l'aimant,  $\vec{r}$  le vecteur entre le centre de l'aimant et le point considéré,  $\vec{r}_i$  le vecteur entre le point courant sur la surface de l'aimant et le point considéré,  $i$  faisant référence à la surface chargée positivement ou négativement. Les vecteurs  $\vec{r}$  et  $\vec{r}_i$  s'écrivent respectivement  $[x \ y \ z]$  et  $[x \ y \ z - (-1)^i c]$ . La réduction d'échelle homothétique d'un facteur  $k$  multiplie toutes les dimensions et distances par  $k$ . Les nouvelles dimensions sont donc  $kx$ ,  $ky$  et  $kz$  [23].

$$\vec{H}_k(kx, ky, kz) = \sum_{i=0}^1 \frac{(-1)^i \sigma_S}{4\pi\mu_0} \int_{-a-bk}^ak \int_{-a-bk}^bk \frac{k(\vec{r} - \vec{r}'_i)}{k^3 |\vec{r} - \vec{r}'_i|^3} k^2 dx dy = \vec{H}(x, y, z) \quad (2.41)$$

Il y a donc invariance du champ et de l'induction créés par un aimant avec la réduction d'échelle. Si on réduit la taille de l'aimant d'un facteur  $k$ , l'induction se déduit homothétiquement. Elle est identique à la même distance réduite d'un facteur  $k$  (figure 2.8.b). En superposant les champs, nous pouvons étendre ce principe à des géométries plus complexes.

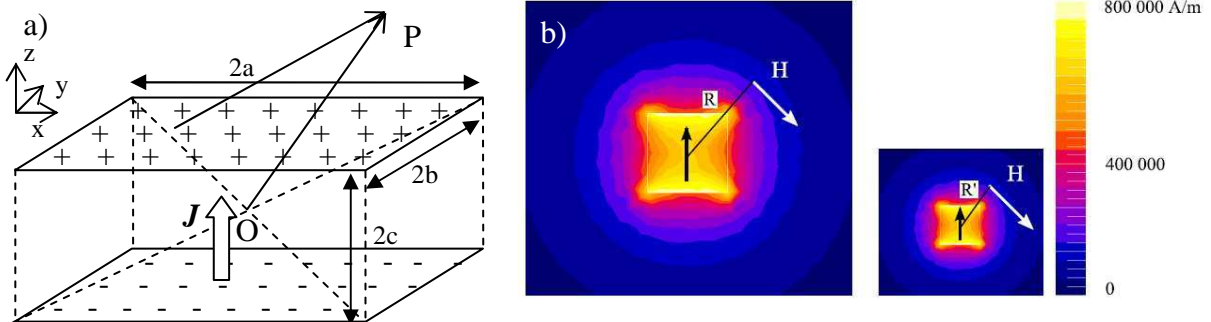


figure 2.8 : a) Modélisation par la méthode coulombienne de l'induction créé par un aimant. b) Influence de la réduction d'échelle sur la distribution du champ d'excitation magnétique créé par un aimant dans le plan YZ. A droite, à l'échelle 1 et à gauche, à l'échelle 0,5 [23].

#### IV-1.2.2 Loi d'échelle du gradient

Sans toutefois calculer  $(\vec{H} \cdot \nabla)\vec{H}$ , il est aisé de constater que ce terme augmentera d'un facteur  $k$  avec la réduction d'échelle. En effet, le gradient de champ résulte de l'écart de champ sur la distance. Lors de la réduction d'échelle d'un facteur  $k$ , le champ reste le même, alors que la distance est diminuée d'un facteur  $k$  ; le gradient est donc augmenté d'un même facteur  $k$ . Cette situation est illustrée sur la figure 2.8.b) : nous pouvons remarquer que le champ sur l'aimant qui est réduit de moitié, voit ses isovaleurs diminuer d'autant plus vite en s'éloignant de l'aimant, augmentant ainsi le gradient d'un facteur 2.

La miniaturisation pose le problème de la fabrication d'aimants à l'échelle micrométrique et leur intégration future dans des microsystèmes industriels. Il est important que ces micro-aimants présentent de bonnes propriétés magnétiques tant en rémanence qu'en coercivité. Des



micro-aimants ont été réalisés à l'institut Néel [44,45] (cf. chapitre 3 Section II). Ils présentent des propriétés comparables et même parfois supérieures aux aimants massifs millimétriques et centimétriques. Cette prouesse technologique en matière de réalisation de micro-aimants est remarquable et les travaux de l'institut Néel sont en pointe de la recherche mondiale sur cette thématique. Ces micro-aimants, présentés au chapitre suivant, ont été utilisés pour nos expériences.

### IV-1.3 Loi d'échelle pour la force magnétique

Nous venons de montrer qu'en réduisant les dimensions de l'aimant, nous augmentons le gradient de l'induction tout en gardant le niveau de l'induction constante. Ceci permet d'augmenter la force volumique magnétique proportionnellement à la réduction d'échelle. Ainsi la force volumique exercée par un aimant sur une particule diamagnétique observe une loi d'échelle en  $\ell^{-1}$ . Cette force magnétique sur un objet donné, produit de la force volumique par le volume, décroît donc comme le carré de la dimension. Elle varie suivant une loi d'échelle en  $\ell^2$ . On comprend alors que si on diminue d'un facteur  $\alpha$  l'échelle de notre système, la force magnétique décroîtra d'un facteur  $\alpha^2$ , tandis que le poids  $P$  qui est une force volumique diminuera d'un facteur  $\alpha^3$ .

$$\vec{P} = \rho V \vec{g} \quad (2.42)$$

Aussi négligeable que soit, à nos échelles, la force diamagnétique sur un aimant, la diminution homothétique de l'échelle du système {aimant + objet} finit par permettre de compenser le poids de l'objet, et, dans certains cas conçus à cet effet, permet sa lévitation stable.

*Remarque :* Invertissons l'approche : Imaginons un système de micro-particules en lévitation. Lorsque l'on augmente homothétiquement la taille des particules et du système porteur, l'utilisation de simples aimants permanents (supposés de même composition et caractéristiques) ne permet plus d'obtenir la lévitation au-delà d'une certaine dimension. En effet, les aimants permanents ont une rémanence qui est au maximum de 1,4 T pour le NdFeB. Les gradients diminuant avec la taille, il existe une taille critique pour laquelle la force magnétique ne peut plus compenser le poids. Il est alors impératif d'augmenter l'induction magnétique pour augmenter la force. Au-delà d'une certaine taille critique, la réponse à apporter pour maintenir la lévitation ne peut être que l'utilisation de bobines supraconductrices voire de bobine de Bitter.

### IV-2 Comparaison des forces diamagnétiques avec les forces diélectrophorétiques

Si les systèmes électriques se sont fortement développés ces vingt dernières années au détriment des systèmes magnétiques, c'est avant tout à cause de la simplicité de leur réalisation. Mais c'est aussi parce que la miniaturisation permet d'obtenir des champs électriques intenses avec de faibles tensions. En effet, si l'on raisonne à tension constante, la diminution de l'échelle du système et notamment de la distance inter-électrodes, augmente d'un même rapport l'intensité du champ électrique. Celui-ci, à tension imposée obéit à une loi

d'échelle en  $\ell^{-1}$ . La force diélectrophorétique volumique (cf. chapitre 6 Section I), proportionnelle à  $(\mathbf{E} \cdot \nabla)\mathbf{E}$ , possède de fait une loi d'échelle en  $\ell^{-3}$  [46]. Ainsi, si l'on diminue la taille des électrodes d'un facteur  $\alpha$ , on augmente d'un facteur  $\alpha^3$  les forces diélectrophorétiques par rapport au poids de la particule.

Ceci invite à faire 2 remarques :

- ⇒ La réduction d'échelle peut, suivant les cas, être considérée de plusieurs manières. Pour un système électrique et dans une certaine plage de fonctionnement, on peut raisonner à tension d'alimentation constante des électrodes. Cela correspond à la réalité concrète souvent vécue du côté de l'alimentation, et de surcroît si l'électronique est intégrée : avoir de faibles tensions de valeur constante est le plus aisé. Dans ce cas, vu ci-dessus, la réduction d'échelle est très favorable à l'électrostatique.
- ⇒ Cependant obtenir des champs élevés n'est pas nécessairement le critère limitant notamment lorsque la puissance consommée du système est très faible. A supposer qu'on puisse travailler à champ élevé, on se heurte rapidement à plusieurs limites physiques dont la tension de claquage dans l'air, la tension de claquage des matériaux employés, l'électrolyse de l'eau qui détruit les électrodes, la mort des cellules en biologie. Aussi raisonner à champ électrique constant, permet de tenir compte de la valeur admissible du champ électrique imposé par la limite physique qui est facilement atteinte aux échelles micrométriques (des électrodes soumises à 10V séparées de  $10\mu\text{m}$  créent un champ électrique  $E=10^6 \text{ V.m}^{-1}$ ). La loi d'échelle des forces diélectrophorétiques est alors nettement moins favorable que ci-dessus et devient identique à celle des lois magnétophorétiques. Dans la suite de notre raisonnement, on tiendra compte de ces deux lois d'échelle.

### ***IV-3 Comparaison entre les forces diamagnétiques et les forces en microfluidique***

Nous n'avons parlé, jusque là, que de forces s'appliquant sur le volume de l'objet (forces de volume). Cependant aux petites échelles, ces forces deviennent rapidement négligeables devant les forces capillaires et les forces de viscosité dites de Stokes. C'est pourquoi il nous semble judicieux de rappeler la provenance de ces forces ainsi que leur expression. Ceci nous permettra, dans un deuxième temps, de comparer leur loi d'échelle à celle du poids et à celles des forces magnétophorétiques et diélectrophorétiques. Nous étudions donc ici, sur un premier cas, les forces capillaires. Dans un deuxième temps nous étudions les forces de Stokes.

#### **IV-3.1 Les forces capillaires**

##### **IV-3.1.1 La tension de surface**

###### ***IV.3.1.1.a Origine microscopique***

Une bulle de savon, comme une goutte d'eau, ont toutes deux en première approximation des formes sphériques. A l'interface liquide air, les fluctuations de l'épaisseur de la surface sont

de l'ordre de l'Angström. Ce phénomène qui s'oppose aux déformations de la bulle et de la goutte et qui les garde sous leur forme sphérique, trouve son origine dans la tension superficielle.

Les molécules qui composent un liquide s'attirent entre elles [47]. Ces interactions attractives agissent comme des forces de cohésion minimisant l'énergie de la molécule. Cependant, pour les molécules qui se trouvent en surface, la moitié des interactions est perdue (figure 2.9). C'est pour cette raison que le liquide va modifier sa forme pour minimiser la surface exposée. Lorsque le milieu environnant est un liquide qui possède des propriétés physico-chimiques similaires (polarité des molécules, liaisons hydrogène...), les molécules du milieu extérieur peuvent stabiliser celles du liquide : les deux liquides se mélangent. On parle alors de miscibilité.

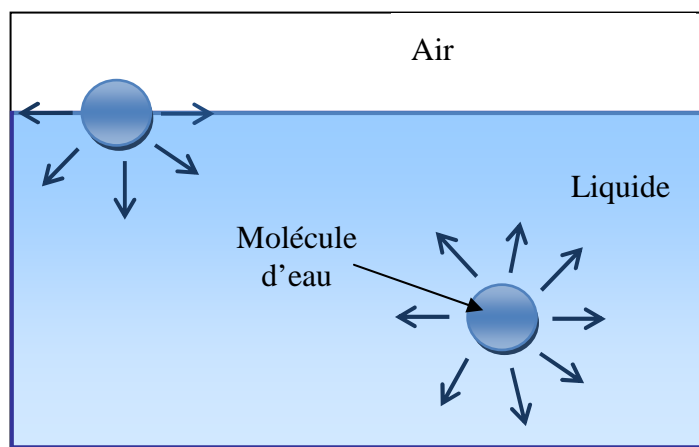


figure 2.9 : Interactions intramoléculaires dans une goutte d'eau : Une molécule (cercle bleu) en surface perd la moitié des interactions qui la stabilisent lorsqu'elle est à l'intérieur du volume d'eau.

Prenons le cas d'un liquide en présence d'un gaz. Si nous notons  $U$  l'énergie de cohésion par molécule, une molécule à la surface possède environ deux fois moins d'énergie soit  $\frac{1}{2}U$ . Si maintenant «  $a$  » représente la dimension moléculaire et  $a^2$  la surface exposée, l'énergie de cohésion perdue par unité de surface peut s'écrire :

$$\gamma \approx \frac{U}{2a^2} \quad (2.43)$$

$\gamma$  représente la tension de surface et mesure directement la perte d'énergie cohésive par unité de surface aux interfaces liquide gaz. Plus les interactions intramoléculaires au sein du liquide sont fortes, plus la tension de surface est grande.

Prenons l'exemple de trois liquides différents [47]:

- ⇒ Les molécules organiques constitutives des huiles interagissent avec des liaisons faibles dites de Van der Waals, où  $U \sim kT$ . La tension de surface des huiles dans l'air est donc faible, de l'ordre de 20 mN/m.

- ⇒ L'eau est un liquide polaire, qui se stabilise en plus par ses liaisons « pont hydrogène ». Elle possède donc une tension de surface élevée de 72 mN/m dans l'air.
- ⇒ Le mercure, qui est un métal, voit ses molécules liées par des liaisons covalentes excessivement fortes par rapport aux interactions polaires et hydrogènes. Il a ainsi une tension de surface dans l'air de 500 mN/m.

#### IV.3.1.1.b Définition mécanique

La tension de surface peut être définie comme une énergie par unité de surface : elle correspond donc à l'énergie qu'il faut pour agrandir l'interface d'une surface  $dA$ .

$$\gamma = \frac{dW}{dA} \quad (2.44)$$

Un exemple concret est la mayonnaise. Lorsqu'on la mélange pour faire une émulsion de gouttes d'eau dans l'huile, on apporte une énergie mécanique pour augmenter la surface eau/huile.

Comme le montrent les unités dans les exemples ci-dessus,  $\gamma$  peut être aussi considérée comme étant une force par unité de longueur. On l'appelle alors force capillaire.

### IV-3.1.2 Pression de Laplace

Si nous considérons une interface avec une certaine courbure, la pression à l'intérieur du liquide va être différente de la pression extérieure. Cette pression interne dépend très fortement de la courbure de l'interface. En effet, plus la courbure est élevée, plus la tension appliquée sur chaque surface élémentaire est importante. Pour en rendre compte, nous ferons appel à deux visions différentes, l'une basée sur un équilibre énergétique [47], l'autre sur un équilibre mécanique [48].

#### IV.3.1.2.a Equilibre énergétique

Prenons le cas de la goutte représenté dans la figure 2.10 [47]. La variation d'énergie qu'il faut pour faire varier son rayon  $R$  de  $dR$  :

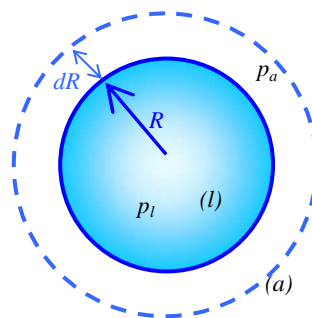


figure 2.10 : Goutte dont on fait varier le rayon de  $R$  à  $R + dR$  [47].

$$dW = -p_l dV_l - p_a dV_a + \gamma_{la} dA \quad (2.45)$$

où  $p_l$  et  $p_a$  sont respectivement les pressions à l'intérieur et à l'extérieur de la goutte et  $\gamma_{la}$  la tension de surface entre la goutte et son environnement extérieur.  $dV_l$  et  $dV_a$  étant les variations respectives du volume de la goutte et de l'air et  $dA$  la variation de surface de la goutte, nous avons :

$$\begin{aligned} dV_l = -dV_a &= 4\pi R^2 dR \\ dA &= 8\pi R dR \end{aligned} \quad (2.46)$$

A l'équilibre, la variation d'énergie est nulle  $dW = 0$ , on en déduit la relation de Laplace pour le cas d'une goutte :

$$p_l - p_a = \frac{2\gamma_{la}}{R} \quad (2.47)$$

#### IV.3.1.2.b Equilibre mécanique

Considérons toujours la goutte (l) dans un environnement (a) décrite dans la figure 2.11. La force résultant de la tension de surface qui s'applique sur une coupe de la goutte passant par sa partie médiane est de  $2\pi r\gamma$ , tandis que la force résultant de la différence de pression est de  $\pi r^2 \Delta p$  [48]. Ces deux forces étant en équilibre, on retombe bien sur la relation (2.47).

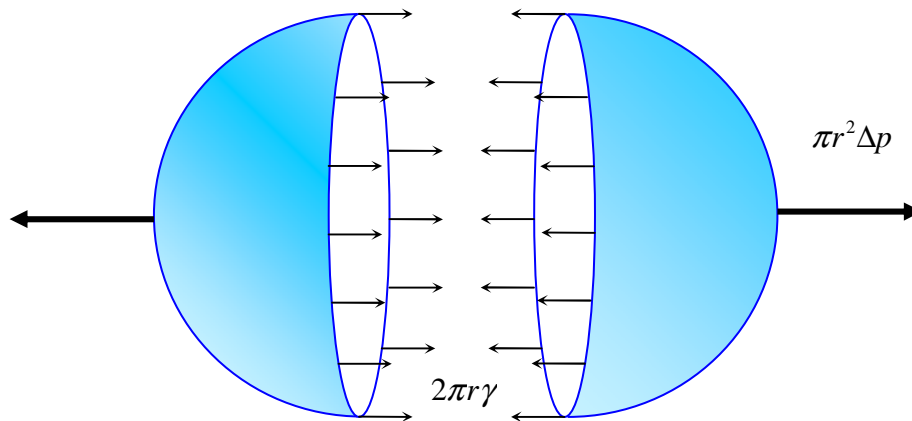


figure 2.11 : Equilibre entre la force due à la tension de surface ( $2\pi r\gamma$ ) et des forces résultant de la différence de pression ( $\pi r^2 \Delta p$ ) [48].

#### IV.3.1.2.c Enoncé du théorème de Laplace

De manière plus générale, le théorème de Laplace se résume ainsi : l'accroissement de pression hydrostatique qui se produit quand on traverse la surface de séparation de deux fluides, est égal au produit de la tension superficielle  $\gamma$  par la courbure de la surface. D'où :

$$\Delta p = p_l - p_a = \gamma \left( \frac{1}{R_{//}} + \frac{1}{R_{\perp}} \right) = \gamma C \quad \text{avec } C = \frac{1}{R_{//}} + \frac{1}{R_{\perp}} \quad .48)$$

$C$  représente la courbure de la surface,  $R_{//}$  et  $R_{\perp}$  représentent deux rayons de courbure algébriques perpendiculaires l'un à l'autre.

Nous pouvons faire quelques remarques sur ce théorème :

- ⇒ Plus le rayon de courbure est petit, plus la surpression est grande. Ainsi, lorsqu'une goutte s'évapore, la pression augmente en son sein.
- ⇒ De même, lorsqu'un fluide s'écoule d'un capillaire, la courbure du ménisque à sa sortie est directement proportionnelle à la pression que l'on impose dans le fluide. Dans le cas d'une dépression, nous avons un ménisque rentrant (un rayon de courbure négatif), dans le cas d'une surpression, nous avons un ménisque sortant ce qui correspond à un rayon de courbure sortant.

Analysons maintenant la loi d'échelle des forces capillaires.

### IV-3.1.3 Notion de longueur capillaire : cas d'une goutte pendante

Prenons le cas d'une goutte pendante, à la sortie d'un capillaire, et analysons l'évolution des forces superficielles vis-à-vis des forces de volume (figure 2.12).

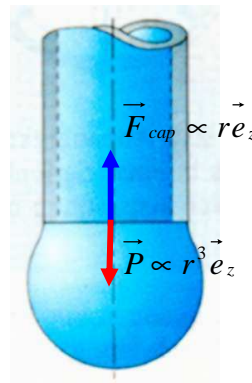


figure 2.12 : Cas d'une goutte pendante : soumise à son poids et à la force capillaire.

Deux forces agissent sur la goutte : son poids, c'est-à-dire une force volumique qui tend à la faire tomber, et la force capillaire qui la garde collée à l'orifice du capillaire. Cette dernière s'applique sur la ligne triple de la goutte. Le poids évolue donc suivant  $r^3$  alors que la force capillaire varie suivant  $r$ . En augmentant le rayon de la goutte, le poids tend à prédominer. A l'inverse, aux petites échelles il devient négligeable. D'une manière générale, on appelle longueur capillaire  $\lambda_c$ , la taille caractéristique de la goutte en-dessous de laquelle l'énergie de surface devient prépondérante devant l'énergie potentielle de gravitation [49] :

$$\frac{E_p}{E_\gamma} \sim \frac{\rho g \lambda_c^4}{\gamma \lambda_c^2} = 1 \Leftrightarrow \lambda_c = \sqrt{\frac{\gamma}{\rho g}} \quad (2.49)$$

Pour la plupart des systèmes fluidiques, la longueur capillaire est millimétrique. Pour l'eau, elle est environ égale à **3 mm**.

Le nombre adimensionné de Bond est aussi utilisé pour quantifier le rapport entre les effets gravitationnels et les effets superficiels appliqués à un objet de taille caractéristique L:

$$B_o = \frac{\rho g L^2}{\gamma} = \frac{L^2}{\lambda_c^2} \quad (2.50)$$

Lorsque ce nombre est très petit devant 1, les effets capillaires sont de loin prépondérants devant le poids de la goutte. Pour illustrer cet effet, reprenons le cas de la goutte pendante à un capillaire et étudions l'évolution du poids et des forces capillaires en fonction du rayon du capillaire. On en déduira dans une quatrième colonne le rayon de la goutte nécessaire pour qu'elle se détache naturellement de son capillaire.

Rayon du capillaire	Force capillaire ( $\mu\text{N}$ )	Force capillaire / Poids $\sim B_o$	Rayon de la goutte requis pour sa chute ( $\mu\text{m}$ )
15	6,8	$49 \cdot 10^4$	670
30	14	$12 \cdot 10^4$	840
50	23	$4,4 \cdot 10^3$	1000
100	46	$1,1 \cdot 10^3$	1260
300	137	123	1810
500	228	44	2150
1000	457	11	2700

tableau 2.4 : Evolution des forces de surface pour une goutte à l'extrémité de différentes tailles de capillaire.

On constate sur le tableau 2.4 que la diminution du diamètre du capillaire ne permet pas à des gouttes de taille équivalente de se détacher. Cette constatation est suffisamment contre intuitive pour être remarquée.

La diminution du diamètre du capillaire d'un rapport 100 ne produit pas des gouttes dont le diamètre varie d'un rapport 100 mais d'un volume qui varie d'un rapport 100. Le diamètre varie d'un rapport  $100^{1/3}$ , soit seulement 4,5. On comprend alors que si la force magnétique permet une lévitation de goutte de quelques dizaines de microns, une des grandes difficultés sera de les générer pour les mettre en lévitation. Ce point est discuté dans le chapitre 4.

## IV-3.2 Les forces de Stokes

### IV-3.2.1 Notion d'écoulement laminaire : le nombre de Reynolds

Lors du déplacement d'une particule quelconque dans un milieu visqueux, celle-ci est soumise à la résistance du milieu qui s'oppose à son déplacement. Cette force de frottement n'a pas la même expression selon l'échelle du système. A l'instar des forces capillaires, les forces de viscosité sont prépondérantes aux échelles micrométriques. Pour en rendre compte, on utilise le nombre de Reynolds qui quantifie le rapport entre les forces d'inertie et les forces de viscosité [50] :

$$R_e = \frac{\rho v d}{\eta} \quad (2.51)$$

où  $d$  représente la taille caractéristique de l'écoulement (ici, la taille de la particule),  $v$  la vitesse de l'écoulement,  $\rho$  la masse volumique ( $\text{kg.m}^{-3}$ ) et  $\eta$  la viscosité dynamique du fluide.  $\eta$  s'exprime en Pa.s ou Poiseuille (PI).

A bas nombre de Reynolds ( $Re < 2000$ ), les forces de viscosité dominent par rapport aux forces inertielles. L'écoulement du liquide est alors laminaire. En microfluidique, les diamètres des canaux sont suffisamment petits pour que les écoulements soient toujours laminaires. Prenons de l'eau s'écoulant à une vitesse d' $1 \text{ mm.s}^{-1}$  dans un capillaire de  $100 \mu\text{m}$  de diamètre :  $R_e \sim 0,1$ . De même lorsqu'une microgoutte de  $30 \mu\text{m}$  se déplace dans l'air de densité  $\rho = 1,2 \text{ kg.m}^{-3}$  et de viscosité  $\eta = 18,5 \cdot 10^{-6} \text{ Pa.s}$  à une vitesse de  $v = 1 \text{ m.s}^{-1}$ , nous avons  $R_e \sim 2$ . L'écoulement de l'air à proximité d'une goutte évoluant dans l'air est bien laminaire.

### IV-3.2.2 Expression des forces de Stokes

La présence de fluide liquide ou gazeux autour d'un objet sphérique, induit une force dite de traînée. Cette force intègre sur la bille les contraintes normales dues à la pression et à la viscosité d'une part et des contraintes tangentielles dues à la seule viscosité d'autre part. A faible nombre de Reynolds, cette force de traînée est donnée par la formule de Stokes [51]:

$$\vec{F}_s = 6\pi\eta r \vec{v} \quad (2.52)$$

De même,  $\eta$  représente la viscosité dynamique (Pa.s),  $r$  le rayon de l'objet (m) et  $v$  la vitesse relative de l'objet dans le fluide ( $\text{m.s}^{-1}$ ). Remarquons que contrairement au modèle de force de viscosité en fluidique macroscopique, ces forces dépendent de  $r$  et non de la surface et de  $v$  et non de  $\nabla v$ .

### IV-3.3 Comparaison des lois d'échelle de forces

Comparons désormais les lois d'échelles des forces microfluidiques à celles du poids et de la force magnétophorétique. Nous considérons :

- ⇒ le cas d'un aimant cylindrique aimanté verticalement, pour le calcul des forces magnétophorétiques.
- ⇒ le cas simple d'une goutte pendante pour les forces capillaires,
- ⇒ un écoulement laminaire d'une vitesse de  $1 \text{ mm.s}^{-1}$ , pour la force de Stokes.
- ⇒ les forces diélectrophorétiques à potentiel et à champ constant.



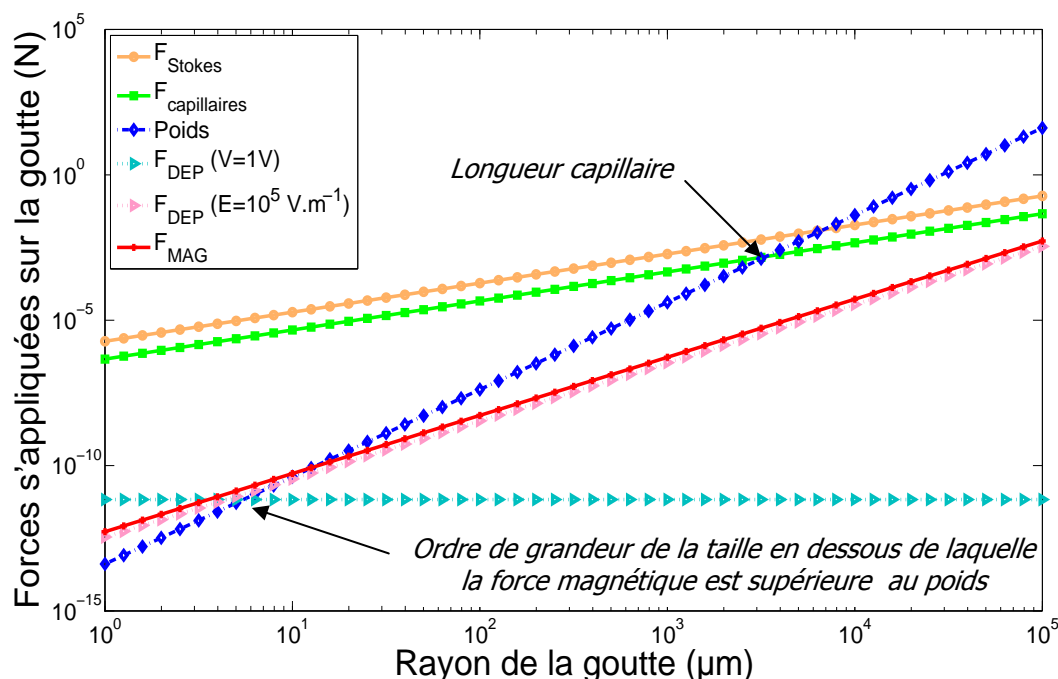


figure 2.13 : Lois de réduction d'échelle pour les forces magnétophorétique, diélectrophorétique et gravitationnelle, ainsi que pour les forces de Stokes et capillaire.

Plusieurs observations peuvent être faites :

- ⇒ Les forces capillaires et les forces de Stokes, sont bien supérieures aux forces « phorétiques » et de gravité. Pour une goutte de taille supérieure à 1 mm qui correspond environ à la distance capillaire  $\lambda_c$ , le poids dépasse la force capillaire. A des dimensions encore plus élevées, le poids devient prépondérant par rapport à la force de viscosité.
- ⇒ Il existe une dimension en dessous de laquelle la force magnétique et les forces diélectrophorétiques deviennent supérieures à la force de gravité. Dans le cas présenté, la dimension de la goutte est limitée à quelques dizaines de micromètres.

Les tailles caractéristiques présentées dans cette étude doivent être considérées comme des ordres de grandeur uniquement. Pour véritablement connaître les limites plus précises concernant les forces magnétophorétiques et diélectrophorétiques, il faudrait optimiser les dimensions des aimants et des électrodes pour chaque taille de goutte. De plus, en ce qui concerne les forces magnétophorétiques, la géométrie considérée reste simple et ne considère que la présence d'aimants. La lévitation de gouttes bien plus grosses sur des structures magnétiques plus complexes sera abordée au chapitre 4 (Section II-2.4)

### IV-3.4 Prise en compte de la diffusion

L'étude précédente ne rend cependant pas compte d'une limite inférieure en taille qui est imposée par le mouvement brownien. En effet, si la force et la vitesse moyennes associées au

mouvement brownien sont nulles, la particule se déplace néanmoins de manière aléatoire avec un profil Gaussien dont la distance quadratique moyenne est donné par :

$$\Delta x = \sqrt{2\delta Dt} = \sqrt{\frac{\delta kT}{3\pi\eta r}} t \quad (2.53)$$

D représente le coefficient de diffusion en  $\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ ,  $\delta$  la dimension du mouvement ( $\delta = 1$  pour un mouvement unidirectionnel,  $\delta = 2$  pour un mouvement dans le plan,  $\delta = 3$  pour un mouvement dans l'espace), T la température en K, et r la taille de la particule. Pour pouvoir déplacer de manière précise un objet durant un temps  $t_0$ , le déplacement commandé doit être bien supérieur à la distance quadratique moyenne de la diffusion de la particule.

Soumise à une force d'actionnement  $F$ , l'objet se déplace suivant la loi fondamentale de la dynamique à savoir :

$$m \frac{d\vec{v}}{dt} = 6\pi\eta r \vec{v} + \vec{F} \quad (2.54)$$

Le temps caractéristique d'accélération  $\tau$  d'une particule sphérique est donné par la relation suivante :

$$\tau = \frac{m}{6\pi\eta r} = \frac{2\rho r^2}{9\eta} \quad (2.55)$$

Pour une goutte d'eau de  $30 \mu\text{m}$  dans l'air, ce dernier est de l'ordre de 3 ms. Il est donc *a fortiori* plus petit pour des objets de taille inférieure. Pour des temps bien supérieurs à  $\tau$ , le régime transitoire est négligé, la vitesse de déplacement est donnée par :

$$v = \frac{F}{6\pi\eta r} \quad (2.56)$$

La loi de réduction d'échelle du déplacement d'une particule soumise aux forces magnétophorétique, diélectrophorétique (à champ constant), gravitationnelle et à la diffusion brownienne est présentée dans la figure suivante. Celle-ci décrit la l'évolution du déplacement de la particule pendant une seconde à température ambiante.

*Remarques :* Aux échelles micrométriques voire submicroniques, parler de réduction de loi d'échelle diélectrophorétique à tension constante n'a plus de sens, le champ de claquage étant atteint pour de très faibles tensions (quelques volts)

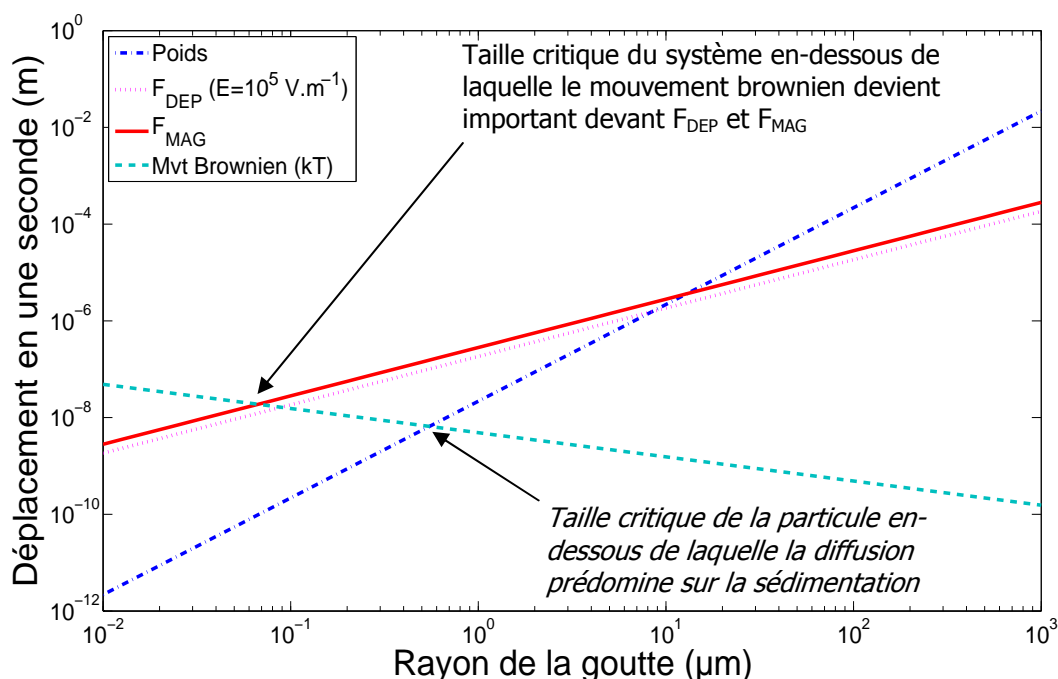


figure 2.14 : Loi de réduction d'échelle du déplacement d'une particule en 1 seconde soumise à son poids à une force diélectrophorétique et magnétophorétique ( $F_{DEP}, F_{MAG}$ ) et à la diffusion brownienne. Mise en évidence des tailles limites inférieures pour lesquelles la diffusion prédomine devant les forces appliquées à la particule.

En réduisant homothétiquement les dimensions du système, la taille de la particule atteint des dimensions critiques pour lesquelles le mouvement brownien devient supérieur à la sédimentation ( $\sim 1 \mu\text{m}$ ) puis à la magnétophorèse et à la diélectrophorèse. Le mouvement aléatoire de la particule devient tel que son déplacement commandé est inefficace.

Cette étude aussi ne prétend nullement donner une valeur précise de la taille limite due à la diffusion. Celle-ci peut être repoussée lorsque le contraste en susceptibilité augmente, lorsque la température du milieu est abaissée ou encore lorsque la géométrie du système est optimisée.

A défaut de les quantifier précisément, ces deux études soulignent cependant la présence de limites dimensionnelles à la magnétophorèse. Les cellules biologiques et les microgouttes que nous voulons manipuler se situent dans des ordres de grandeur permettant la magnétophorèse. La lévitation diamagnétique est donc applicable à la biologie cellulaire et à la microfluidique en gouttes.

## V. Obtention de la lévitation diamagnétique

Pour qu'une particule diamagnétique soit en lévitation, son poids doit être exactement compensé par la force diamagnétique de manière stable. Les deux conditions seront discutées dans ce paragraphe. Nous montrerons dans un premier temps que la condition d'équilibre est mesurée par le critère dit de sustentation. Dans un deuxième temps nous rappelons pourquoi

une condition de stabilité peut être obtenue pour le cas particulier de la lévitation diamagnétique. La stabilité est ensuite discutée suivant un critère énergétique et mécanique.

### V-1 Critère de sustentation

Dans cette partie, nous introduisons le critère dit de sustentation habituellement utilisé pour décrire la lévitation diamagnétique [12,52].

Pour qu'il y ait un équilibre associé à la lévitation, il faut que la force magnétique appliquée compense le poids. Autrement dit :

$$\frac{\Delta\chi}{2\mu_0} \iiint_V \frac{\partial \|B\|^2}{\partial z} dv = (\rho_p - \rho_m) \cdot g \cdot V \quad (2.57)$$

A partir de cette expression, appelons  $C_s$  la constante de sustentation définie par :

$$C_s = \frac{\iiint_V B \cdot \frac{\partial B}{\partial z} dv}{V} = \frac{\mu_0 (\rho_p - \rho_m) \cdot g}{\Delta\chi} \quad (2.58)$$

Dit autrement, ce critère caractérise le pouvoir lévitant d'une particule. Celui-ci se définit en fonction de sa masse et de sa susceptibilité effectives. Plus la constante  $C_s$  est élevée, plus une force magnétique élevée sera nécessaire pour faire léviter la particule. A l'inverse, ce critère peut aussi représenter l'efficacité d'un aimant à faire léviter une particule.

Notons ici que le critère  $C_s$  tient compte du volume de la particule. Dans la littérature, nous trouvons la constante de sustentation en approximation ponctuelle :

$$C_s = B \cdot \frac{\partial B}{\partial z} = \frac{\mu_0 (\rho_p - \rho_m) \cdot g}{\Delta\chi} \quad (2.59)$$

Voici quelques exemples de critère de sustentation dans l'air pour différents matériaux :

Matériaux	$C_s$ (T <sup>2</sup> /m)
Graphite	215
Bismuth	690
Eau	1307
Latex	1507

tableau 2.5 : Constantes de sustentation magnétique de quelques corps dans l'air [12].

Ce critère de sustentation permet de donner une idée de la valeur minimum de  $(\mathbf{B} \cdot \nabla)\mathbf{B}$  nécessaire pour obtenir une lévitation diamagnétique. Il ne représente cependant qu'une condition *nécessaire mais non suffisante* pour obtenir l'équilibre. Il faut encore que celui-ci soit stable.

## V-2 Stabilité

### V-2.1 Un bref rappel sur la notion de stabilité

Nous pouvons aborder la notion de stabilité suivant des considérations énergétiques ou des considérations de forces. En matière d'énergie, nous sommes amenés à évaluer la stabilité d'une particule suivant la profondeur 'énergétique' du puits de potentiel dans lequel la particule vient minimiser son énergie. En matière de force, nous évaluons les forces de raideur qui tendent à ramener la particule piégée à sa position d'équilibre. Pour qu'il y ait un équilibre stable, il faut que toutes les forces de rappel soient négatives, et ce, dans toutes les directions. Avoir une seule raideur positive reviendrait à considérer un profil énergétique en forme de « selle de cheval », excluant la stabilité.

### V-2.2 Théorème d'Earnshaw

Earnshaw a démontré, dans les années 1840, qu'un système de corps soumis à des forces d'interaction en  $r^{-2}$  ne pouvait pas être stable. Or les forces de gravité, électriques, et magnétiques varient en  $r^{-2}$ . On pourrait donc conclure, à partir de ce résultat, qu'il est impossible d'obtenir une lévitation. Cependant, le diamagnétisme représente une exception au théorème d'Earnshaw comme l'a démontré Brunbeck en 1939 [27]. Une explication plus récente a été donnée par Berry et Geim à la fin des années 1990 à l'issue de la célèbre grenouille volante [53]. Une démonstration plus générale reprenant celle d'Earnshaw est proposée par Christian Pigot dans sa thèse [23].

L'idée générale de la démonstration consiste à dire qu'il ne peut y avoir stabilité de corps si les forces de rappel appliquées ne sont pas toutes négatives. Obtenir donc une somme des raideurs négatives représente une condition nécessaire (mais non suffisante !) à la lévitation. Si cette somme des raideurs est positive, cela implique nécessairement qu'au moins une des composantes est positive et donc que le système est instable (le profil énergétique est alors en selle de cheval). Pour démontrer l'impossibilité d'une stabilité avec les forces usuelles, il a donc suffi à Earnshaw de montrer que :

$$k_x + k_y + k_z \geq 0 \quad (2.60)$$

Or, la somme des raideurs peut se traduire mathématiquement par la divergence des forces :

$$k_x + k_y + k_z = \vec{\nabla} \cdot \vec{F} \quad (2.61)$$

Pour le cas de forces magnétiques, l'expression peut se traduire :

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{F} \propto \chi \nabla^2 B^2 \quad (2.62)$$

En développant cette expression, il est possible de montrer que  $\nabla^2 B^2 > 0$ . Lorsque la susceptibilité est positive, la somme des raideurs est donc positive, ce qui exclut toute stabilité. A l'inverse, lorsque la susceptibilité est négative, la somme des raideurs est négative,

ce qui n'exclut plus la lévitation. Si toutes les raideurs s'avèrent être négatives, la lévitation est donc possible.

### V-2.3 La stabilité diamagnétique face à une excitation extérieure

Parler de stabilité implique de prendre en compte une excitation extérieure. En effet, s'il n'existait aucune excitation extérieure sur la particule, tout point d'équilibre serait stable. Cette excitation peut provenir de l'énergie cinétique de l'objet. On abordera notamment le problème de la mise en lévitation d'une goutte en chute libre comme introduction à la problématique du chapitre 4 (Section II). Mais cette excitation peut aussi provenir d'une force perturbatrice qui introduit le concept de tri de billes et de cellules en milieu liquide abordé au chapitre 5 (Section III.2).

#### V-2.3.1 Critère de stabilité énergétique

Dans le cas d'une répulsion diamagnétique stable, la résultante de l'énergie magnétique  $E_m$  et de l'énergie potentielle de gravité  $E_p$  crée un puits énergétique défini par sa profondeur  $\Delta E_{tot}$ . Dès lors, ce puits énergétique dans lequel l'objet en lévitation vient minimiser son énergie sera appelé puits magnétique.

Pour qu'un objet, disposant d'une certaine énergie cinétique, puisse léviter, l'énergie cinétique  $E_c$  doit être inférieure à la profondeur du puits énergétique total  $\Delta E_{tot}$  (figure 2.15) :

$$\frac{\Delta E_{tot}}{E_c} > 1 \quad (2.63)$$

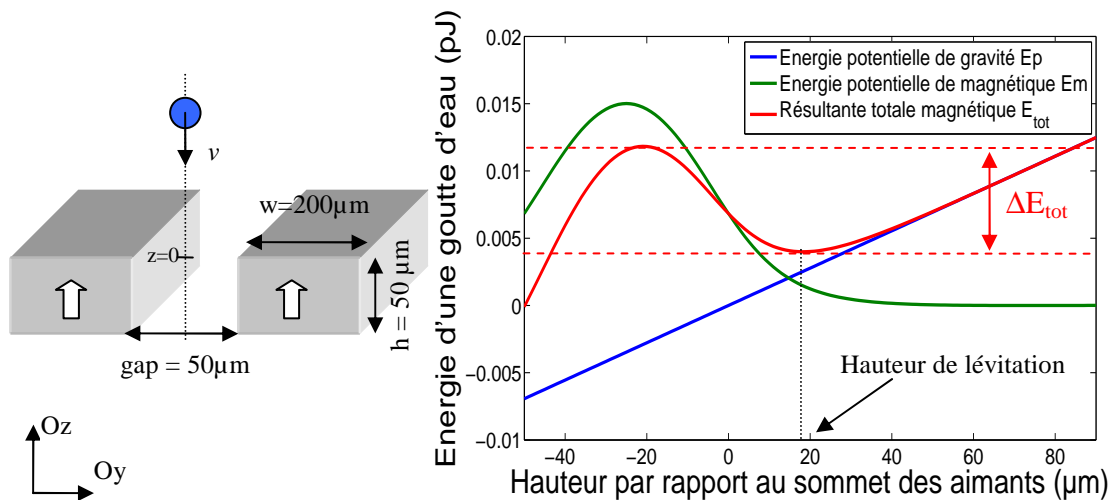


figure 2.15 : Courbe représentative du profil vertical de l'énergie totale ( $E_p + E_{mag}$ ) d'une goutte en lévitation diamagnétique. Mise en évidence du puits magnétique de profondeur  $\Delta E_{tot}$

C'est le cas typique des gouttes éjectées dans l'air que nous voulons faire léviter dans un puits diamagnétique (chapitre 4). Or à ces échelles, les corps atteignent très vite leur vitesse de chute libre  $v_l$  (régime établi). Un critère intéressant serait donc de comparer l'énergie de

chute libre d'une particule (*i.e.* une goutte) à l'énergie du puits magnétique  $\Delta E_{\text{tot}}$ . Il sera démontré en section I-4.1 du chapitre 4 que la vitesse de chute libre d'un micro-objet sphérique se définit comme étant le produit :

$$v_{\text{lim}} = \tau g = \frac{2g\rho r^2}{9\eta} \quad (2.64)$$

où  $\tau$  représente le temps caractéristique d'accélération de la particule (Eq. (2.55)) et  $g$  la constante de gravitation. L'énergie cinétique  $\frac{1}{2}mv^2$  varie donc en  $r^7$ , tandis que l'énergie magnétique qui dépend du volume varie en  $r^3$ . En régime établi, la possibilité de faire léviter dans l'air est donc d'autant plus limitée que la taille des objets est grande.

La figure 2.16 illustre notre propos en donnant l'évolution de l'énergie cinétique d'une goutte en chute libre et de l'énergie du puits magnétique créée par deux aimants de  $50 \mu\text{m}$  d'épaisseur et  $200 \mu\text{m}$  de largeur, séparés de  $50 \mu\text{m}$  en fonction de la taille de la goutte (figure 2.15).

Lorsque l'énergie cinétique de la goutte devient supérieure à celle du puits magnétique équivalent, la stabilité verticale est rompue, la goutte passe à travers le « filet » magnétique. Ne pouvant fabriquer des micro-aimants d'épaisseur supérieure à  $50\mu\text{m}$ , la figure 2.16 établit que nous sommes actuellement limités à la lévitation de gouttes d'une trentaine de micromètres sous réserve qu'elles aient atteint leur vitesse de chute libre à proximité de l'aimant. Notons qu'une telle dimension n'est qu'un ordre de grandeur. Pour plus de précision quant à cette limite une optimisation numérique serait nécessaire.

*Remarque :* Ici, nous n'avons parlé que de stabilité verticale. Pour obtenir la lévitation, il faut bien évidemment étudier la stabilité horizontale de la goutte.

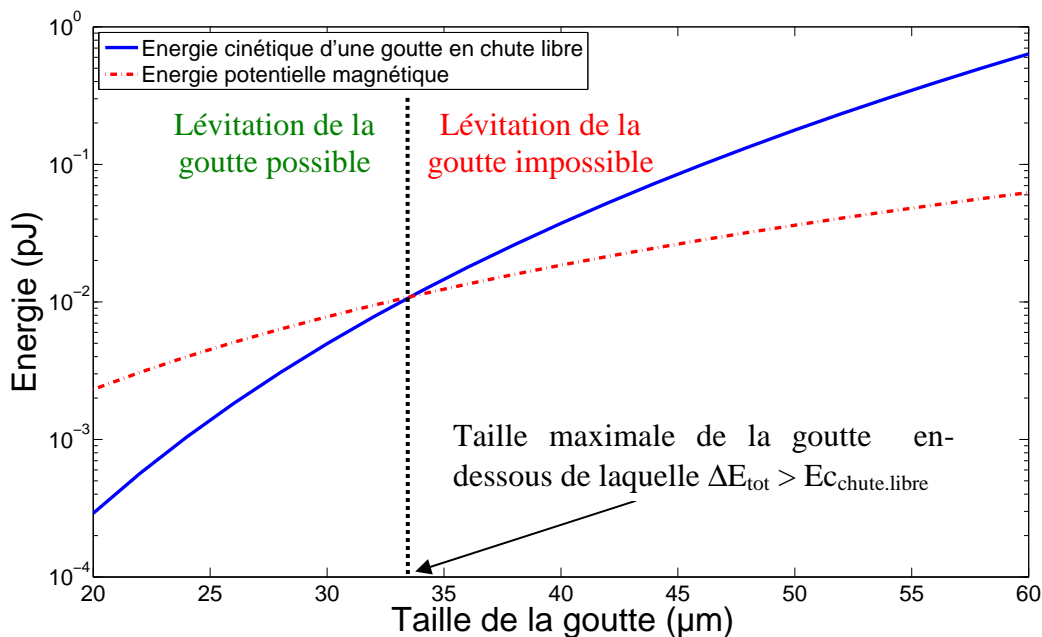


figure 2.16 : Evolution de l'énergie potentielle du puits magnétique et de l'énergie cinétique d'une

goutte d'eau en chute libre en fonction de la taille de la goutte : mise en évidence d'une taille critique de la goutte.

### V-2.3.2 Critère de stabilité horizontale dans un problème statique ou quasi-statique

Supposons qu'une ou plusieurs particules lèvent entre deux aimants de manière stable. La stabilité peut être caractérisée mécaniquement par une force de rappel  $F_{y_{mag}}$  qui ramène les objets au centre du puits (figure 2.17). Dans notre cas, seule la stabilité latérale est envisagée, néanmoins, l'étude peut être étendue aux 2 autres dimensions. Nous proposons dans cette partie d'étudier cette force de rappel et d'en définir un critère de stabilité.

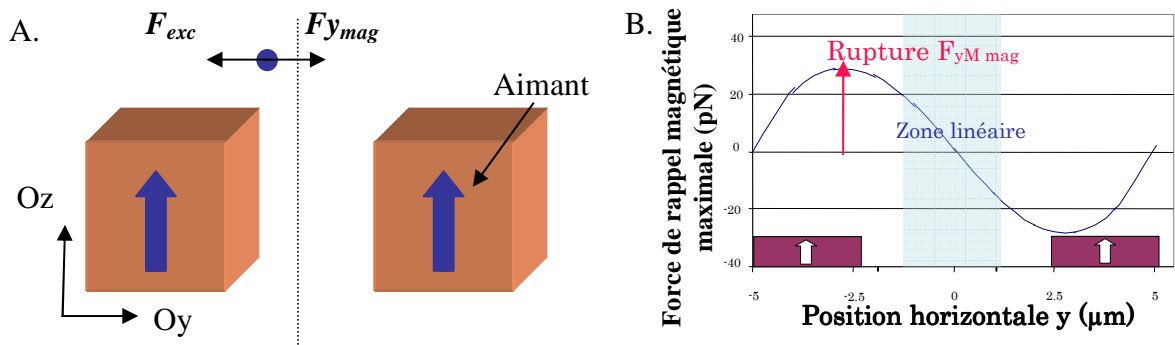


figure 2.17 : Etude de la stabilité horizontale d'une particule entre deux aimants.

A. Représentation schématique d'une particule soumise à une force perturbatrice et à sa force de rappel magnétique. B. Représentation de force de rappel magnétique.

#### V.2.3.2.a Cas d'une particule

Supposons que nous appliquons une force perturbatrice  $F_{exc}$  dans la direction  $Oy$  (figure 2.17.A) à un corps diamagnétique de diamètre  $D$  en lévitation. L'intensité de la force de perturbation est augmentée progressivement, de manière à négliger les forces d'inertie. Les mécaniciens parlent ici de régime quasi-statique. La particule est décalée lentement de sa position d'équilibre, tout en restant en équilibre stable dans le puits. Mais au-delà d'une force 'critique', la particule va sortir du puits et en être éjectée. Cette force critique est égale à la force de rappel magnétique maximale  $F_{yM mag}$  que le puits est susceptible d'exercer sur la particule pour la retenir (figure 2.17.B). Ainsi, la stabilité est rompue lorsque :

$$\vec{F}_{yM mag} = -\vec{F}_{exc} \quad (2.65)$$

Ce qui donne le critère de stabilité physique suivant :

$$F_{yM max} > F_{exc} \quad (2.66)$$

Dans notre cas, il sera exploité de la manière suivante :



$$\frac{F_{yM \max}}{F_{exc}} > 1 \quad (2.67)$$

### V.2.3.2.b Cas de deux particules de tailles différentes

Supposons désormais la présence dans le puits de deux particules de tailles différentes (par exemple,  $D_1$  et  $D_2=10.D_1$ ) mais de même matériau. Nous souhaitons ici comparer les stabilités de l'une par rapport à l'autre en fonction du type de force perturbatrice. Pour répondre à cette question, il faut comparer le critère de stabilité de chacune des deux particules. Si le rapport des forces appliquées à la 1<sup>ère</sup> particule est supérieur au rapport des forces appliquées à la deuxième particule (eq. (2.68)), la lévitation diamagnétique de la première sera plus stable que celle de la deuxième, et vice versa.

$$\frac{F1_{yM \max}}{F1_{exc}} > \frac{F2_{yM \max}}{F2_{exc}} \quad (2.68)$$

Suivant le type de force appliquée, la particule va être plus ou moins sensible à la force perturbatrice. En effet, comme déjà vu dans la partie IV, les forces de perturbation de l'équilibre peuvent dépendre :

- ⇒ du volume de la particule par exemple pour la gravité ( $F \propto r^3$ )
- ⇒ de la taille de la particule par exemple pour la force de Stokes ( $F \propto r$ )
- ⇒ Certaines dépendent de la surface apparente de la particule (cas des forces dérivant d'une pression) comme, par exemple, la pression radiative exercée par un laser.

On comprend ici que, pour étudier la stabilité de deux particules l'une par rapport à l'autre, il est nécessaire de comparer les ratios des forces magnétiques maximales sur le volume, la surface ou encore la taille de la particule, suivant le type de perturbation envisagé :

$$\frac{F_{yM \max}}{V}, \frac{F_{yM \max}}{S}, \frac{F_{yM \max}}{D} \quad (2.69)$$

Nous verrons au chapitre 5 (Section III.2) comment cette étude peut être appliquée au tri de particules selon leur taille.

*Remarque :* La stabilité n'a été étudiée que pour un même type de particules de tailles différentes, une différence de susceptibilité et de densité entraînerait une stabilité différente.

## V-3 Conclusion partielle

Pour obtenir la lévitation diamagnétique, la force magnétique doit compenser le poids de manière stable. La possibilité d'obtenir un tel équilibre est évaluée par le critère de sustentation. Plus remarquable, la lévitation diamagnétique constitue une des rares exceptions au théorème d'Earnshaw qui prédisait que des parties soumises à un champ de force en  $r^2$  ne pouvaient léviter de manière stable. La notion de stabilité a été étudiée suivant deux

approches. La première est une approche énergétique. La particule se place en lévitation dans un puits énergétique (ou magnétique) où elle vient minimiser son énergie. Cette considération permet d'étudier la possibilité de retenir en lévitation des objets arrivant à une vitesse connue. L'application à la mise en lévitation d'une goutte d'eau en chute libre au dessus des micro-aimants disponibles aujourd'hui a estimé sa taille limite à une trentaine de microns pour le cas (cf. chapitre 4 Section I). La deuxième décrit la stabilité de microparticules face aux forces perturbatrices qu'elle subit. A la lumière des lois d'échelle exposées dans la partie IV, plusieurs techniques peuvent ainsi être envisagées pour la séparation de particules de différentes tailles (Chapitre 5 Section III-2.2).

## VI. Modélisation analytique de la lévitation diamagnétique

Dans ce chapitre, nous avons tenté d'expliquer physiquement l'intérêt de la lévitation diamagnétique sur des microaimants. Cette démarche nous a permis de mieux identifier les contraintes associées à la lévitation diamagnétique, d'en définir les contours notamment en termes d'hypothèses simplificatrices. Nous proposons ici de synthétiser ces hypothèses. Cela nous permettra de justifier par la suite l'emploi des outils analytiques développés au sein du laboratoire G2Elab.

- ⇒ Le cadre même de la magnétostatique nous permet de négliger tout phénomène d'induction à l'exception du diamagnétisme bien entendu.
- ⇒ L'emploi de matériaux diamagnétiques disposant d'une très faible susceptibilité permet de négliger toute influence du matériau diamagnétique sur l'induction magnétique.
- ⇒ D'une manière générale, la forme des objets diamagnétiques (gouttes ou cellules) est considérée comme sphérique<sup>4</sup>. Les cellules de susceptibilité  $\chi_p$  suspendues dans un milieu liquide de susceptibilité  $\chi_m$ , sont assimilées à des sphères homogènes et isotropes de susceptibilité linéaire ( $\chi_p - \chi_m$ ) et de densité effective ( $\rho_p - \rho_m$ ) dans du vide ( $\chi=0, \rho=0$ ).
- ⇒ L'emploi d'aimants de NdFeB comme sources de champ permet aussi de nous placer dans des conditions linéaires. En effet, nous pouvons négliger la désaimantation des aimants dus à la présence de leurs voisins. Ils sont considérés comme étant des blocs de géométries simples, cubiques ou cylindriques, aimantés le plus souvent verticalement avec une rémanence  $B_r \sim 1,2$  T. Pour le calcul de l'induction magnétique, le cas des aimants parallélépipédiques est traité par une méthode coulombienne, celui des aimants cylindriques (symétrie de révolution) par une méthode ampérienne [22].

Toutes ces hypothèses ont conduit les équipes 'modélisation' (MAGE) et 'microsystèmes' du G2Elab à développer un outil de modélisation analytique (CADES) [21,22]. CADES nous a permis de dimensionner et d'optimiser les micro-aimants utilisés pour les expériences de lévitation et de confronter les mesures aux simulations.

---

<sup>4</sup> Notons que cette hypothèse n'a pas été discutée au cours de ce chapitre, les expériences décrites au chapitre 4 et 5 confirment une telle hypothèse. Il serait cependant intéressant de faire l'étude de la déformation de ces objets sous champ magnétique.

Du fait de la validité du principe de superposition pour nos applications et dans la limite des hypothèses explicitées ci-dessus, les sources de champ ont été calculées les unes indépendamment des autres, puis sommées. Le champ quadratique total est intégré sur la surface de la particule, pour en déduire la force. CADES a d'abord été confronté avec succès à la Méthode des Eléments Finis durant la thèse d'Hichem Chetouani [12]. Christian Pigot l'a ensuite validé expérimentalement pour le cas d'un morceau de graphite lévitant au-dessus d'aimants massifs [23]. Compte tenu des géométries et des matériaux utilisés ici, CADES constitue une excellente approximation pour la modélisation de la lévitation diamagnétique.

Nous présenterons les résultats obtenus avec CADES dans le cas d'une goutte en lévitation diamagnétique au-dessus de deux aimants aimantés verticalement et séparés par une rainure (figure 2.18). Ce cas a donc été calculé entièrement par une méthode analytique à l'exception de l'intégrale surfacique nécessaire pour le calcul de la force.

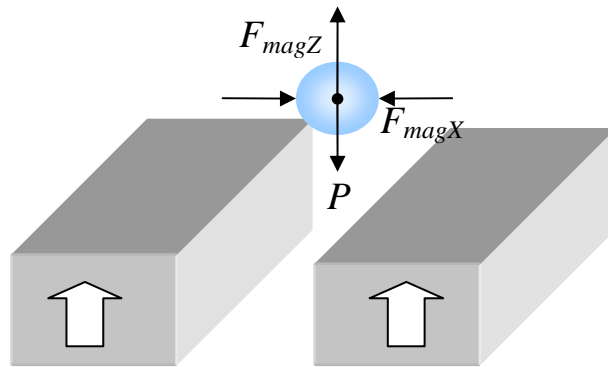


figure 2.18 : Schéma 3D d'une goutte en lévitation au-dessus de deux aimants infinis.

Les résultats de simulation montrent qu'il existe effectivement une position stable à une hauteur de  $20\mu\text{m}$  au-dessus des aimants pour une goutte de  $30\mu\text{m}$  de diamètre. La figure ci-dessous montre la coupe verticale des isoénergies d'une goutte de  $30\mu\text{m}$  de diamètre en lévitation diamagnétique dans l'air. Le minimum d'énergie correspond à la position de lévitation de la goutte.

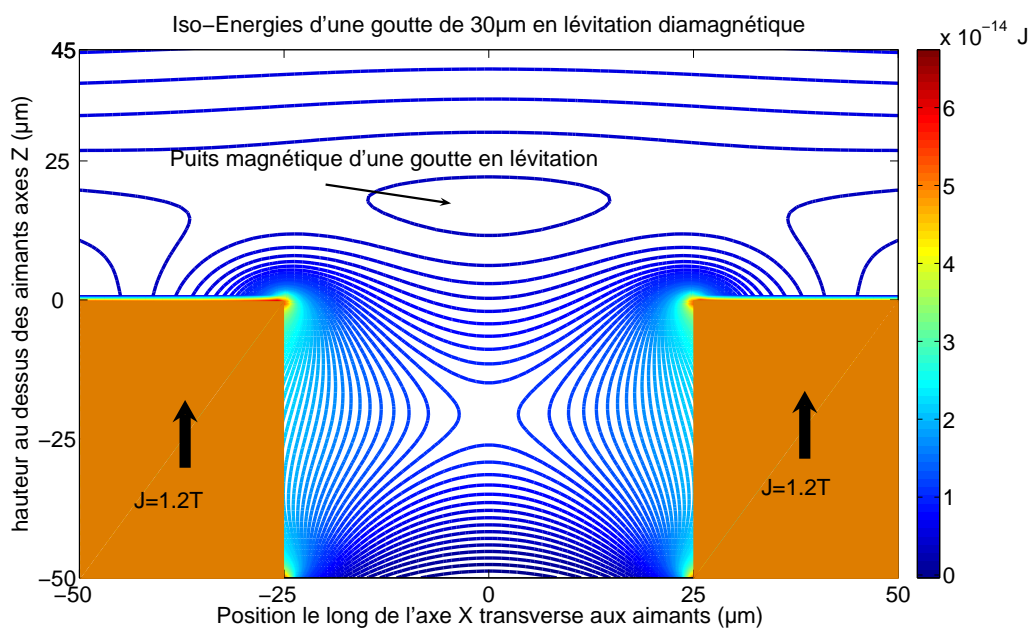


figure 2.19 : Isoénergies d'une goutte de 30 µm en lévitation diamagnétique, représentées dans le plan de coupe vertical.

Les profils des résultantes des forces, selon l'axe vertical Z passant par le centre de la rainure, et selon l'axe transversal X, font état d'une position d'équilibre ou les forces s'annulent avec une raideur négative (figure 2.20), ce qui correspond à la position stable de lévitation décrite dans la figure 2.19.

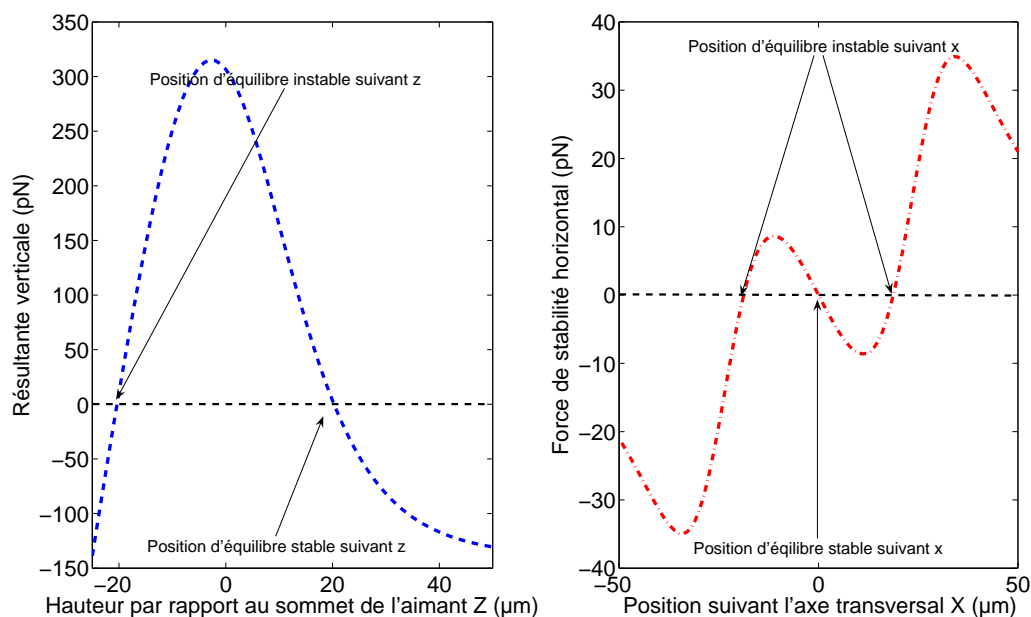


figure 2.20 : Profil des forces suivant l'axe vertical Z (à gauche) et suivant l'axe X à hauteur de lévitation (à droite).

## VII. Conclusions du chapitre

Ce chapitre visait à poser les fondements de la magnétophorèse en rappelant les bases de la magnétostatique et en déclinant les différents matériaux magnétiques : ferromagnétiques, paramagnétiques et diamagnétiques.

Soumis à un champ magnétique, un objet magnétique s'aimante proportionnellement à sa susceptibilité. Si le champ est non uniforme, l'objet subit une force magnétophorétique. Pour le cas particulier des matériaux diamagnétiques, les susceptibilités étant très faiblement négatives, elles engendrent des forces de répulsion, forces généralement négligeables à l'échelle macroscopique.

La réduction des dimensions, à la fois des aimants et de l'objet, peut permettre d'atteindre des forces comparables ou supérieures au poids de la particule considérée et par conséquent de rendre possible sa lévitation. Si la force magnétophorétique est supérieure au poids à petite échelle, les dimensions ne peuvent être diminuées indéfiniment. En effet, vers 100 nm, la taille de la particule devient telle que les phénomènes de diffusion prédominent devant la force magnétophorétique.

Ainsi s'ouvre aux échelles micrométriques la possibilité de manipuler des objets diamagnétiques telles que des gouttes ou des cellules par magnétophorèse. L'évolution des forces capillaires, étudiées en parallèle, laisse cependant envisager toute la complexité de la génération de goutte à l'échelle micrométrique qui sera abordée au chapitre 4.

La lévitation diamagnétique nécessite d'obtenir une force de répulsion compensant de manière stable le poids. Or la lévitation diamagnétique, qui est une des rares exceptions au théorème d'Earnshaw, permet de répondre à ces deux critères. La lévitation de gouttelettes sera abordée au chapitre 4 alors que le piégeage de cellules sera présenté au chapitre 5.

Une lévitation est stable lorsque l'objet diamagnétique minimise son énergie dans un puits énergétique (ou puits magnétique) caractérisé par sa profondeur. Pour qu'il y ait lévitation, l'énergie cinétique de l'objet doit être, entre autres, inférieure à la profondeur du puits. Cette étude a été appliquée au cas d'une goutte en chute libre. Elle a établi par des considérations de lois d'échelle énergétiques, que pour obtenir la mise en lévitation de gouttes d'eau en chute libre sur des micro-aimants, leur diamètre doit être inférieur à 30 $\mu$ m.

Si obtenir une condition de stabilité est important, la rompre dans certains cas peut avoir de nombreuses applications notamment en matière de tri. Aussi, la stabilité d'objet en lévitation doit être étudiée en fonction de la force perturbatrice. En effet, l'action de forces de volume (*i.e.* diélectrophorèse) ou encore d'une force proportionnelle à la taille de la particule (*i.e.* Stokes) sur des particules en lévitation permet de rompre leur lévitation de manière différente suivant leur taille. Ce phénomène sera expliqué plus en détail au chapitre 5.

La magnétophorèse appliquée aux objets diamagnétiques à partir de microaimants permet de faire suffisamment d'hypothèses simplificatrices pour utiliser une modélisation analytique. CADES, l'outil de calcul analytique développé au sein du G2Elab, a été utilisé pour le dimensionnement d'aimants et de systèmes hybrides qui seront décrits respectivement aux chapitres 3 et 6. Mais il a aussi été utilisé pour la simulation numérique lorsque cela a été nécessaire, afin d'expliquer et de discuter les différentes expériences réalisées en matière de lévitation de gouttes et de cellules exposées aux chapitres 4 et 5.

## Bibliographie

- [1] R. Feynman, *Le cours de physique de Feynman : Electromagnétisme 1*, Paris: Dunod, 1999.
- [2] R. Feynman, *Le cours de physique de Feynman : Electromagnétisme 2*, Paris: Dunod, 1999.
- [3] E. du Trémolet de Lachesserie, *Magnétisme : I Fondements*, Les Ulis, France: EDP Sciences, 2000.
- [4] M. Zborowski et J. Chalmers, *Magnetic Cell Separation*, Amsterdam (The Netherlands): Elsevier, 2008.
- [5] E. du Trémolet de Lachesserie, “Phénoménologie du magnétisme à l'échelle microscopique,” *Magnétisme : I Fondements*, Les Ulis, France : EDP Sciences, 2000, pp. 115-149.
- [6] J.C. Bousquet, S. Saini, D.D. Stark, P.F. Hahn, M. Nigam, J. Wittenberg, et J.T. Ferrucci, “Gd-DOTA: characterization of a new paramagnetic complex,” *Radiology*, vol. 166, Mar. 1988, pp. 693–698.
- [7] P. Caravan, J.J. Ellison, T.J. McMurry, et R.B. Lauffer, “Gadolinium(III) Chelates as MRI Contrast Agents: Structure, Dynamics, and Applications,” *Chem. Rev.*, vol. 99, Sep. 1999, pp. 2293–2352.
- [8] L. Frullano et T. Meade, “Multimodal MRI contrast agents,” *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, vol. 12, Sep. 2007, pp. 939–949.
- [9] T. Zhang, A. Matsumura, T. Yamamoto, F. Yoshida, T. Nose, et N. Shimojo, “Comparison of Gadobenate Dimeglumine and Gadopentetate Dimeglumine: A Study of MR Imaging and Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy in Rat Brain Tumors,” *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 23, Jan. 2002, pp. 15–18.
- [10] A. Winkleman, K.L. Gudiksen, D. Ryan, G.M. Whitesides, D. Greenfield, et M. Prentiss, “A magnetic trap for living cells suspended in a paramagnetic buffer,” *Applied Physics Letters*, vol. 85, 2004, pp. 2411–2413.
- [11] H. Chetouani, C. Jeandey, V. Haguët, H. Rostaing, C. Dieppedale, et G. Reyne, “Diamagnetic levitation with permanent magnets for contactless guiding and trapping of microdroplets and particles in air and liquids,” *IEEE Transactions on Magnetics*, vol. 42, 2006, pp. 3557–3559.
- [12] H. Chetouani, “Microsystèmes et micromanipulation à lévitation diamagnétique : Conception, réalisation et application à la microfluidique digitale et à la biologie,” Thèse, INPG, 2007.
- [13] H. Chetouani, V. Haguët, C. Jeandey, C. Pigot, A. Walther, N. Dempsey, F. Chatelain, B. Delinchant, et G. Reyne, “Diamagnetic levitation of beads and cells above permanent magnets,” *Proc. Transducers & Eurosensors*, Lyon (France): 2007, pp. 715-718.
- [14] M. Zborowski, G.R. Oстера, L.R. Moore, S. Milliron, J.J. Chalmers, et A.N. Schechter, “Red blood cell magnetophoresis,” vol. 84, 2003, pp. 2638-2645.
- [15] M. Takayasu, N. Duske, S. Ash, et F. Friedlaender, “HGMS Studies of Blood Cell Behavior in Plasma,” *IEEE Transactions on Magnetics*, vol. 18, 1982, pp. 1520-1522.
- [16] D.W. Inglis, R. Riehn, R.H. Austin, et J.C. Sturm, “Continuous microfluidic immunomagnetic cell separation,” *Applied Physics Letters*, vol. 85, 2004, pp. 5093-5095.

- [17] A. Hultgren, M. Tanase, C.S. Chen, G.J. Meyer, et D.H. Reich, "Cell manipulation using magnetic nanowires," *Journal of Applied Physics*, vol. 93, 2003, pp. 7554-7556.
- [18] C. Haber et D. Wirtz, "Magnetic tweezers for DNA micromanipulation," *Review of Scientific Instruments*, vol. 71, Déc. 2000, pp. 4561-4570.
- [19] R. Pelrine, "Diamagnetic Levitation," *American Scientist*, vol. 92, pp. 428-435.
- [20] D.D. Pollock, *Physical Properties of Materials for Engineers*, Boca Raton, Florida (US): CRC Press, 1993.
- [21] H. Chetouani, B. Delinchant, et G. Reyne, "Efficient modeling approach for optimization of a system based on passive diamagnetic levitation as a platform for bio-medical applications," *COMPEL*, vol. 26, 2007, pp. 349-359.
- [22] H.L. Rakotoarison, "Méthode et outils de génération automatique de modèle pour l'optimisation fortement contraintes de microsystèmes magnétiques," PhD Thesis, Université Joseph Fourier, 2007.
- [23] C. Pigot, "La lévitation diamagnétique à l'échelle micrométrique: applications et possibilités," Thèse, Grenoble-INP, 2008.
- [24] T.B. Jones, *Electromechanics of Particles*, Cambridge University Press, 1995.
- [25] T.B. Jones, "Basic theory of dielectrophoresis and electrorotation," *Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE*, vol. 22, Déc. 2003, pp. 33-42.
- [26] E. Durand, *Magnétostatique*, Masson & CIE, 1968.
- [27] W. Brunbeck, "Freies schweben diamagnetischer korper im magnetfeld," *Zeitschrift fur Physik*, vol. 112, 1939, pp. 753-763.
- [28] A. Winkleman, R. Perez-Castillejos, K.L. Gudiksen, S.T. Phillips, M. Prentiss, et G.M. Whitesides, "Density-Based diamagnetic separation: devices for detecting binding events and for collecting unlabeled diamagnetic particles in paramagnetic solutions," *Analytical Chemistry*, vol. 79, 2007, pp. 6542-6550.
- [29] H. Watarai et M. Namba, "Magnetophoretic Behavior of Single Polystyrene Particles in Aqueous Manganese(II) Chloride," *Analytical Sciences*, vol. 17, 2001, pp. 1233-1236.
- [30] Y. Ikezoe, N. Hirota, J. Nakagawa, et K. Kitazawa, "Making water levitate," *Nature*, vol. 393, 1998, pp. 749-750.
- [31] H. Pohl, *Dielectrophoresis The behavior of neutral matter in nonuniform electric fields*, London (UK): Cambridge University Press, 1978.
- [32] E. Beaugnon, D. Fabregue, D. Billy, J. Nappa, et R. Tournier, "Dynamics of magnetically levitated droplets," *Physica B*, vol. 294-295, Mar. 2001, pp. 715-720.
- [33] E. Beaugnon et R. Tournier, "Levitation of organic materials," *Nature*, vol. 349, 1991, p. 470.
- [34] E. Beaugnon et R. Tournier, "Levitation of water and organic substances in high static magnetic fields," *Journal de Physique III*, vol. 1, 1991, pp. 1423-1428.
- [35] T. Tomohiro, Y. Ikezoe, H. Uetake, N. Hirota, et K. Kitazawa, "Self-organization of nonmagnetic spheres by magnetic field," *Applied Physics Letters*, vol. 86, 2005, pp. 234103-3.
- [36] O. Cugat, *Micro-actionneurs électromagnétiques MAGMAS*, Cachan (France): Hermès, 2002.
- [37] O. Cugat, J. Delamare, et G. Reyne, "Magnetic micro-actuators and systems (magmas)," *IEEE Transactions on Magnetics*, vol. 39, 2003, pp. 3607-3612.
- [38] I.F. Lyuksyutov, D.G. Naugle, et K.D.D. Rathnayaka, "On-chip manipulation of levitated femtodroplets," *Applied Physics Letters*, vol. 85, 2004, pp. 1817-1819.
- [39] J. Delamare, G. Reyne, et O. Cugat, "Réduction d'échelle et MAGMAS," *Micro-actionneurs électromagnétiques MAGMAS*, Cachan (France): Hermès, 2002.



- [40] H. Rostaing, “Conception, modélisation et fabrication d'un micro-actionneur bistable, hors-plan et magnétique,” Thèse, INPG, 2004.
- [41] P. Kauffmann, H. Chetouani, P. Pham, V. Haguët, et G. Reyne, “Magnetophoretic and dielectrophoretic actuations coupled with diamagnetic trapping in air and liquids,” *Sensor Letters*, vol. 7, 2009, pp. 1-5.
- [42] K. Mackay, M. Bonfim, D. Givord, et A. Fontaine, “50 T pulsed magnetic fields in microcoils,” *Journal of Applied Physics*, vol. 87, 2000, pp. 1996-2002.
- [43] G. Akoun et J. Yonnet, “3D analytical calculation of the forces exerted between two cuboidal magnets,” *Magnetics, IEEE Transactions on*, vol. 20, 1984, pp. 1962-1964.
- [44] N.M. Dempsey, A. Walther, F. May, D. Givord, K. Khlopkov, et O. Gutfleisch, “High performance hard magnetic NdFeB thick films for integration into micro-electro-mechanical systems,” *Applied Physics Letters*, vol. 90, 2007, pp. 092509–3.
- [45] A. Walter, C. Marcoux, B. Desloges, R. Grechishkin, D. Givord, et N. Dempsey, “Micro-patterning of NdFeB and SmCo magnet films for integration into micro-electro-mechanical-systems,” *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol. 321, 2009, pp. 590-594.
- [46] A. Castellanos, A. Ramos, A. Gonzales, N.G. Green, et H. Morgan, “Electrohydrodynamics and dielectrophoresis in microsystems: scaling law ,” *Journal of Physics D: Applied Physics*, vol. 36, 2003, pp. 2584–2597.
- [47] P. de Gennes, F. Brochard-Wyart, et D. Quéré, *Gouttes, bulles, perles et ondes*, 2005.
- [48] A. Frohn et N. Roth, *Dynamics of Droplets*, Berlin (D): Springer Verlag , 200.
- [49] D. Quéré, “Non-sticking drops,” *Reports on Progress in Physics*, vol. 68, 2005, pp. 2495–2532.
- [50] E.R. Lee, *Microdrop Generation*, Boca Raton (Florida): CRC Press, 2003.
- [51] P. Pham, “Modélisation d'un dispositif de diagnostic moléculaire ultrasensible : étapes de concentration de nanoparticules superparamagnétiques et hybridation d'oligonucléotides sur support fonctionnalisé par micropompe Marangoni,” Thèse, INPG, 2001.
- [52] P. Dunne, J. Hilton, et J. Coey, “Levitation in paramagnetic liquids,” *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol. 316, Sep. 2007, pp. 273-276.
- [53] M.V. Berry et A.K. Geim, “Of flying frogs and levitrons,” *European Journal of Physics*, vol. 18, 1997, pp. 307-313.





## **Chapitre 3 : Réalisation de microsystèmes et d'un prototype millimétrique pour la lévitation diamagnétique.**

<b>CHAPITRE 3 : REALISATION DE MICROSYSTEMES ET D'UN PROTOTYPE MILLIMETRIQUE POUR LA LEVITATION DIAMAGNETIQUE.....</b>	<b>- 93 -</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>- 94 -</b>
<b>I. DESSINS DES DIFFERENTS MOTIFS .....</b>	<b>- 94 -</b>
I-1 MOTIFS DESTINES A LA LEVITATION DE GOUTTES DANS L' AIR .....	- 95 -
I-2 MOTIFS DESTINES AUX APPLICATIONS DE BIOLOGIE CELLULAIRE .....	- 95 -
<b>II. PROCEDE DE MICROFABRICATION .....</b>	<b>- 96 -</b>
II-1 QUEL PROCEDE CHOISIR ? .....	- 96 -
II-2 STRUCTURATION DE LA SURFACE DE LA PLAQUETTE .....	- 99 -
II-2.1 Lithographie.....	- 99 -
II-3 GRAVURE PROFONDE .....	- 99 -
II-4 DEPOT DE LA COUCHE D' AIMANT.....	- 100 -
II-4.1 Dépôt d'une couche de tantale et de SiO <sub>2</sub> .....	- 100 -
II-4.2 Dépôt par pulvérisation cathodique triode de Nd <sub>2</sub> Fe <sub>14</sub> B .....	- 101 -
II-4.3 Caractérisation de la rémanence magnétique.....	- 104 -
II-5 VERS UN PRINCIPE DE MICRO-AIMANTATION LASER .....	- 105 -
II-6 CONCLUSION PARTIELLE.....	- 106 -
<b>III. UTILISATION D'UN SYSTEME MAGNETIQUE MILLIMETRIQUE .....</b>	<b>- 107 -</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>- 108 -</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>- 110 -</b>

## **Introduction**

Au cours du premier chapitre, les défis concernant la microfabrication de MEMS magnétiques ont été évoqués. Rappelons que la fabrication de sources de champ intégrées peut être effectuée de différentes manières. Une première méthode consiste à intégrer des bobines, des électroaimants, mais aussi de simples éléments passifs comme des aimants ou une couche de fer. La réalisation d'une bobine intégrée est possible via le dépôt de conducteurs de manière planaire [1-3] ou en trois dimensions [4] avec, pour les électro-aimants la nécessité d'une couche de fer en plus [5]. Sans microbobines, il est aussi possible de déposer une couche de fer que l'on soumet à un champ magnétique extérieur produit par un aimant massif [6] ou de déposer une couche épaisse d'aimants [7-9].

Les aimants permanents permettent de générer un champ magnétique permanent sans source d'alimentation ni dissipation d'énergie et jouissent d'une loi de réduction d'échelle favorable (cf. chapitre 2 Section IV-1.2) [10]. Aussi ont-ils d'énormes applications potentielles [10]. Si leur intégration sur silicium ne s'est pas développée plus tôt, c'est qu'elle présentait des difficultés spécifiques. De récents efforts de recherche à l'Institut Néel ont conduit à déposer jusqu'à plusieurs dizaines de microns de couches d'aimants de qualité. Ces micro-aimants de NdFeB et de SmCo présentent des qualités équivalentes aux meilleurs aimants massifs disponibles sur le marché. La collaboration très rapprochée avec cette équipe a permis de développer des micro-aimants structurés utilisés, entre autre, pour la thèse d'Hichem Chetouani [11], celle de Christian Pigot [12] et ces présents travaux.

Après les tout premiers micro-aimants dessinés puis réalisés durant la thèse d'Hichem Chetouani, nous avons conçu, lors de ces travaux, une nouvelle génération de puces avec dépôt d'aimants pour des applications plus spécifiques.. C'est dans cette optique que sont décrites la conception et la fabrication de microaimants. En premier lieu, les différentes structures d'aimants sont détaillées, ainsi que leurs applications potentielles. Les différentes étapes suivies lors de la fabrication des aimants sont ensuite décrites et discutées.

Une seconde partie indique le principe de fabrication d'un système magnétique de petite dimension réalisé par Christian Jeandey et Henri Grateau du LETI. Ce système à base d'aimants a été utilisé au cours de cette thèse en tant que démonstrateur (cf. chapitre 4). Il a entre autre permis de faire léviter dans l'air des gouttes de quelques dizaines à une centaine de microns, réduisant ainsi l'effet de l'évaporation sur la taille de la goutte.

### **I. Dessins des différents motifs**

En première année de thèse, les expériences ont été réalisées sur des microaimants de « première génération ». Suite aux résultats obtenus, le lancement d'un second « run » de microaimants a été programmé lors de la deuxième année de thèse. Des aimants ont donc été dimensionnés et dessinés pour explorer de nouvelles applications ou encore améliorer les résultats précédemment obtenus. De manière générale, les applications visées concernent la lévitation de gouttes et le piégeage de cellules et de billes. Nous présentons quelques exemples de motifs avant d'aborder le procédé de microfabrication.

### I-1 Motifs destinés à la lévitation de gouttes dans l'air

Des rainures de différentes tailles ont été dessinées afin de mettre des gouttes en lévitation dans ces rainures (figure 3.1).

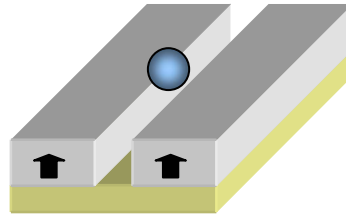


figure 3.1 : Rainures destinées à la lévitation de gouttes d'eau.

Afin d'étudier le mouillage d'une goutte sur une surface magnétique rendue chimiquement hydrophobe, divers micromotifs de tailles et de formes différentes ont été conçus et ajoutés au masque [13]. Il a déjà été démontré que l'angle de contact d'une goutte augmentait sur une surface hydrophobe, lorsque celle-ci était plus rugueuse [14]. Nous aimerions analyser l'influence de la répulsion diamagnétique sur un mouillage déjà extrêmement faible (figure 3.2). Ceci pourrait entre autre être un moyen de mettre des gouttes en lévitation sur un aimant.

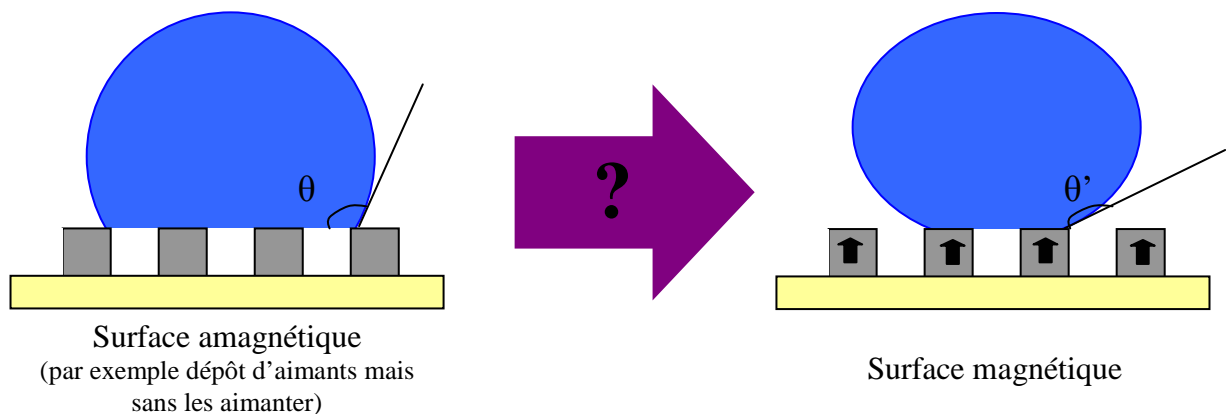


figure 3.2 : Effet potentiel d'une surface magnétique sur le mouillage.

### I-2 Motifs destinés aux applications de biologie cellulaire

Diverses géométries de plots et de puits circulaires ont été envisagées pour le positionnement de cellules de manière régulière (matricage) (figure 3.3).

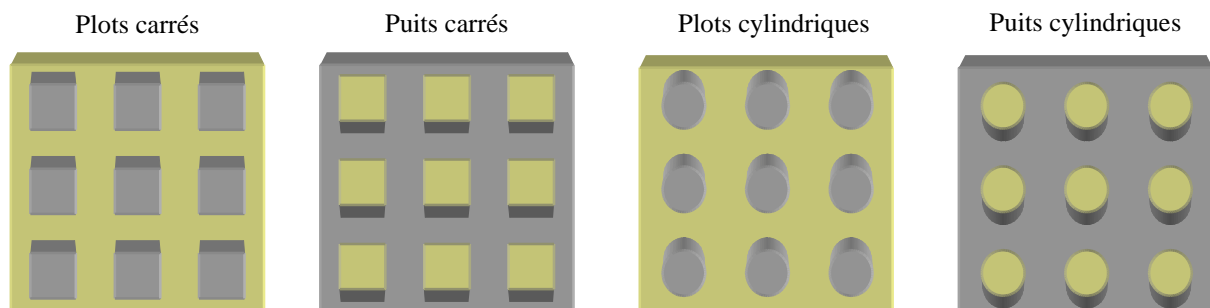


figure 3.3 : Matrice de plots et de puits carrés et circulaires.

L'autre application concerne le tri de cellules et de billes de taille différente. Des bandes de différentes largeurs et séparées par des rainures d'égale largeur ont donc été dessinées (figure 3.4). Ces bandes sont droites, obliques ou circulaires.

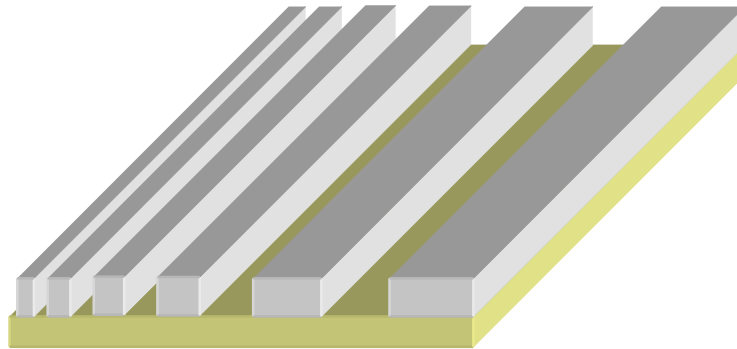


figure 3.4 : Surface avec une variation homothétique des rainures et des bandes magnétiques en vue du tri d'objets suivant leur taille.

Des motifs en cliquetis, connus en anglais sous le nom de « ratchet surfaces », ont aussi été prévus. Ces surfaces comprennent des puits magnétiques asymétriques qui devraient permettre, sous l'action d'une oscillation horizontale, le déplacement de billes dans un sens préférentiel (figure 3.5).

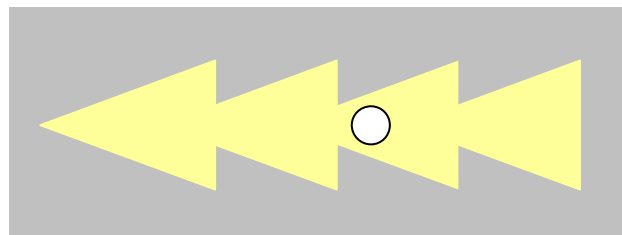


figure 3.5 : Exemple de « ratchet surface » dessinée sur le masque.

La plaquette a été subdivisée en puces de 8 mm par 8 mm. Sur chacune de ces puces, un type de motifs disposés en réseau a été dessiné. La plupart des puces sont elles-mêmes subdivisées en plusieurs parties où sont testées plusieurs tailles de motifs. Sur une même puce, il peut y avoir une disparité de tailles allant jusqu'à un facteur 10. Il faut aussi noter que les bandes peuvent présenter des longueurs de quelques mm pour une épaisseur de quelques  $\mu\text{m}$ . Tout ceci a conduit à quelques difficultés dans les étapes de fabrication. Nous expliquons ci-dessous comment ces différents motifs ont été fabriqués.

## II. Procédé de microfabrication

### II-1 Quel procédé choisir ?

En matière de dépôt de couches d'aimant, deux techniques ont été développées à Grenoble : l'électrodéposition et la pulvérisation cathodique [15]. L'électrodéposition a été testée lors de la thèse d'Hichem Chetouani il y a 4 ans [11]. Elle permet le dépôt d'aimant au contact d'une électrode par réduction des ions métalliques adéquats du bain électrolytique. Ces ions

métalliques migrent aux bornes des électrodes, sous l'effet d'un champ électrique. Un courant apparaît alors. Il traduit la réduction et le dépôt des cations métalliques sur l'électrode.

Cette technique a été utilisée pour déposer du CoPt au LETI lors de la thèse d'Hervé Rostaing [16]. Elle a permis d'avoir une rémanence allant de 0,3 à 0,7 T, une coercivité allant de 0,4 à 0,9 T et une aimantation à saturation allant de 0,8 à 1 T. En plus de la qualité toute relative des aimants, inhérente aux propriétés même de l'alliage CoPt, cette première technique présentait deux inconvénients majeurs :

- ⇒ L'impossibilité d'obtenir des plots magnétiques de facteur de forme fortement supérieur à l'unité. Les épaisseurs de couche devaient donc rester inférieures ou égales à la plus petite dimension des plots magnétiques.
- ⇒ Elle présente de surcroît une rugosité de surface qui n'est pas contrôlée et des craquelures sur les motifs dues aux contraintes thermiques (figure 3.6).

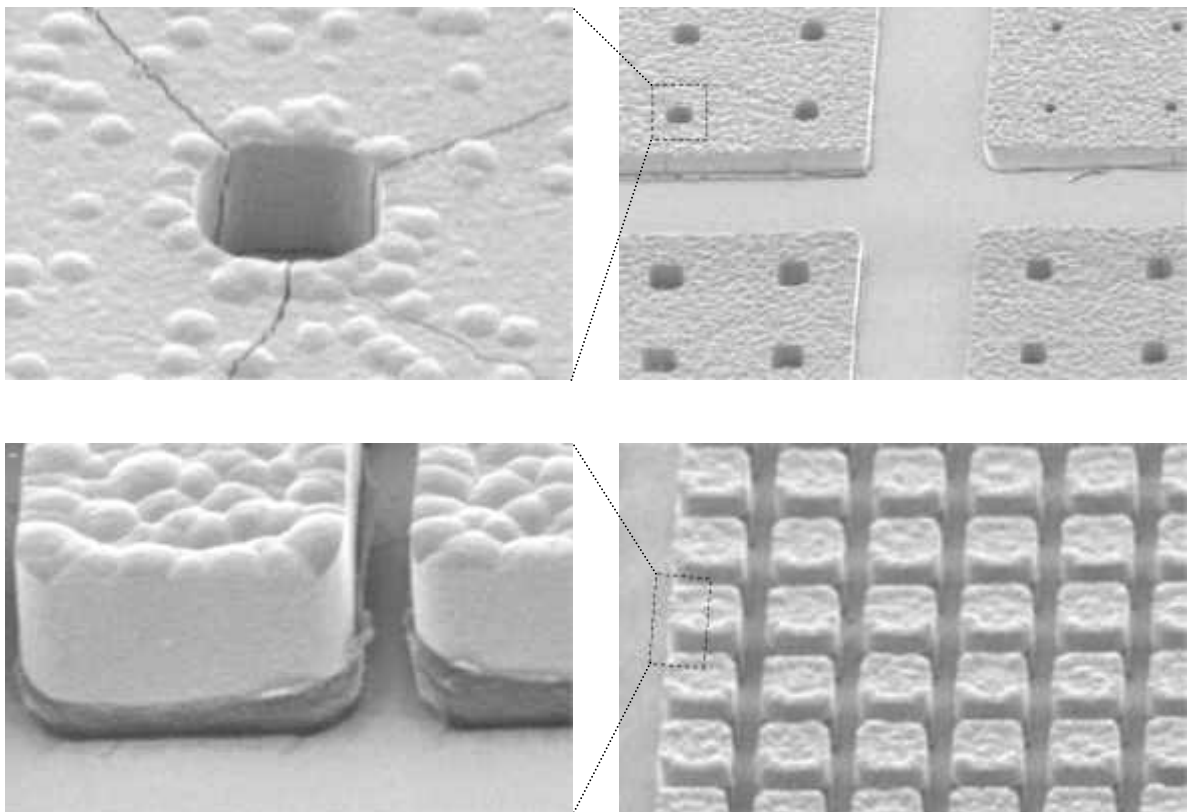


figure 3.6 : Images MEB de microaimants en CoPt obtenus par électrodéposition au LETI durant la thèse d'Hichem Chetouani [11].

En parallèle, l'Institut Néel a développé les dépôts par pulvérisation cathodique de néodyme fer bore (NdFeB), de samarium cobalt (SmCo), et d'autres compositions. Cette technique que nous allons détailler un peu plus loin permet le dépôt d'une couche uniforme d'aimant recouvrant l'ensemble de la surface d'une plaquette. Il s'agit ici de couches épaisses de matériaux non standards et dont, par conséquent, on ignore tout de leurs propriétés (Les propriétés d'adhérence, les propriétés magnétiques, les propriétés mécaniques (contraintes), les matériaux d'accroche, ceux de protection, leur isotropie, voire leur homogénéité, leur structure ou état de surface, les moyens de les graver,...). Leur développement est par



conséquent lourd et long et représente un effort très important de recherche mené par l'Institut Néel.

En l'absence de méthodes connues et maîtrisées sur la manière de réaliser ces couches épaisses, la première technique pour obtenir des motifs au G2Elab a consisté à déposer uniformément la couche magnétique sur une plaquette de silicium préalablement structurée. C'est cette technique que nous avons reprise durant la thèse. Nous présenterons les étapes de microfabrication en séparant les étapes de photolithographie et de gravure profonde réalisées au CIME, et le dépôt de la couche épaisse de NdFeB réalisé à l'Institut Néel, comme le montre la figure 3.7. A la lumière des résultats obtenus, les différentes techniques de caractérisation magnétique des aimants seront commentées. Dans une dernière partie, on décrira une nouvelle technique pour obtenir des structures magnétiques par inversion laser.



figure 3.7 : Schéma synoptique des étapes de microfabrication des réseaux d'aimants.

Par la suite, des travaux entre le LETI et l'Institut Néel ont montré qu'une gravure chimique humide de la couche d'aimant pouvait être réalisée. Cette gravure a néanmoins pour principal défaut d'être isotrope et présente une sous-gravure importante : la gravure humide attaque l'aimant aussi bien verticalement qu'horizontalement (figure 3.8). Ainsi, la couche magnétique sensée être protégée de la gravure par un masque est attaquée [7]. Comme toute sous-gravure chimique, son impact n'est pas parfaitement contrôlé et varie selon la taille des motifs. On notera cependant que, pour les couches de NdFeB, la sous-gravure conserve des flancs d'aimants remarquablement verticaux. On peut donc obtenir de beaux profils à flancs bien verticaux alors même que les rapports de forme seront limités par ce phénomène. Il faut par ailleurs prévoir des masques en prévision, ce qui complexifie la conception de ceux-ci. De plus, tous les motifs et toutes les dimensions ne sont pas réalisables.

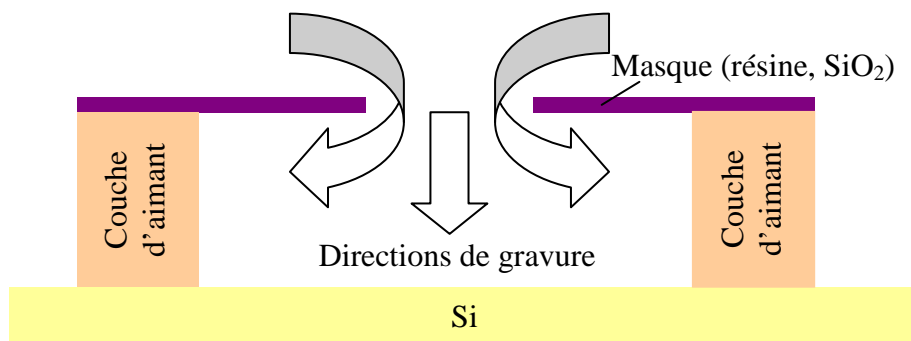


figure 3.8 : Gravure humide de couche d'aimant, présentant une sous-gravure latérale.

## II-2 Structuration de la surface de la plaquette

Dans cette partie, nous présentons les étapes de lithographie et de gravure profonde qui ont été réalisées dans les salles blanches du Centre Interuniversitaire de MicroElectronique (CIME) et de la Plateforme Technologique Amont (PTA). Le CIME a pour première vocation de former des étudiants et des chercheurs aux principes de la microélectronique et de la microfabrication en salle blanche. Il offre en premier lieu la possibilité aux étudiants d'y poursuivre des travaux pratiques. L'équipement des salles blanches du CIME est aussi utilisé par les chercheurs pour effectuer leurs travaux. La PTA quant à elle, permet de mettre en commun le matériel dédié au MEMS et aux nanotechnologies de différents laboratoires. C'est au sein de ces deux unités que Jérémie Nussbaumer, Alain Masse et moi-même avons évolué pour pouvoir mettre au point nos plaquettes grâce aux conseils des ingénieurs du CIME.

### II-2.1 Lithographie

Les plaquettes ont d'abord été dégazées, pour améliorer l'adhérence de la résine sur la plaquette. Une couche de photorésine S1813 a ensuite été déposée sur une épaisseur de 1,3  $\mu\text{m}$  environ. Après recuit à 130°C, la plaquette est insolée durant 6 secondes au moyen d'une lithographie par contact. La résine a ensuite été développée pendant 30 secondes puis recuite à nouveau pendant 4 minutes à 120°C.

Le développement de la résine a présenté beaucoup de difficultés (figure 3.9). Il était en effet courant d'obtenir une sur-insolation, ce qui faisait disparaître les motifs de taille inférieure à environ 5  $\mu\text{m}$ . Lorsque la taille des motifs n'est pas suffisamment grande devant la tâche de diffraction, le motif est sur-insolé et risque d'être absent sur la plaquette lors du développement.

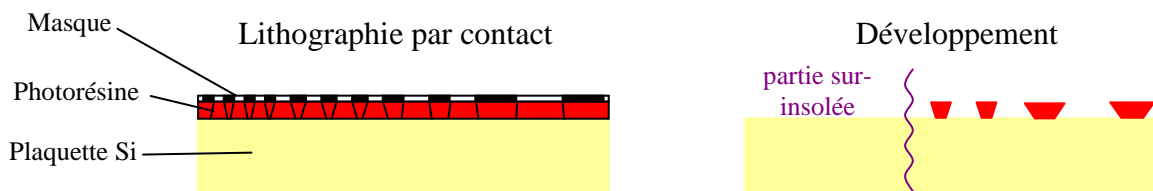


figure 3.9 : La diffraction sur les bords des motifs du masque lors de la lithographie crée une sur-insolation de la résine, ce qui peut entraîner sa dissolution lors du développement.

Pour pallier ce phénomène, les temps d'insolation et de développement ont été optimisés. Il a aussi fallu procéder au dégazage de la plaquette. Ce dernier point s'est avéré déterminant pour une lithographie de qualité. Nous avons ainsi obtenu l'ensemble des motifs sur la plaquette.

## II-3 Gravure profonde

La plaquette a ensuite été gravée par gravure profonde (Deep Reactive Ion Etching, DRIE) avec un procédé Bosch (Figure 3.10). La DRIE permet une gravure très fortement anisotrope en alternant deux modes : une gravure isotrope suivie d'une passivation. La toute première étape consiste à graver par un plasma de  $\text{SF}_6$  les zones de silicium non protégées par la résine (figure 3.10.C). Le silicium est passivé par un gaz fluoré, ici du  $\text{C}_4\text{F}_8$  (figure 3.10.A). Cette

couche est ensuite bombardée par des ions contenus dans le plasma  $SF_6$  (figure 3.10.B). Ces ions sont accélérés verticalement sous l'effet d'un champ, ce qui a pour conséquence d'enlever préférentiellement la couche de  $C_4F_8$  parallèle au plan de la plaquette. Les bords de la rainure sont moins attaqués et restent donc protégés. Le silicium qui est à nu au fond de la rainure est ensuite gravé de manière isotrope par les molécules de  $SF_6$  (figure 3.10.C). La combinaison des étapes B et C permet d'obtenir une gravure globalement isotrope en jouant correctement sur les différents temps d'exposition.

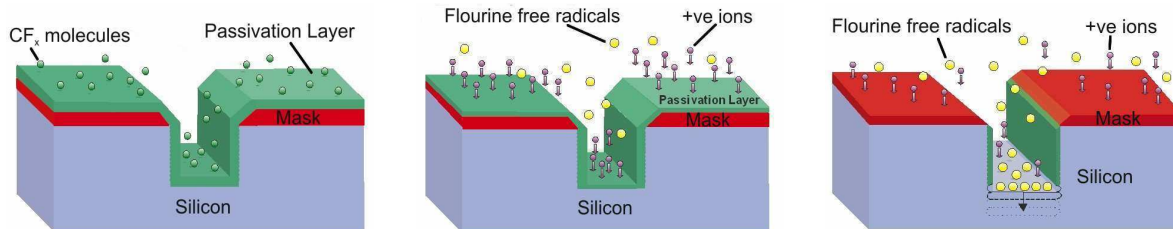


figure 3.10 : Différentes étapes d'un cycle du procédé Bosch. A. Passivation par un gaz de  $C_4F_8$ . B. Attaque anisotrope des parois horizontale de la couche passivée. C. Gravure isotrope du silicium libéré.<sup>1</sup>

Notons que la résine est elle aussi attaquée, mais près de 50 à 70 fois moins vite que le silicium. Ainsi avec une épaisseur de résine de 1,3  $\mu m$ , des rainures de profondeurs comprises entre 60 et 100  $\mu m$  peuvent être réalisées.

L'appareil utilisé provient de la compagnie STS (Surface Technology Systems, Newport, UK). Son modèle est du type MP0598. Les procédés que nous avons utilisés avaient déjà été validés par la compagnie STS. Nous avons eu des difficultés à obtenir des rainures de profondeur supérieure à 100  $\mu m$ . Celles-ci étaient dues à l'épaisseur insuffisante de la résine, mais aussi à la présence de pics de silicium au fond des rainures, phénomène appelé « black silicon ». Ce dernier phénomène résulte d'une étape de gravure qui n'est pas suffisante pour attaquer toute la couche passivée. N'étant pas uniformément enlevés, les quelques restes de la passivation limitent la gravure en certains endroits et donnent ainsi une allure d'herbes en silicium au fond des rainures que l'on peut remarquer sur le fond des rainures dans la figure 3.12.B et la figure 3.13.B.

## II-4 Dépôt de la couche d'aimant

### II-4.1 Dépôt d'une couche de tantale et de SiO<sub>2</sub>

Détaillons les différentes étapes du dépôt de la couche magnétique (figure 3.11).

<sup>1</sup> Les schémas sont tirés du site de STS : <http://www.stsystems.com/index.asp?m=4&s=118>



figure 3.11 : Les différentes étapes pour le dépôt de la couche magnétique de NdFeB : A) 100nm de SiO<sub>2</sub>, B) 100 nm de tantale, C) 5-50 µm de NdFeB, D) 100 nm de Ta.

100 nm d'oxyde de silicium (SiO<sub>2</sub>) par *Plasma-Enhanced Chemical Vapour Deposition* (PECVD) ainsi que 100 nm de tantale (Ta) par pulvérisation cathodique ont d'abord été déposés. L'ajout de tantale permet de limiter le mélange entre le NdFeB et le silicium. Cependant, le tantale diffuse dans le Si à haute température. Ainsi, sans un dépôt de SiO<sub>2</sub> préalable, la surface du silicium déformerait mécaniquement la couche de tantale et provoquerait son écaillage.

Notons qu'une fois la couche de NdFeB déposée, une autre couche de tantale est déposée cette fois-ci pour protéger le NdFeB de toute corrosion, en particulier des liquides aqueux lors des expériences de piégeage de cellules décrites au chapitre 5. Cette couche de Ta a d'abord été de 100 nm. A l'épreuve des tests, cela est rapidement apparu insuffisant. Après quelques minutes dans l'eau, les aimants perdent leur propriété magnétique et semblent rouiller. 600 nm de tantale ont donc été déposés. Une telle couche a permis de laisser les aimants plusieurs heures dans une solution aqueuse sans qu'ils ne s'oxydent significativement.

## II-4.2 Dépôt par pulvérisation cathodique triode de Nd<sub>2</sub>Fe<sub>14</sub>B

La pulvérisation cathodique est une technique qui permet le dépôt de plusieurs matériaux à partir de la condensation d'une phase vapeur métallique issue d'une phase solide appelée cible. La cible ainsi que le substrat sont placés au sein d'un réacteur, dans un plasma froid (i.e. Argon). Le plasma est ionisé en faisant passer un courant dans un filament en tungstène. Sous l'application d'une différence de potentiel, les cations présents dans le plasma sont attirés par la cathode et rentrent ainsi en collision avec la cible. Ils communiquent alors une quantité de mouvement pulvérisant les atomes de la cible sous la forme d'atomes neutres qui viennent se déposer ensuite sur le substrat. Les électrons résultant de la pulvérisation, contribuent à l'auto-entretien du plasma en ionisant à leur tour les atomes d'argon présents dans le plasma.

Les films de 20, 30, 35 et 50µm d'épaisseur ont été déposés sur les plaquettes précédemment gravées au Centre Interuniversitaire de MicroElectronique (CIME). Les cibles sont constituées de quatre bandes moulées à l'Institut Néel, elles-mêmes composées de NdFeB enrichi en Nd. Les conditions de dépôt sont une pression de 10<sup>-3</sup> mbar d'argon avec une tension de 900 V. Il en résulte une vitesse de dépôt de 15 µm par heure.

### II-4.2.1 Présentation des deux procédés

Deux types de dépôt ont été étudiés à l'Institut Néel, le premier est réalisé en une seule étape à 650°C, le deuxième est effectué en deux étapes avec un dépôt à 400°C et un recuit à 750°C pendant 10 min. Lors du procédé composé d'une seule étape, la cristallisation se fait en même

temps que le dépôt, alors que lorsqu'il y a deux étapes, le NdFeB est déposé amorphe, et la cristallisation a lieu lors du recuit. Dans les deux cas, les cristaux de  $\text{Nd}_2\text{Fe}_{14}\text{B}$  sont orientés hors du plan (perpendiculaire au substrat), comme le montre la figure 3.12.A.2. Cette anisotropie cristalline correspond à la direction de facile aimantation.

### II-4.2.2 Différences topologiques

Ces deux procédés engendrent des différences topologiques et magnétiques. Pour ce qui est des différences topologiques, on observe une rugosité accrue des films d'aimant déposés en une seule étape (figure 3.12.A, figure 3.13.A). Le matériau se cristallisant au fur et à mesure du dépôt, la surface est modifiée en fonction de l'agencement et de la taille des cristaux. *A contrario*, dans un dépôt en deux étapes, le NdFeB est amorphe lors du dépôt, ce qui permet d'avoir une couche moins rugueuse. Lors du recuit, les cristaux se forment, le réagencement se fait avec une certaine souplesse à cause des phénomènes de diffusion, permettant ainsi d'obtenir une surface relativement plate (figure 3.12.B et figure 3.13.B). Notons que juste en dessous de la température de recuit atteint à  $750^\circ\text{C}$ , un eutectique riche en Néodyme est atteint. Ce dernier passe à l'état liquide et tend à remonter à la surface et peut y constituer de petites ondulations.

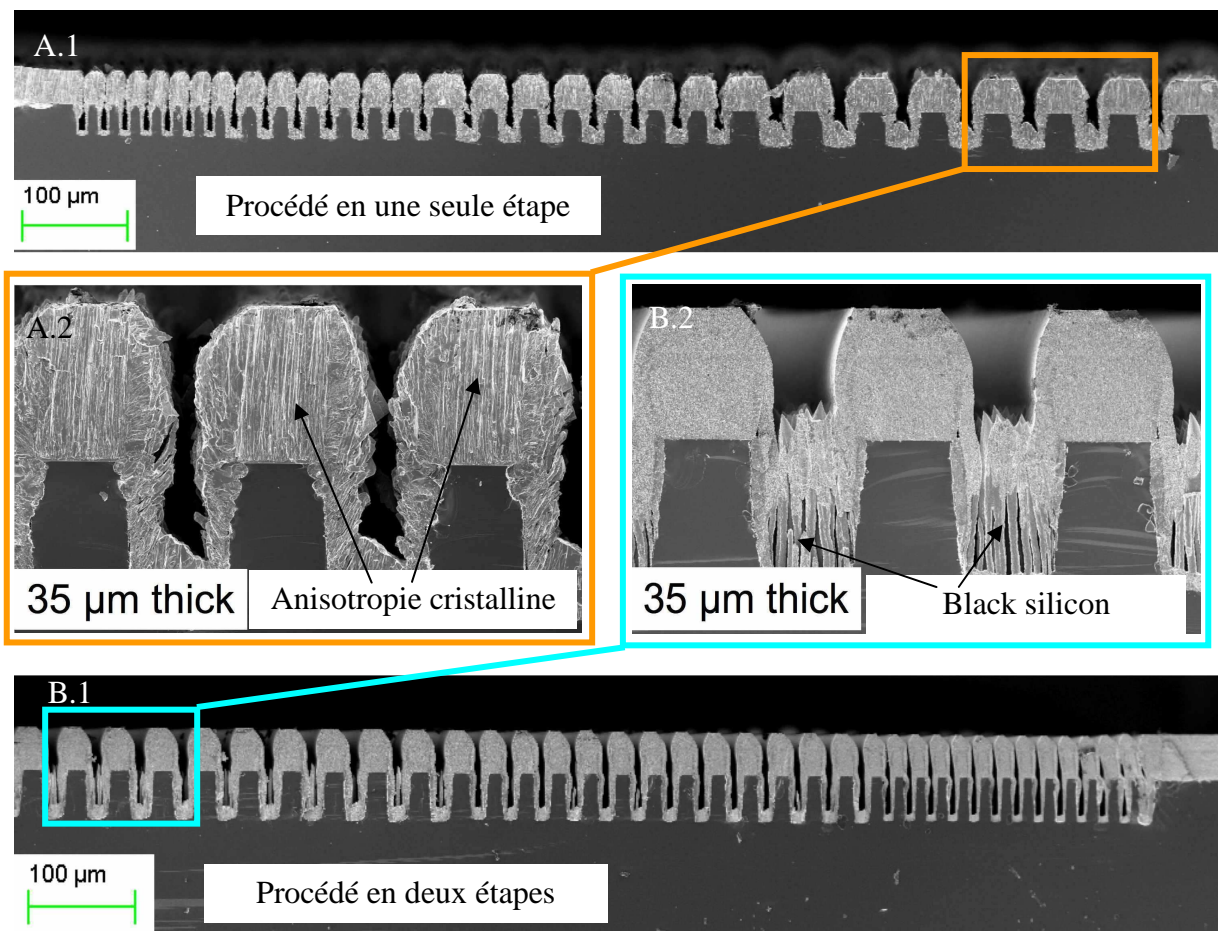


figure 3.12 : Photos MEB, vues en coupe de bandes magnétiques de différentes tailles : A. Procédé "1 étape" : dépôt à chaud à  $650^\circ\text{C}$ . B. Procédé "2 étapes" : dépôt à  $400^\circ\text{C}$  puis recuit à  $750^\circ\text{C}$ .



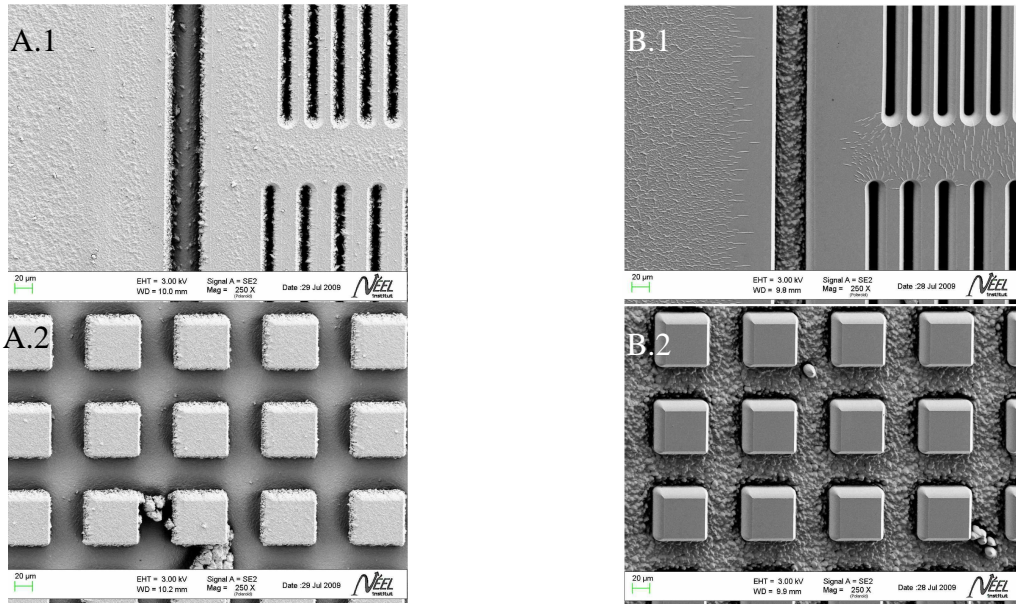


figure 3.13 : Photos MEB : réseaux d'aimants vus du dessus. A. Procédé en une seule étape. B. Procédé en deux étapes.

### II-4.2.3 Différences magnétiques

Les aimants ont ensuite été caractérisés à l'aide d'un magnétomètre à extraction<sup>2</sup>. On obtient l'hystérésis caractéristique des aimants (figure 3.14). On constate que l'aimantation est anisotrope. L'axe de facile aimantation est bien perpendiculaire au plan (hors plan). Il faut cependant noter que l'aimantation rémanente du matériau dans le plan est non négligeable. Pour le dépôt en deux étapes, celle-ci est seulement deux fois inférieure à l'aimantation hors plan.

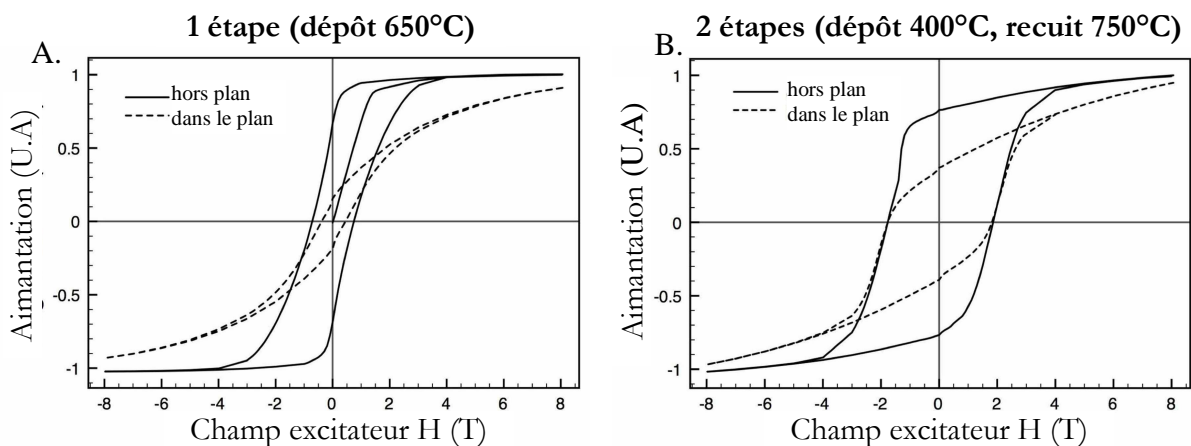


figure 3.14 : Vue de coupe des aimants : Aimantation des couches magnétiques dans le plan et hors plan.

<sup>2</sup> Cette technique de mesure magnétique repose sur l'extraction d'un matériau hors d'un champ magnétique. La variation de l'induction magnétique lors de l'extraction induit dans une spire une force électromotrice (FEM). La mesure de la tension engendrée par cette FEM permet de revenir à la variation du champ magnétique.

La coercivité dépend principalement de la structure microscopique du matériau, caractérisée entre autre par la taille et la forme des grains. On note une meilleure coercivité pour les dépôts en deux étapes, ce qui pourrait éventuellement s'expliquer selon l'équipe de l'Institut Néel par la présence de grains plus fins ainsi que la présence aux joints de grains d'une phase riche en néodyme.

### **II-4.3 Caractérisation de la rémanence magnétique**

On remarque que la mesure de l'aimantation du matériau présentée ci-dessus est notée avec une unité arbitraire. Or, déterminer la rémanence magnétique est crucial pour caractériser l'aimant fabriqué. La valeur mesurée au magnétomètre dépend de la masse du matériau. Pour obtenir une valeur intensive en Tesla, il faudrait pouvoir mesurer précisément le poids du matériau. Ce dernier étant de l'ordre du microgramme, cette mesure est difficile à réaliser. Une première méthode serait d'estimer le volume de la couche magnétique à l'aide des images MEB. A supposer qu'on dispose de la densité du matériau, il serait possible de retrouver la rémanence du matériau. Daniel O'Brien à l'Institut Néel travaille à l'heure actuelle sur cette méthode.

Mikhail Kustov, doctorant au G2Elab et à l'Institut Néel, tente, de son côté, de retrouver cette rémanence en mesurant le champ magnétique créé par les aimants au moyen d'une sonde à effet Hall qu'il déplace au-dessus des aimants (figure 3.15), en partenariat avec Klauss HasselBach de l'Institut Néel. Il doit, dans un avenir proche, comparer les mesures avec les simulations analytiques. En minimisant l'erreur quadratique moyenne entre la mesure et les simulations, il pourrait être capable d'estimer la rémanence de l'aimant. Le problème de cette méthode reste le nombre de paramètres sur lesquels demeure une incertitude. On note entre autre, la géométrie des aimants qui n'est pas parallélépipédique, la rémanence qui n'est pas homogène dans tout l'aimant et la hauteur de la sonde par rapport à l'aimant qui ne peut être déterminée qu'à une incertitude près.

Mettre au point une méthode permettant la caractérisation magnétique de la rémanence des aimants est très important pour obtenir des simulations plus précises. Il serait ainsi possible d'obtenir un meilleur dimensionnement des systèmes magnétiques et une meilleure quantification des forces en jeu.

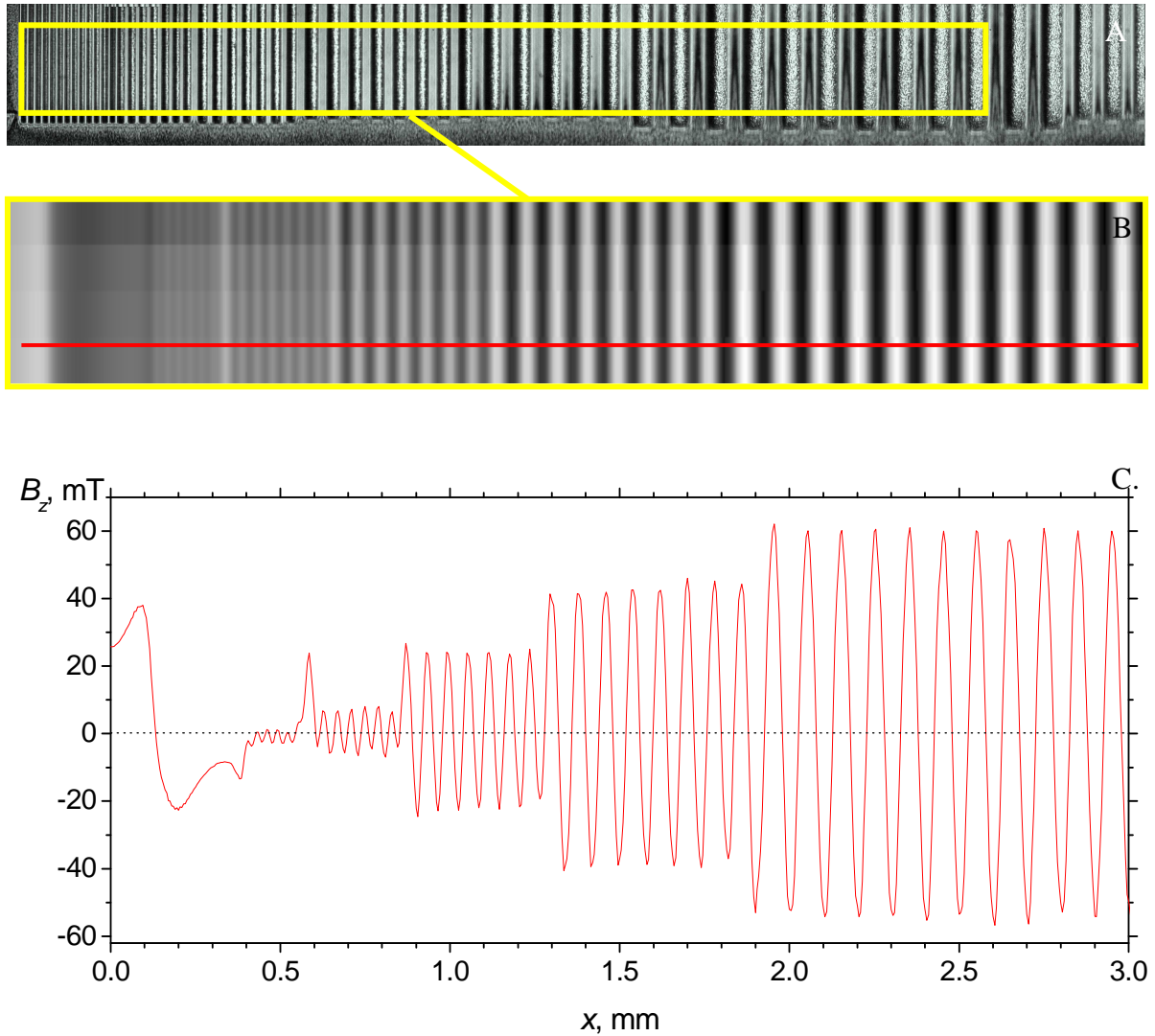


figure 3.15 : A. Photo de rainures magnétiques de tailles variables. B. Distribution de la composante verticale du champ d'induction magnétique à une hauteur de  $15,2\mu\text{m} \pm 1,7\mu\text{m}$  au-dessus des aimants C. Profil de la composante verticale du champ magnétique suivant la ligne rouge.

### **II-5 Vers un principe de micro-aimantation laser**

Nous avons décrit ci-dessus une méthode de structuration topologique d'aimants. Elle est basée sur la formation de motifs dans le silicium qui sont ensuite recouverts d'une couche d'aimant. Sans que cela ait été explicitement développé, tous les micro-aimants conçus jusqu'à maintenant présentent une géométrie micrométrique avec une aimantation identique sur chacun des micro-aimants. En effet, leur aimantation est habituellement effectuée en fin de fabrication par un champ macroscopique extérieur. Il en résulte que tous les micro-aimants d'une zone voient le même champ et s'aimantent de manière similaire.

L'Institut Néel poursuit actuellement des recherches pour mettre au point une nouvelle technique qui permettrait d'obtenir des directions d'aimantation différentes pour des zones



contiguës de microaimants. Autrement dit, les micro-motifs ne résultent plus d'une structure géométrique mais d'une micro-aimantation locale. Il en résulte un réseau d'aimants pouvant présenter des inductions et des gradients encore plus importants que ceux obtenus sur une plaquette microstructurée.

Cette méthode consiste à déposer une couche d'aimant sur l'ensemble de la plaquette et à l'aimanter uniformément. Puis, sous un champ magnétique de direction différente, la couche est localement chauffée par insolation laser à travers un masque optique. Le second champ magnétique doit être suffisamment faible pour ne pas modifier significativement les zones froides déjà aimantées. Par contre, il doit permettre de modifier l'orientation de l'aimantation des aimants dont le champ coercitif a été diminué par l'échauffement. Les zones insolées vont alors soit se désaimanter sous l'effet d'un faible champ inverse, soit inverser leur aimantation (figure 3.16). Si le champ est de direction quelconque, les zones modifiées pourront s'aimanter dans les directions subies.

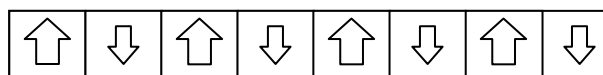


figure 3.16 : Structures d'aimants par inversion laser.

Cette technique peut permettre de s'affranchir d'une structuration topologique qui nécessite l'emploi de la lithographie et de la gravure profonde. Toutefois, elle ne fonctionne pour l'instant que sur de faibles épaisseurs d'aimants et la profondeur de désaimantation due à l'insolation est encore à améliorer. Elle a l'avantage ou, suivant l'application, l'inconvénient de ne pas présenter de topologie de surface. La surface est, *a priori*, plane.

## **II-6 Conclusion partielle**

Structurer des microaimants est nécessaire pour obtenir de forts gradients et permettre ainsi la lévitation à l'échelle micrométrique. Reprenant une méthode mise au point il y a quelques années durant les thèses d'Arnaud Walther et d'Hichem Chetouani (Projet Nanomag 2), des microaimants ont été réalisés pour diverses applications concernant la microfluidique en goutte ainsi que la biologie cellulaire. Ces microaimants ont été dimensionnés, dessinés sur masque et ensuite réalisés. Leur fabrication peut être divisée principalement en deux parties. La première concerne la structuration des aimants qui a été faite au CIME grâce aux conseils des ingénieurs de la plateforme. Il a notamment été mis au point un procédé de lithographie et de DRIE permettant d'obtenir simultanément l'ensemble des motifs d'une même puce. Ce procédé demande toutefois à être optimisé pour permettre des gravures plus profondes.

La deuxième partie concerne le dépôt d'aimant qui a été fait à l'Institut Néel par Daniel O'Brien et Nora Dempsey. Deux méthodes ont été testées, l'une en une seule étape avec un dépôt à 650°C, l'autre en deux étapes avec un dépôt à 400°C et un recuit à 750°C. Cette dernière méthode permet d'avoir une meilleure coercivité.

La rémanence n'a pas encore pu être mesurée, car nous ne disposons pas de la masse de la couche de NdFeB déposée. Une autre technique basée sur la mesure du champ et sa comparaison avec les simulations devrait aussi permettre d'estimer la rémanence du champ. Pour les modélisations réalisées dans le cadre de cette thèse, nous avons supposé que la

rémanence des micro-aimants est de  $B_r = 1,2$  T, une valeur mesurée à l'Institut Néel lors de travaux précédents [7].

Enfin, un autre principe de réalisation est en train de voir le jour. Il est basé sur l'inversion locale de l'aimantation par une insolation laser. Cette approche pourrait permettre de dessiner des motifs magnétiques avec des directions quelconques d'aimantation, et ce, à l'échelle micrométrique, et en s'affranchissant donc de la structuration topologique de la plaquette.

### III. Présentation d'un système magnétique millimétrique

Nous présentons dans cette dernière partie, la conception d'un système magnétique millimétrique. Ce système permet la mise en lévitation d'objets diamagnétiques plus volumineux que ceux sur les microsystèmes magnétiques, et de pouvoir contrôler la forme du puits de potentiel. Ce dernier point sera développé en deuxième partie du chapitre suivant. Cette pièce a été dimensionnée par Christian Jeandey, chercheur au LETI, et fabriquée par Henri Grateau, technicien au LETI. Nous présenterons la fabrication de cette pièce (figure 3.17).

Cet aimant est constitué d'une pièce cylindrique massive de NdFeB. Cette dernière a ensuite été découpée en 8 parties triangulaires. Chacune de ces parties a été aimantée dans le même sens de manière à se rapprocher d'une aimantation radiale. Les pièces ont ensuite été assemblées et cerclées par un socle en laiton. Ces aimants, ont été dessinés de manière à former au centre du cylindre magnétique un trou circulaire de 1,6mm de diamètre. C'est dans ce trou que sont mis en lévitation les gouttes au chapitre 4 (Section II).

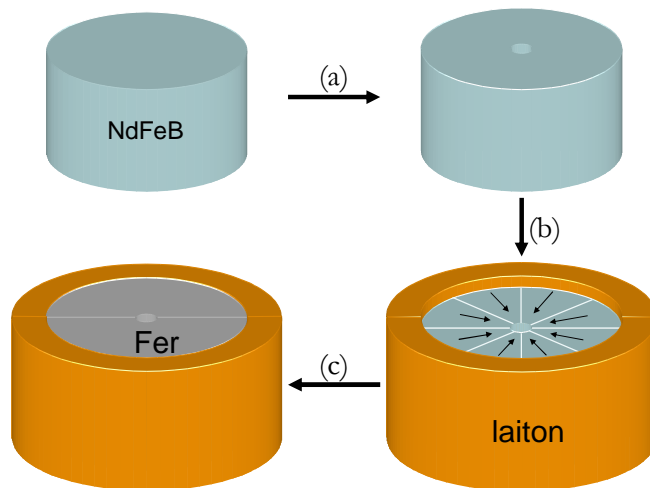


figure 3.17 : Processus de fabrication de la structure par assemblage mécanique, (a) perçage d'un trou traversant un aimant cylindrique, (b) découpage de la structure résultante en huit portions, aimantation et assemblage des portions à l'aide d'un socle en laiton, (c) ajout d'une pièce polaire (fer) ayant un trou traversant au centre [11].

Une pièce cylindrique en fer (dite pièce polaire) de 3mm d'épaisseur a ensuite été ajoutée pour concentrer le flux au niveau du trou central. Cette pièce polaire est cerclée dans un couvercle en laiton qui est vissé au corps cylindrique. En jouant sur le vissage, on peut ainsi faire varier l'entrefer entre l'aimant et la pièce polaire, ce qui en retour fait varier la forme du puits énergétique, comme le montre la figure 3.18.a. De manière générale, le puits énergétique est situé dans l'axe du cylindre au niveau de la pièce polaire. Plus de précisions seront données à ce sujet au chapitre suivant.

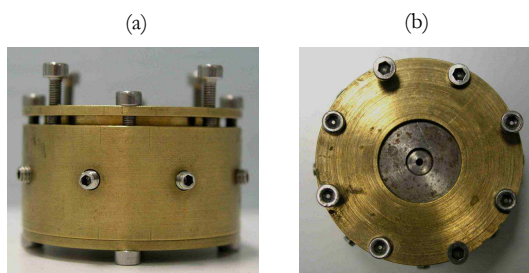


figure 3.18 : Aperçu de la macro-structure fabriquée par la technique de l'assemblage mécanique, (a) vue de côté, (b) vue de dessus. Le trou au centre de (b) fait 1.6mm de diamètre

## Conclusion

Dans une première partie, les microaimants réalisés en salle blanche au cours de cette thèse ont été présentés. Ces microaimants ont été dimensionnés et dessinés pour permettre la lévitation de microgouttes dans l'air et le piégeage de cellules dans un milieu salin. Pour obtenir de tels microsystèmes, la plaquette a été préalablement structurée au moyen d'une lithographie et d'une gravure profonde. Des difficultés ont été rencontrées lors de la fabrication à cause de la grande disparité de la taille des motifs sur la plaquette. Les problèmes ont pu être en partie surmontés pour la lithographie. Les procédés de gravure profonde restent à être optimisés suivant la profondeur de la rainure désirée. Nous sommes actuellement limités dans la profondeur des rainures à cause de l'épaisseur de résine qui est insuffisante et de la présence de black silicon apparaissant dans certains cas.

Des couches magnétiques de 20, 30, 35 et 50 $\mu$ m d'épaisseur ont été ensuite déposées à l'Institut Néel. Deux procédés de dépôt ont été mis en œuvre. L'un s'effectue en une étape, l'autre en deux étapes, ce qui entraîne des différences sur la qualité du cristal de néodyme fer bore, engendrant par la même occasion des différences topologiques en matière de rugosité de surface, et des propriétés magnétiques différentes au niveau de la coercivité des aimants.

La caractérisation de la rémanence des aimants est actuellement en cours à l'Institut Néel. Deux méthodes sont explorées. La première est basée sur des mesures globales d'aimantation. Cependant, la mesure étant proportionnelle au poids de l'aimant déposé, il faut encore trouver une méthode pour déterminer avec une précision de l'ordre du nanogramme la masse de l'aimant déposé. La deuxième méthode cherche à retrouver la rémanence en comparant des mesures du champ magnétique aux simulations analytiques. Accéder à la rémanence du matériau demeure important pour pouvoir modéliser les systèmes mis en œuvre. Ne disposant pas de ces données, nous avons considéré lors de nos modélisations que nos microaimants présentaient une rémanence  $B_r = 1,2$  T comme l'indique la référence [7].

Un aimant massif a aussi été utilisé au cours de cette thèse. Il est de forme cylindrique avec une aimantation radiale. La pièce polaire située au-dessus de cet aimant permet de concentrer le flux et de renforcer ainsi les gradients. L'entrefer entre la pièce polaire et l'aimant cylindrique permet d'ajuster la forme du puits magnétique. Toutes ces caractéristiques font de cet aimant un système robuste et modulable pour la démonstration de phénomènes liés à la lévitation diamagnétique. Cependant, l'échelle et le domaine d'application des microsystèmes magnétiques et de l'aimant macroscopique diffèrent. La structure macroscopique est lourde et coûteuse mais présente de forts champs et gradients. Elle est bien adaptée pour l'étude des phénomènes en laboratoire. Les microaimants eux, se prêtent à une fabrication collective, donc intégrée et à bas coût.

## Bibliographie

- [1] C. Lee, H. Lee, et R.M. Westervelt, "Microelectromagnets for the control of magnetic nanoparticles," *Applied Physics Letters*, vol. 79, 2001, pp. 3308-3310.
- [2] H. Lee, A.M. Purdon, et R.M. Westervelt, "Manipulation of biological cells using a microelectromagnet matrix," *Applied Physics Letters*, vol. 85, 2004, pp. 1063-1065.
- [3] H. Lee, A.M. Purdon, V. Chu, et R.M. Westervelt, "Controlled assembly of magnetic nanoparticles from magnetotactic bacteria using microelectromagnets arrays," *Nano Letters*, vol. 4, 2004, pp. 995-998.
- [4] Q. Ramadan, V. Samper, D. Puiu, et Y. Chen, "Fabrication of three-dimensional magnetic microdevices with embedded microcoils for magnetic potential concentration," *Journal of Microelectromechanical Systems*, vol. 15, 2006, pp. 624-638.
- [5] J. Choi et T.M. Liakopoulos, "An on-chip magnetic bead separator using spiral electromagnets with semi-encapsulated permalloy," *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 16, 2001, pp. 409-416.
- [6] D.W. Inglis, R. Riehn, R.H. Austin, et J.C. Sturm, "Continuous microfluidic immunomagnetic cell separation," *Applied Physics Letters*, vol. 85, 2004, pp. 5093-5095.
- [7] A. Walter, C. Marcoux, B. Desloges, R. Grechishkin, D. Givord, et N. Dempsey, "Micro-patterning of NdFeB and SmCo magnet films for integration into micro-electromechanical-systems," *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol. 321, 2009, pp. 590-594.
- [8] N.M. Dempsey, A. Walther, F. May, D. Givord, K. Khlopkov, et O. Gutfleisch, "High performance hard magnetic NdFeB thick films for integration into micro-electromechanical systems," *Applied Physics Letters*, vol. 90, 2007, pp. 092509-3.
- [9] T. Deng, M. Prentiss, et G.M. Whitesides, "Fabrication of magnetic microfiltration systems using soft lithography," *Applied Physics Letters*, vol. 80, 2002, pp. 461-463.
- [10] O. Cugat, J. Delamare, et G. Reyne, "Magnetic micro-actuators and systems (magnas)," *IEEE Transactions on Magnetics*, vol. 39, 2003, pp. 3607-3612.
- [11] H. Chetouani, "Microsystèmes et micromanipulation à lévitation diamagnétique : Conception, réalisation et application à la microfluidique digitale et à la biologie," Thèse, INPG, 2007.
- [12] C. Pigot, "La lévitation diamagnétique à l'échelle micrométrique: applications et possibilités," Thèse, Grenoble-INP, 2008.
- [13] D. Oner et T. McCarthy, "Ultrahydrophobic surfaces. Effects of topography length scales on wettability," *Langmuir*, vol. 16, 2000, pp. 7777-7782.
- [14] D. Quéré, "Surface chemistry: Fakir droplets," *Nature Materials*, vol. 1, 2002, pp. 14-15.
- [15] N.M. Dempsey, "Hard magnetic materials for MEMS applications," *Nanoscale Magnetic Materials and Applications*, J. Liu, E. Fullerton, O. Gutfleisch, et O. Sellmyer, éd., Berlin (D), New York (US): Springer, 2009, p. 661.
- [16] H. Rostaing, "Conception, modélisation et fabrication d'un micro-actionneur bistable, hors-plan et magnétique," Thèse, INPG, 2004.





## Chapitre 4 : Gouttes d'eau en lévitation diamagnétique dans l'air

<b>CHAPITRE 4 : GOUTTES D'EAU EN LEVITATION DIAMAGNETIQUE DANS L'AIR.....</b>	<b>- 113 -</b>
<b>INTRODUCTION AU CHAPITRE .....</b>	<b>- 114 -</b>
<b>I. GENERATION REPRODUCTIBLE DE MICROGOUTTES D'EAU .....</b>	<b>- 115 -</b>
I-1 COMMENT GENERER DES GOUTTES ?.....	- 115 -
I-1.1 Génération de gouttes d'eau dans l'huile.....	- 115 -
I-1.2 Génération de gouttes dans l'air.....	- 116 -
I-2 PRESENTATION DU MATERIEL ET DE LA METHODE EXPERIMENTALE POUR UNE GENERATION CONTROLEE DE MICROGOUTTES .....	- 116 -
I-2.1 La génération de gouttes, un problème délicat .....	- 117 -
I-2.2 Description de la buse piézoélectrique.....	- 118 -
I-2.3 Contrôle électrique de la buse.....	- 118 -
I-2.4 Contrôle en pression .....	- 119 -
I-2.5 Visualisation stroboscopique.....	- 120 -
I-3 INFLUENCE DES PARAMETRES DU SIGNAL ELECTRIQUE D' ACTIONNEMENT DE LA CERAMIQUE PIEZOELECTRIQUE SUR LA GENERATION DE GOUTTES .....	- 122 -
I-3.1 Cas d'un signal d'excitation bipolaire .....	- 122 -
I-3.2 Cas d'un signal d'excitation unipolaire .....	- 124 -
I-3.3 Problèmes expérimentaux .....	- 126 -
I-4 PERSPECTIVES POUR LA LEVITATION DIAMAGNETIQUE .....	- 127 -
I-4.1 Cas d'une goutte générée verticalement.....	- 127 -
I-4.2 Collision de gouttes éjectées horizontalement.....	- 130 -
I-5 CONCLUSION PARTIELLE .....	- 132 -
<b>II. MISE EN LEVITATION DE GOUTTES EN REPULSION .....</b>	<b>- 132 -</b>
II-1 DESCRIPTION DU PROTOCOLE EXPERIMENTAL .....	- 132 -
II-1.1 Réglage du puits magnétique .....	- 132 -
II-1.2 Description de l'expérience .....	- 135 -
II-2 LEVITATION D'UNE GOUTTE UNIQUE : DISCUSSION DES CONDITIONS DE MICROGRAVITE.....	- 137 -
II-2.1 Concept de la microgravité.....	- 137 -
II-2.2 L'homogénéité du champ de force : cas des milieux homogènes.....	- 137 -
II-2.3 Puits magnétique homogène : cas de corps hétérogènes .....	- 138 -
II-2.4 Taille maximale de la goutte .....	- 138 -
II-2.5 Evaporation de la goutte.....	- 140 -
II-3 LEVITATION DE PLUSIEURS GOUTTES EN REPULSION .....	- 141 -
II-3.1 Mouvement et évaporation des gouttes .....	- 142 -
II-3.2 Discussion du phénomène.....	- 143 -
II-3.3 Nature de la répulsion.....	- 147 -
II-3.4 Estimation de la charge électrique.....	- 149 -
II-4 CONCLUSION PARTIELLE.....	- 151 -
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>- 151 -</b>
<b>ANNEXE : POSITION DES GOUTTES DANS LE PUIT MAGNETIQUE.....</b>	<b>- 153 -</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>- 155 -</b>



## Introduction au chapitre

Depuis que notre équipe a initié en 2004 des activités sur la lévitation diamagnétique, un des principaux objectifs est de maîtriser la lévitation de gouttes dans l'air sur des aimants micrométriques. Une telle technique pourrait avoir plusieurs applications. On peut citer l'élaboration d'une technique de microfluidique digitale complémentaire à celles déjà existantes en vue d'une intégration pour des laboratoires sur puce. Cependant, d'autres domaines peuvent aussi être explorés : la reproduction des conditions de microgravité, la physique des brouillards, l'étude de l'évaporation des gouttes, la chimie en absence de paroi, ou encore la collecte de particules en suspension dans l'air.

Ce travail s'inscrit dans la continuité de ceux déjà existants. La lévitation de gouttes a commencé sur des bobines supraconductrices avec Eric Beaugnon *et al.* [1,2] et Ikezoe *et al.* [3]. Les résultats ont ensuite été reproduits avec des électroaimants de Bitter [4]. Puis Christian Jeandey à Grenoble suivi de Lyuksyutov *et al.* [5] au Texas ont montré qu'il était possible de réduire considérablement l'échelle du système de lévitation et des gouttes ainsi que l'intensité des champs magnétiques appliqués, en utilisant des aimants massifs millimétriques. Les recherches menées par Christian Jeandey et Vincent Haguet au CEA et par notre équipe avec la thèse d'Hichem Chetouani ont démontré la possibilité de faire léviter des gouttes sur des aimants micrométriques [6] comme l'illustre la figure 4.1.

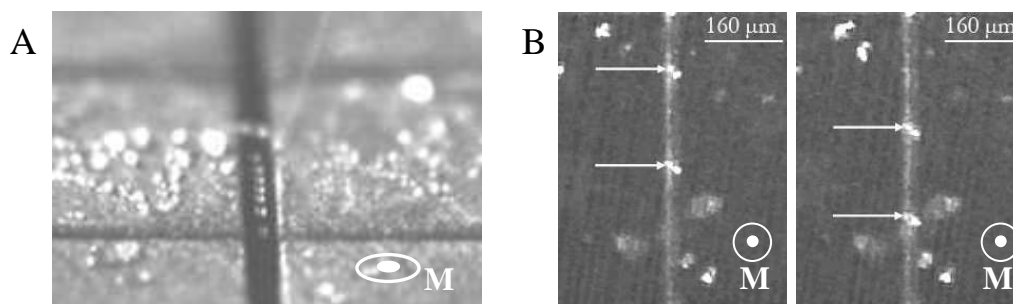


figure 4.1 : Lévitation de gouttes dans l'air A) sur des aimants massifs de NdFeB gravés par électroérosion, et B) sur des microaimants de NdFeB [7].

Si nous réduisons la taille des aimants, il nous faut réduire en conséquence celle de nos gouttes. Or aux échelles micrométriques, générer une goutte de manière reproductible devient complexe. Cette étude a donné lieu au stage de Jérémie Nussbaumer que j'ai co-encadré et suivi au jour le jour dans le cadre de ma thèse. Je me permettrais donc de présenter le travail effectué en commun ainsi que les résultats obtenus lors de son stage.

Nous présenterons dans une première partie les différentes techniques envisagées pour produire des gouttelettes d'eau et la méthode d'éjection sélectionnée, basée sur les buses piézoélectriques. Nous poursuivrons ensuite en décrivant le travail réalisé pour générer des gouttes de manière reproductible. Enfin, nous présenterons et commenterons dans une dernière partie l'observation d'un phénomène original de répulsion entre des gouttes en lévitation diamagnétique. Nous en ferons une description puis nous tenterons d'y donner une interprétation. Ce travail est à l'heure actuelle poursuivi par Alain Masse, doctorant dans notre équipe depuis mars 2009, et par moi-même.

## I. Génération reproductible de microgouttes d'eau

La génération de gouttes est un problème central et délicat pour la lévitation diamagnétique. Dans la section IV.3 et dans la section V-2 du chapitre 2, nous expliquions par des considérations mécaniques et énergétiques, que la taille des gouttes en lévitation sur des micro-aimants était actuellement limitée à une trentaine de microns. Cette partie vise à montrer comment nous pouvons générer de telles gouttes pour les mettre en lévitation, tout en restant compatible à une éventuelle intégration sur un laboratoire sur puce. Nous justifierons dans un premier temps notre choix de buses piézoélectriques pour répondre aux critères de taille, de vitesse, de reproductibilité et d'intégrabilité de l'éjection. Dans un deuxième temps, nous expliquerons les réglages de la buse piézoélectrique employée de manière à générer des gouttes proches de 30  $\mu\text{m}$  avec une vitesse la plus faible possible. Enfin, dans une dernière section, nous discuterons des perspectives d'une telle technique à la lévitation diamagnétique sur micro-aimants.

### I-1 Comment générer des gouttes ?

Nous avons tout d'abord pensé à plusieurs méthodes, plus ou moins originales et surtout plus ou moins applicables. D'une manière générale, nous pouvons dissocier les techniques de génération de gouttes dans l'huile et dans l'air. Nous énoncerons donc différentes méthodes dans cette section en tentant de discuter pour chacune d'entre elles, les avantages, les inconvénients, et leur intégration éventuelle dans un microsystème. Parmi toutes ces méthodes, nous justifierons l'utilisation de buses piézoélectriques pour nos applications.

#### I-1.1 Génération de gouttes d'eau dans l'huile

Confiner des gouttes d'eau dans l'huile permet de s'affranchir de l'évaporation qui est importante, compte tenu de la taille des gouttes. La section II du chapitre 1 faisait état de plusieurs techniques pour générer des gouttes dans l'huile. Rappelons les principales : les techniques d'émulsion en microcanaux (canaux en T, flow focusing,...), et les techniques d'électrocinétique utilisant la diélectrophorèse ou l'électromouillage. Notons que ces deux dernières techniques permettent aussi de générer des gouttes dans l'air.

Cependant, la mise en lévitation d'un objet dans un milieu liquide de susceptibilité peu différente nécessite l'emploi d'un agent de contraste paramagnétique afin de rendre le milieu plus paramagnétique que la goutte, comme la section III-3.1 du chapitre 2 l'a souligné. Or, les seuls agents de contraste disponibles sur le marché, solubles dans l'huile, sont à l'heure actuelle des ferrofluides qui sont opaques. L'absence de visualisation de la goutte n'étant pas envisageable, nous nous sommes concentrés exclusivement sur la manipulation de gouttes d'eau dans l'air.

Une solution envisageable pour une manipulation des gouttes d'eau dans un milieu liquide serait de créer des doubles émulsions : cela consisterait à générer des gouttes d'eau encapsulées chacune dans une goutte d'huile, le tout dans un milieu aqueux. Cette technique présenterait l'avantage d'avoir des gouttes encapsulées avec de l'huile tout en ayant comme milieu environnant de l'eau, ce qui permettrait d'ajouter un agent de contraste paramagnétique

dans le milieu environnant. Cette technique mériterait d'être étudiée en rapport à nos applications.

### **I-1.2 Génération de gouttes dans l'air**

Avant d'utiliser des buses piézoélectriques, nous avons surtout utilisé des sprays et des vaporisateurs [6]. Il a aussi été envisagé d'utiliser des brumisateurs qui génèrent des nuages de microgouttes pour des applications comme la conservation des fruits et des légumes sous une atmosphère humide. Les brumisateurs génèrent des nuages de microgouttes sans grande vitesse initiale. Certes très simples à mettre en œuvre, toutes ces techniques ont l'inconvénient de générer des gouttes polydisperses sans contrôler leur direction. C'est donc une question de pur hasard si des gouttes de la bonne taille tombent dans le puits magnétique approprié.

Nous avons aussi envisagé d'utiliser la condensation pour générer des gouttes sur le contour d'une microparticule de poussière. Nous sommes cependant confrontés au problème de l'utilisation d'une chambre placée à pression de vapeur saturante et au problème de visibilité que cela va engendrer. Dans une telle atmosphère, la vision sera perturbée par la condensation de gouttes sur la paroi de la chambre, gênant la visualisation de la lévitation. Dans le cas présent, ni la taille, ni la position des gouttes formées ne sont aujourd'hui contrôlées précisément.

C'est pourquoi nous avons opté pour les techniques de génération de goutte par des microdispenseurs et des têtes d'imprimante [8]. Comme expliqué dans la section II du chapitre 1, il existe 2 grandes familles de buses, les buses à jet continu (Continuous InkJet) et les buses éjectant des gouttes à la demande (Drop On Demand, DOD) [9]. Nous avons opté pour des éjecteurs de type DOD. Dans ces générateurs, on distingue entre autre, les têtes d'imprimante thermiques [10,11], les microdispenseurs électrohydrodynamiques [12], acoustiques et piézoélectriques [13]. L'intérêt de ces équipements est leur miniaturisation possible, à l'instar des buses parallélisés dans les têtes d'imprimante et des électrosprays utilisés dans les spectromètres de masse.

Une technique électrohydrodynamique est développée au sein du G2Elab par une autre équipe. Elle exploite l'extraction de goutte d'un ménisque grâce à un champ électrique intense. Grâce à un signal électrique adapté, la goutte éjectée est rendue électriquement neutre. Cette technique initialement développée dans l'huile, devrait être prochainement étudiée pour générer des gouttes dans l'air dans le cadre d'une collaboration. Cependant, un matériel d'éjection piézoélectrique, au fonctionnement plus simple, était déjà à disposition au laboratoire Biopuces du CEA. Nous avons donc opté pour des buses piézoélectriques que nous présentons dans la partie suivante.

### ***I-2 Présentation du matériel et de la méthode expérimentale pour une génération contrôlée de microgouttes***

Dans cette partie, nous abordons la génération de goutte via une buse piézoélectrique. Comme expliqué en introduction de cette partie, pour être compatible avec la lévitation diamagnétique sur microaimants, les gouttes doivent être générées avec une taille d'une trentaine de microns et avec une vitesse la plus faible possible. Nous décrirons et expliquerons dans une première

partie le fonctionnement de la buse piézoélectrique, puis nous analyserons expérimentalement les différents paramètres permettant de faire varier la taille et la vitesse de la goutte. Enfin, nous discuterons des problèmes expérimentaux rencontrés et des solutions apportées pour supporter l'éjection dans le temps.

### I-2.1 La génération de gouttes, un problème délicat

Aujourd'hui, sur le marché les microdispenseurs permettent de générer des gouttes dans l'air de tailles inférieures à la centaine de microns de manière reproductible et à moindre coût. La taille des gouttes qu'ils génèrent est principalement contrôlée par l'orifice de la buse, si bien que le seul moyen fiable pour diminuer la taille des gouttes est de diminuer la taille de l'orifice. Cependant, cette miniaturisation ne va pas sans problèmes en raison, entre autres, du risque de plus en plus fréquent de bouchage de la buse et de sa fragilité mécanique.

Par ailleurs, le réglage des paramètres d'éjection d'une buse miniature nécessite une grande précision. Les multiples paramètres présentés en figure 4.2 sont constamment optimisés le plus souvent à tâtons par l'utilisateur. On distingue deux types de paramètres : les paramètres électriques qui sont contrôlés par l'utilisateur et les paramètres physiques généralement imposés par l'environnement extérieur. Une connaissance parfois approximative de chacun de ces paramètres est nécessaire pour une génération contrôlée de la taille des gouttes [8,14].

Nous proposons donc dans cette section de présenter le montage expérimental ainsi que la procédure suivie pour une meilleure compréhension de la génération des gouttes. Nous présentons dans un premier temps le montage expérimental, puis expliquons dans une deuxième partie l'influence des différents paramètres.

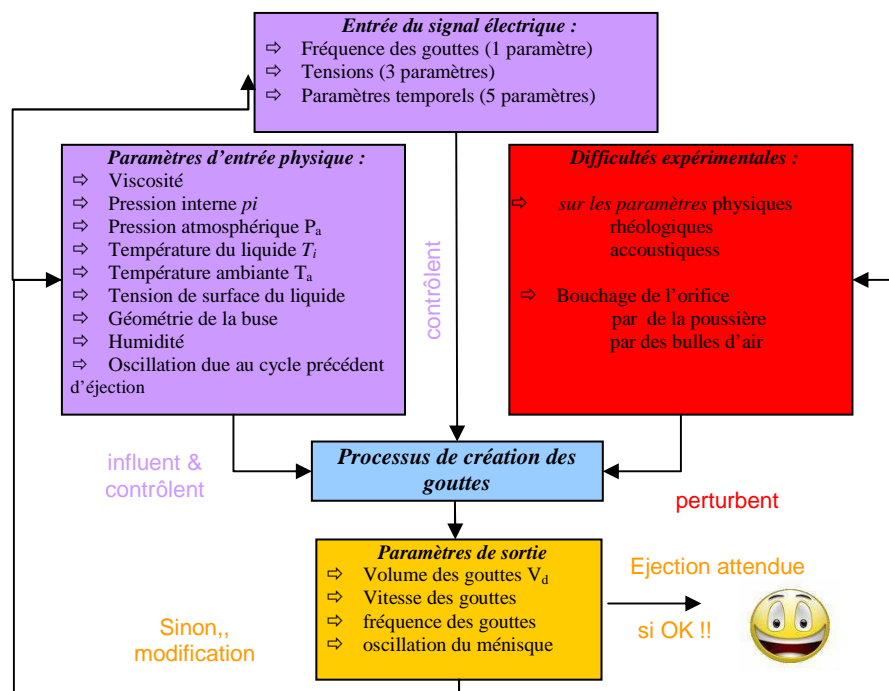


figure 4.2 : La génération de gouttes reproductibles de dimension micrométrique est un problème complexe aux paramètres multiples. Les paramètres électriques, les paramètres physiques et les difficultés expérimentales sont listés dans cette figure.

## I-2.2 Description de la buse piézoélectrique

Les dispenseurs utilisés sont des buses piézoélectriques fabriquées par la société *MicroFab Technologies* (Plano, Etats-Unis). Elles sont constituées d'une céramique piézoélectrique enroulée autour d'un tube de quartz (figure 4.3). L'étanchéité entre le corps en inox et le tube en quartz est réalisée avec une résine époxy. Lorsqu'une tension électrique est appliquée sur la céramique piézoélectrique, celle-ci se déforme et modifie la section du tube en verre, créant ainsi une surpression ou une dépression du fluide dans le tube. Des ondes de pression se propagent le long du capillaire en verre. A l'orifice, le rétrécissement du tube permet de concentrer les ondes de pression et ainsi d'éjecter une gouttelette.

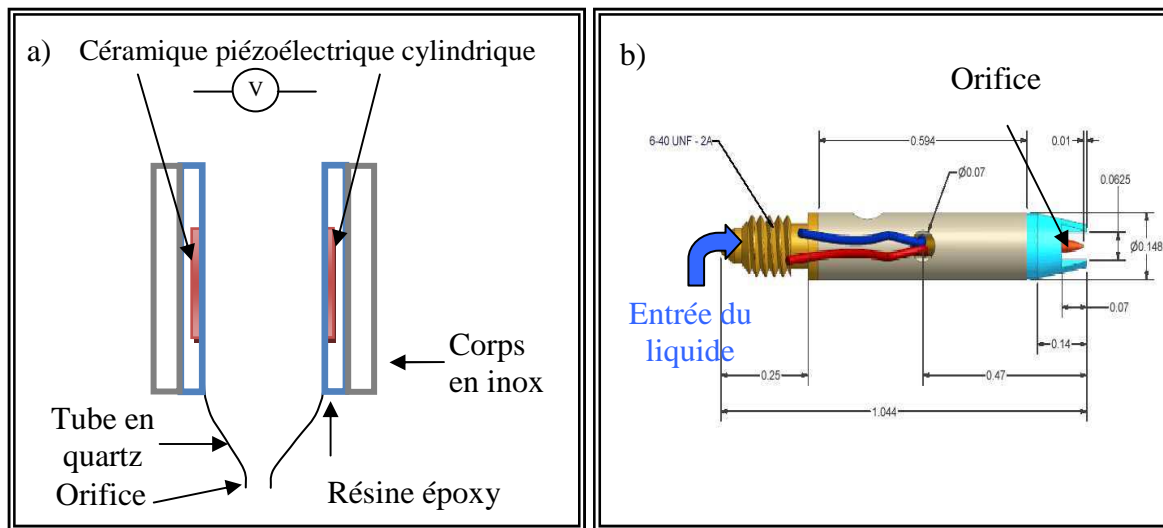


figure 4.3 : a) Structure schématique de la buse piézoélectrique, b) Schéma d'une buse MicroFab Technologies (Plano, USA).

Les buses utilisées possèdent des diamètres d'orifice de 30 ou 60  $\mu\text{m}$ . En général, les gouttes générées ont un diamètre légèrement plus large que l'orifice, de 10 % en plus environ. Il est toutefois possible d'ajuster la taille des gouttes comme nous le montrerons ultérieurement. Certaines buses sont équipées de protections métalliques (pièce bleu clair sur la figure 4.3 b) autour de l'embout en quartz qui permettent d'éviter de casser l'extrémité des buses lors d'un choc mécanique.

## I-2.3 Contrôle électrique de la buse

La tension électrique qui pilote la déformation de la céramique piézoélectrique et permet ainsi la génération de gouttes est délivrée par un contrôleur électronique Jet-Drive III. Il provient aussi de la société *MicroFab Technologies*. Le signal électrique typique est donné sur la figure 4.4.

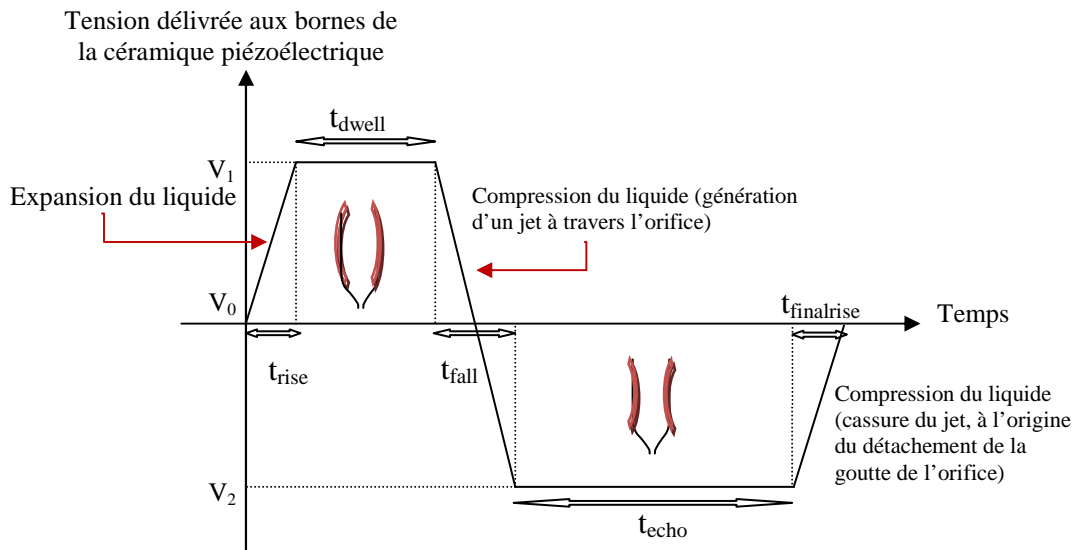


figure 4.4 : Signal électrique typique pour la génération d'une goutte.

La tension positive  $V_1$  augmente la section du tube, créant une dépression à l'intérieur du tube en quartz. Puis, la tension  $V_2$  contracte le tube, créant ainsi la gouttelette. Le retour à la tension de repos  $V_0$  (généralement 0 V) pendant  $t_{\text{finalrise}}$  permet de séparer la goutte de l'orifice. Les temps caractéristiques pour les phases de transition et les plateaux en tension sont de quelques  $\mu\text{s}$  et quelques dizaines de  $\mu\text{s}$ , respectivement. En règle générale, le constructeur recommande de prendre  $V_2 = -V_1$ . Le temps d'ouverture du capillaire  $t_{\text{dwell}}$  est généralement optimisé en le prenant égal à  $t_{\text{dwell}} = 2L/c$ , où  $L$  est la distance entre le milieu de la céramique piézoélectrique et l'extrémité de la buse, et  $c = 1485 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$  est la vitesse de propagation des ondes acoustiques (*i.e.* vitesse du son) dans l'eau. Le temps d'écho est le temps pendant lequel le canal fluidique est comprimé. Pendant ce temps  $t_{\text{echo}}$ , le liquide à l'origine de la goutte est éjecté continûment à travers l'orifice. Il est généralement réglé à  $t_{\text{echo}} = 2t_{\text{dwell}}$ . Enfin, la compression finale pendant  $t_{\text{finalrise}}$  rompt le jet et libère la goutte.  $t_{\text{finalrise}}$  doit être ajusté pour avoir une rupture nette de la goutte. Les temps de montée et de chute du signal doivent être courts (3-12  $\mu\text{s}$ ). On prend généralement  $t_{\text{rise}} = t_{\text{finalrise}} = 1/2 t_{\text{fall}}$  pour avoir une bonne éjection des gouttelettes. Les paramètres initiaux ont été présentés ici tels que fournis par le constructeur. Nous les étudierons plus précisément dans la section I-3.

## I-2.4 Contrôle en pression

### I-2.4.1 Pourquoi une dépression ?

Il est vivement conseillé d'appliquer une dépression au liquide dans la buse avant l'éjection. En effet, en appliquant une dépression, le ménisque à l'orifice est rentrant, ce qui améliore la reproductibilité du jet de la buse et ce pour plusieurs raisons :

- ⇒ Le liquide ne mouille plus l'extrémité du capillaire. Dans le cas contraire, la présence de liquide à l'extrémité de la buse rend imprédictible l'éjection de la goutte. Cette dernière ayant à franchir, au moment de son éjection, une couche de liquide, cela peut, dans le meilleur des cas, causer une déflexion du jet de la goutte et dans le pire des cas empêcher l'éjection [8].

- ⇒ De surcroît, lors de l'éjection de la goutte, le liquide sort moins de la buse, ce qui limite la présence de gouttes parasites appelées gouttes satellites [15].
- ⇒ Cela permet enfin de diminuer les tensions appliquées [8].

### I-2.4.2 Un simple réservoir comme contrôleur en pression

Pour des raisons de simplicité, nous avons choisi d'alimenter la buse en eau à partir d'un réservoir dont on contrôle le niveau avec une seringue (figure 4.5). Ainsi en diminuant de quelques centimètres la hauteur du réservoir par rapport à la buse, nous créons une dépression suffisante pour avoir l'éjection de la goutte par simple pression de la céramique piézoélectrique.

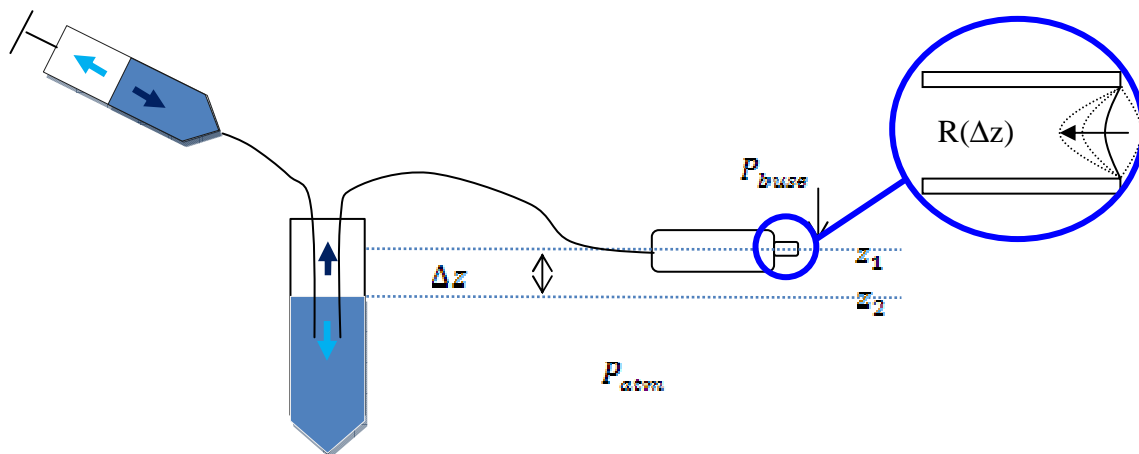


figure 4.5 : Contrôle en pression de la buse.

### I-2.5 Visualisation stroboscopique

Pour visualiser l'éjection des gouttes, nous avons utilisé une vision stroboscopique. En effet, l'éjection des gouttes est bien trop rapide pour pouvoir visualiser le déplacement d'une même goutte avec une caméra usuelle. Cependant, la génération des gouttes est reproductible lors de l'éjection de gouttes successives, ce qui nous a permis de visualiser et d'étudier les gouttes à la sortie de la buse. On verra par contre que la reproductibilité dans le temps, d'une expérience à l'autre par exemple, pose problème.

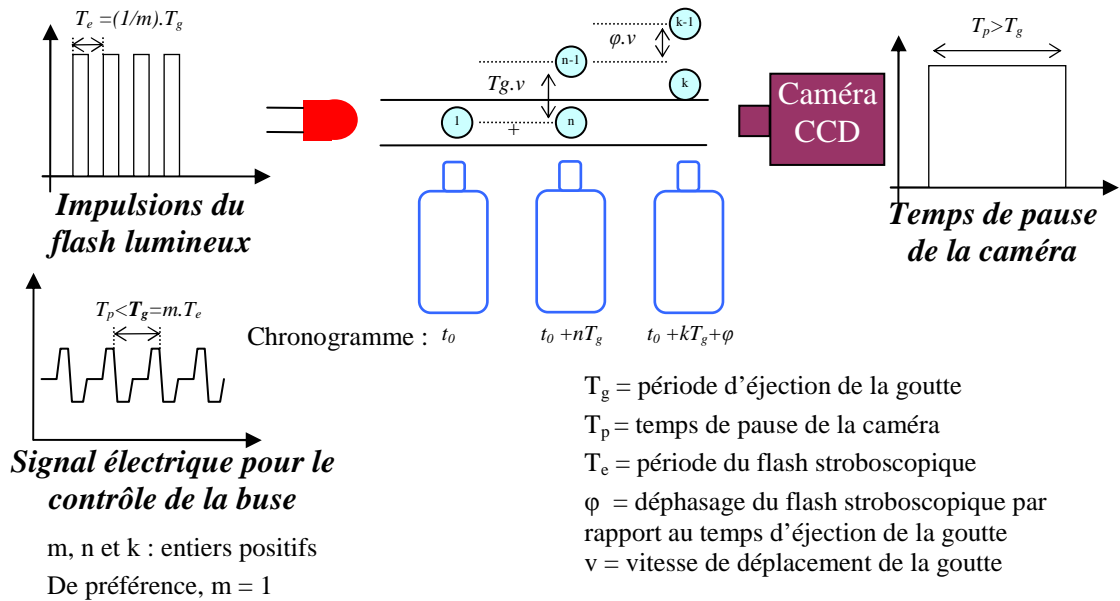


figure 4.6 : Schéma de principe de la vision stroboscopique. La période  $T_g$  d'éjection des gouttes doit être un multiple de la période  $T_e$  des flashes lumineux. Le temps de pause  $T_p$  de la caméra étant grand devant ces impulsions ( $T_p \sim 10^5 T_e$ ), plusieurs images de gouttes parfaitement reproductibles sont projetées sur une même image de la caméra. L'application d'un déphasage  $\varphi$  à l'éclairage permet de visualiser la position des gouttes une distance  $\varphi \cdot v$  de leur position précédente.

Pour ce faire, nous avons mis une diode électroluminescente devant la buse afin d'éclairer de manière impulsionnelle l'orifice de la buse à une fréquence  $1/T_e$  multiple de la fréquence  $1/T_g$  d'éjection des gouttes. La caméra CCD placée devant la diode additionne l'intensité lumineuse correspondant tous les flashes lumineux qui éclairent les gouttes pendant le temps  $T_p$  de production de l'image ( $\sim 30$  ms) (figure 4.6). La génération des gouttes étant très reproductible, les gouttes apparaissent au même endroit à chaque flash lumineux. Ainsi, nous percevons une superposition de gouttes sur l'image produite, et non le passage d'une seule goutte.

Le déphasage  $\varphi$  du flash lumineux par rapport à l'instant où la goutte est produite, permet de visualiser différentes positions des gouttes, ce qui permet de retracer la trajectoire des gouttes. Avec cette méthode, nous avons pu acquérir les images suivantes :

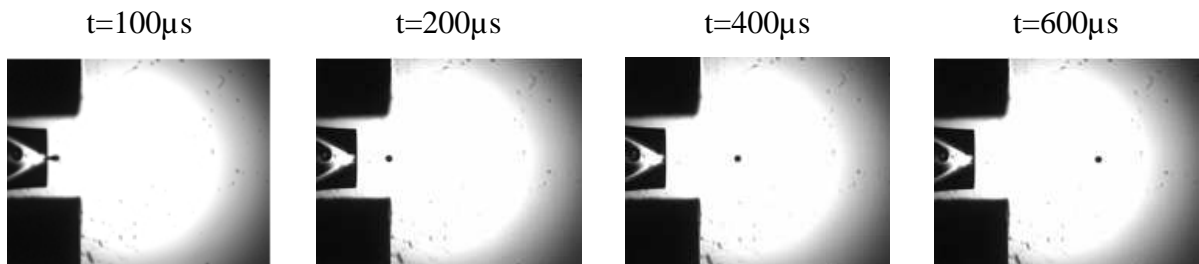


figure 4.7 : Trajectoire des gouttes visualisée par stroboscopie.

La connaissance exacte du déphasage, appelé « *Strobe delay* » sur le logiciel associé à la buse piézoélectrique, permet de déterminer la vitesse instantanée de la goutte à partir de sa position



relative. Nous étudions maintenant les paramètres principaux qui permettent d'atteindre une génération reproductible de gouttes.

### I-3 Influence des paramètres du signal électrique d'actionnement de la céramique piézoélectrique sur la génération de gouttes

Comme nous l'avons précisé plus haut, l'obtention d'un jet de gouttes reproductibles n'est pas un procédé simple. Beaucoup de phénomènes ne sont pas maîtrisés par l'utilisateur. Il est donc essentiel d'optimiser les paramètres dans le but d'obtenir une génération robuste de gouttes. Rappelons que la principale difficulté est de produire des gouttes de taille inférieure ou égale à 30  $\mu\text{m}$  avec une vitesse initiale la plus faible possible.

#### I-3.1 Cas d'un signal d'excitation bipolaire

Nous commencerons notre étude par le cas d'un signal d'excitation bipolaire, parce que ce dernier est conseillé par la société *MicroFab Technologies*. Par souci de simplicité, nous commencerons notre étude sur des gouttes de 60  $\mu\text{m}$ . Nous verrons ensuite le cas d'une goutte de 30  $\mu\text{m}$ .

##### I-3.1.1 Influence de la tension

La buse utilisée pour cette étude possède un orifice de 60  $\mu\text{m}$  de diamètre. Les paramètres temporels correspondant au signal affiché en figure 4.4 sont les suivants :

---

$t_{\text{rise}} = 5 \mu\text{s}$	$t_{\text{dwell}} = 40 \mu\text{s}$	$t_{\text{fall}} = 10 \mu\text{s}$	$t_{\text{echo}} = 80 \mu\text{s}$	$t_{\text{finalrise}} = 5 \mu\text{s}$
-----------------------------------	-------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	--

---

Nous faisons varier la tension tout en gardant  $V_1 = -V_2$ . Nous remarquons que le diamètre et la vitesse initiale des gouttes augmentent avec la tension appliquée aux bornes de la céramique piézoélectrique (figure 4.8 et figure 4.9).

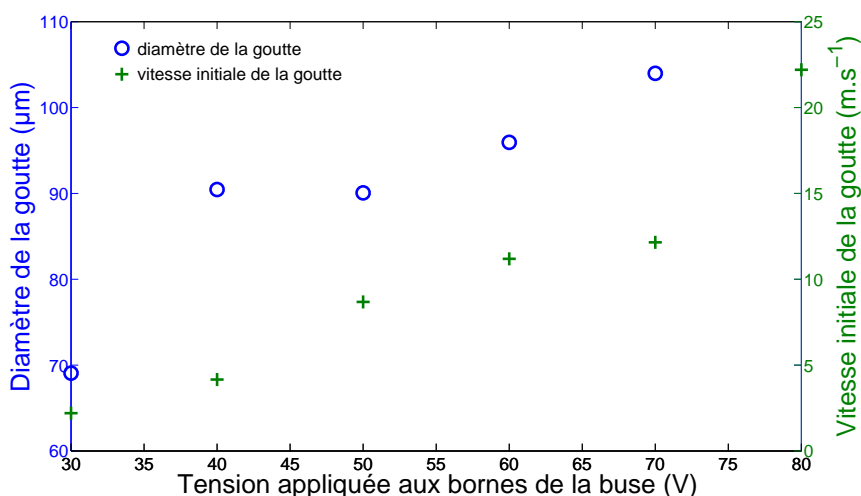


figure 4.8 : Evolution du diamètre de la goutte (cercles) et de sa vitesse (croix) avec la tension appliquée aux bornes de la céramique piézoélectrique de la buse (orifice de 60  $\mu\text{m}$ ).

Ces évolutions s'expliquent de la manière suivante : lorsque la tension est augmentée, les surpressions et dépressions dans le tube en quartz sont plus importantes. Le volume et la vitesse de la gouttelette d'eau éjectée par la buse sont donc plus importants. On note que la génération de gouttes pour des tensions inférieures à 30 V est difficile à obtenir.

### I-3.1.2 Influence de la durée d'impulsion

L'influence des paramètres temporels n'a pas été étudiée exhaustivement. Il est apparu qu'il existait une largeur d'impulsion pour laquelle la goutte atteignait une vitesse et un volume maxima. Ces résultats qualitatifs sont corroborés par les résultats publiés par la société MicroFab Technologies et d'autres références bibliographiques à ce sujet [15-17]. L'influence de la largeur d'impulsion ( $t_{\text{rise}}+t_{\text{dwell}}+t_{\text{finalrise}}$ ) sur la vitesse et le volume de la goutte y est étudiée. La présence de ce maximum de vitesse d'éjection est due à la coïncidence de la compression du liquide qui apparaît lors de la chute du signal en  $V_2$  et des ondes acoustiques à l'intérieur de la buse.

### I-3.1.3 Présence de gouttes satellites

Lorsque la tension  $V_1$  augmente, la vitesse de la goutte s'accroît également, mais des gouttes satellites apparaissent (figure 4.9).

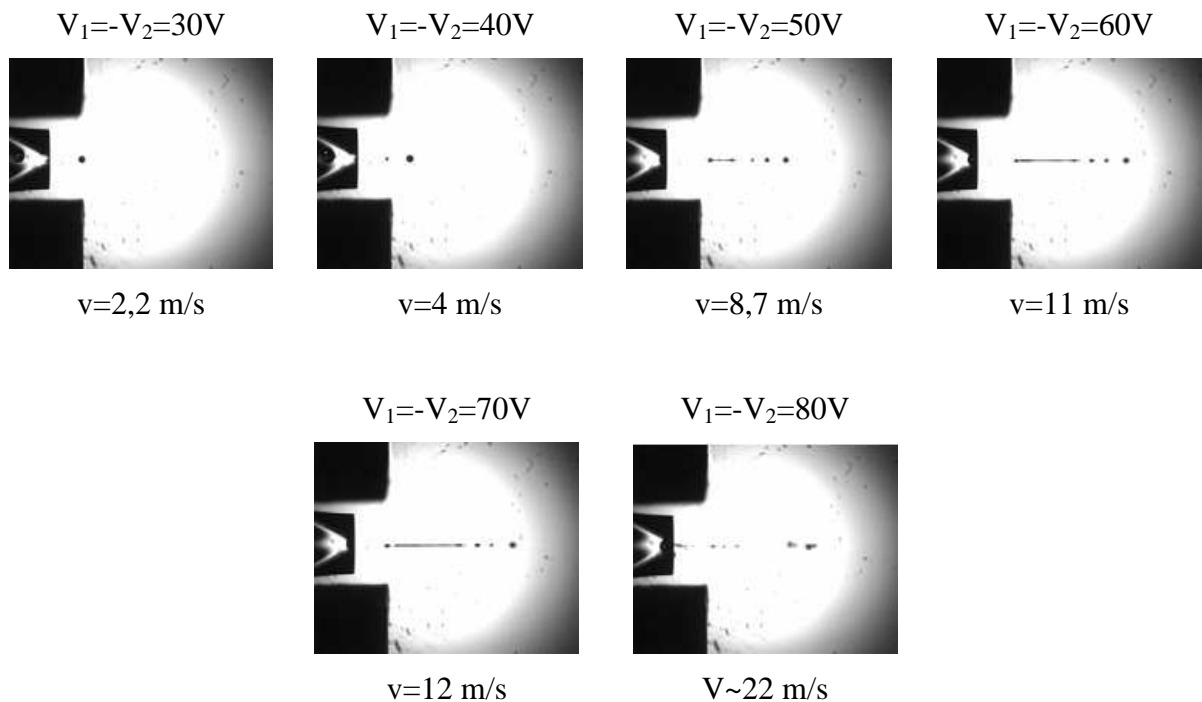


figure 4.9 : Augmentation du nombre de gouttes satellites avec la tension appliquée aux bornes de la céramique piézoélectrique (buse avec un orifice de 60  $\mu\text{m}$ ).

Le nombre de gouttes satellites augmente avec la tension appliquée. Ceci peut s'expliquer de la manière suivante : lorsque la tension est augmentée, le volume de la goutte s'accroît également (figure 4.8). Le volume de la goutte devenant trop important, elle se scinde en plusieurs gouttelettes comme l'explique l'instabilité de Rayleigh [15]. Pour éviter cela, plusieurs solutions existent :

- ⇒ Une première solution consisterait à diminuer la tension [18].
- ⇒ Yang *et al.* ont montré que le nombre de gouttes satellites augmentait avec la diminution de  $t_{fall}$  qui tend à accroître la vitesse initiale d'éjection [17].
- ⇒ MicroFab Technologies a montré que la pression d'injection du liquide influe énormément sur la reproductibilité de l'éjection, et plus particulièrement sur le nombre de gouttes satellites [15].
- ⇒ Enfin, Dong *et al.* proposent aussi de chercher à faire en sorte que la goutte satellite coalesce en vol avec la goutte principale [19], comme nous tentons de le faire ici (figure 4.10).

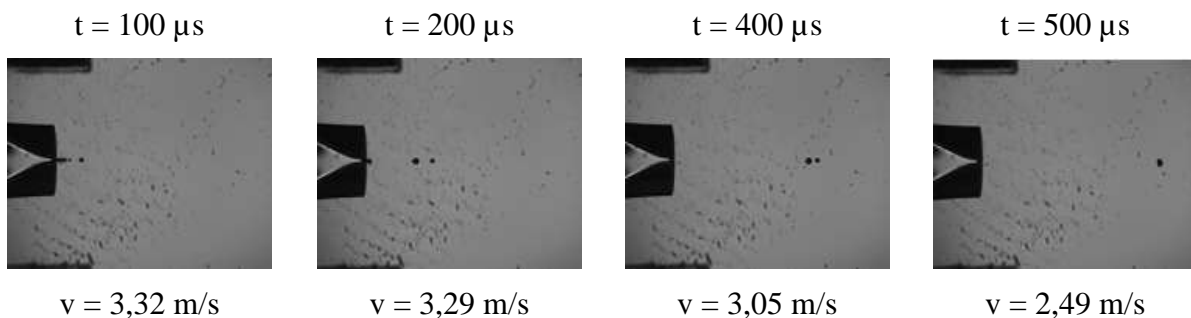


figure 4.10 : Coalescence en vol d'une goutte satellite avec la goutte principale.

### I-3.1.4 Cas d'une buse de 30 $\mu\text{m}$

L'étude précédente a porté sur l'éjection de gouttes avec une buse disposant d'un orifice de 60  $\mu\text{m}$  de diamètre. La majorité des gouttes ainsi générées ont un diamètre supérieur à 60  $\mu\text{m}$ , comme le montre la figure 4.8. Or, dans le cadre de la lévitation diamagnétique sur des microaimants, l'épaisseur de ces derniers ne pouvant pas dépasser 50  $\mu\text{m}$ , le diamètre des gouttes requis est d'environ 30  $\mu\text{m}$ . C'est pourquoi les expériences suivantes ont été réalisées avec des buses disposant d'un orifice de 30  $\mu\text{m}$  de diamètre.

### I-3.2 Cas d'un signal d'excitation unipolaire

Avec les buses de 30  $\mu\text{m}$ , il nous a été impossible d'obtenir des gouttes de cette taille en conservant le signal bipolaire prescrit par MicroFab Technologies [16]. En conséquence, nous sommes passés avec succès à un signal unipolaire. Il a ainsi été injecté une unique tension positive de durée  $t_p = t_{dwell} + t_{echo}$  :

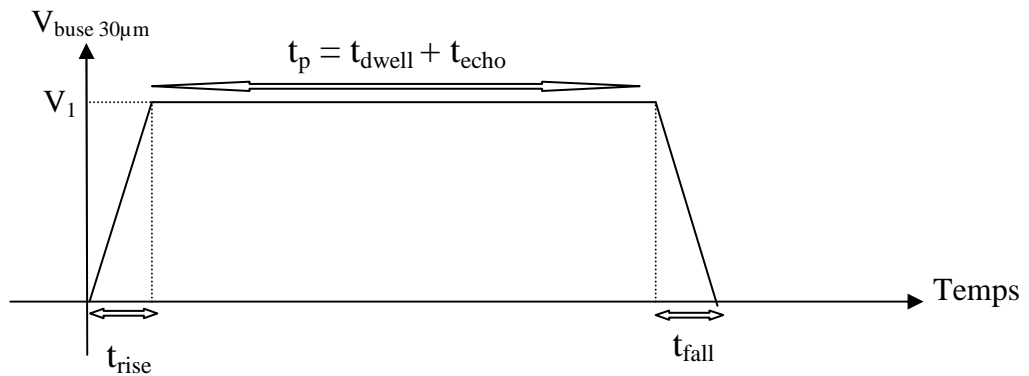


figure 4.11 : Signal d'excitation unipolaire, utilisé pour la génération de gouttes de 30  $\mu\text{m}$  à faible vitesse initiale.

En utilisant ce type de signal, nous avons fait varier dans un premier temps  $t_{rise}$  et  $t_{fall}$  simultanément pour différentes tensions. Sans arriver à l'expliquer, nous avons alors constaté qu'en augmentant ces temps, la taille des gouttes mais aussi leur vitesse initiale étaient réduites. Nous avons ainsi obtenu des gouttes de 33  $\mu\text{m}$  à une vitesse initiale de 1,6  $\mu\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$  pour la configuration suivante :

$V_1 = 20 \text{ V}$	$t_p = 60 \mu\text{s}$	$t_{rise} = 15 \mu\text{s}$	$t_{fall} = 30 \mu\text{s}$
----------------------	------------------------	-----------------------------	-----------------------------

Ces valeurs semblent être des valeurs limites pour lesquelles l'énergie cinétique conférée à la goutte est supérieure à la l'énergie de surface de la goutte. En effet, en-dessous de cette tension, nous n'avons pas réussi à générer des gouttes. De même, pour des temps plus longs, nous n'avons pas observé de génération de gouttes. De telles limites semblent être confirmées par [15] qui atteste d'une limite en tension et d'une largeur de pulse minimale et maximale entre lesquelles les gouttes peuvent être générées. Ce résultat reste le meilleur obtenu jusqu'à présent.

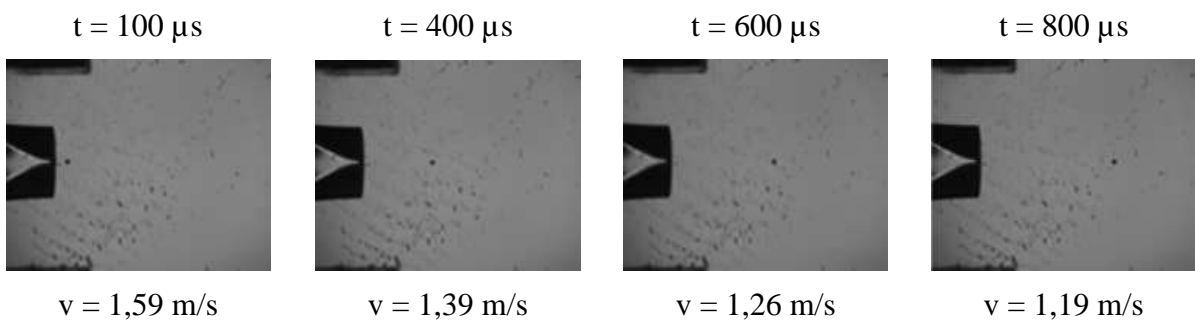


figure 4.12 : Génération de gouttes de 33  $\mu\text{m}$  avec une vitesse initiale de 1,6  $\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ .

La plupart des résultats obtenus sont corroborés par la littérature. Cependant, d'un jour à l'autre, les résultats ne sont pas toujours reproductibles. Beaucoup de paramètres physiques tels que la pression atmosphérique, l'hygrométrie ou la température de la salle, ne sont pas maîtrisables étant donné l'environnement de travail disponible. Enfin, il est à noter que d'autres difficultés sont intervenues liées en particulier à la présence de bulles d'air dans la buse, de la poussière présente dans l'air qui peut se déposer sur l'orifice, et de particules

(poussière) en suspension dans le liquide qui peuvent boucher l'orifice. Nous expliquerons dans la partie suivante comment nous avons cherché à limiter ces obstacles.

### I-3.3 Problèmes expérimentaux

Lors de ces expériences, nous avons rencontré plusieurs difficultés qu'il a fallu tenter de résoudre. En effet, rares sont les fois où la buse ne s'est pas encrassée et où il n'y a pas eu de bulle d'air, venant stopper l'éjection. Dans le cas de bulles d'air, la solution a été bien évidemment de purger le tube en quartz et le capillaire d'alimentation. Cependant, ne travaillant pas dans une salle blanche, les problèmes de poussières ont certainement été les plus gênants. Au fur et à mesure de nos expérimentations, nous avons compris que la poussière pouvait provenir tant de l'air ambiant que du liquide. Nous avons filtré l'eau à l'aide de filtres dotés de pores de 0,2 et de 0,8  $\mu\text{m}$  de diamètre. Cependant, le filtrage ne résout pas entièrement le problème. En effet, la poussière peut très bien provenir de l'extérieur. Jérémie Nussbaumer et Alain Masse ont réalisé une cage en plexiglas sur laquelle était branchée une arrivée d'air comprimé et filtré, afin de créer une surpression destinée à limiter les poussières sur le plan de travail (figure 4.13).



figure 4.13 : Photo de la cage en surpression destinée à limiter la poussière dans l'air.

La cage n'est bien évidemment pas hermétiquement close. Il ne nous a donc pas été possible de contrôler l'humidité, ni la pression. Le contrôle de ces derniers paramètres reste un enjeu fondamental pour une meilleure maîtrise de l'éjection de goutte. A l'heure actuelle, le transfert du banc expérimental en salle blanche est envisagé, mais reste encore au stade de l'étude, étant donné le coût d'une telle opération. De la même manière, l'usage d'une boîte parfaitement hermétique reste une solution peu pratique pour des raisons d'accessibilité à l'équipement.

Rappelons que l'objectif visé dans cette partie est de générer des gouttes pour les mettre en lévitation sur des micro-aimants en vue d'une intégration future sur des laboratoires-sur-puce. C'est l'une des raisons pour lesquelles notre choix s'est porté sur les microdispenseurs [8] qui sont comme les aimants [20] intégrables sur silicium. L'intégration dans un système packagé devrait résoudre automatiquement tous ces problèmes de poussières qui apparaissent dans nos

manipulations. L'intégration ultime est donc non seulement possible avec les choix qui ont été faits, mais devrait résoudre une partie des difficultés rencontrées. Le principal défi reste de trouver un moyen de ralentir la goutte sur une distance très petite afin de la piéger dans un puits diamagnétique voisin.

### **I-4 Perspectives pour la lévitation diamagnétique**

Nous avons constaté dans la partie I-3, que la goutte pouvait être générée avec une vitesse initiale de 2 voire 1 m.s<sup>-1</sup> (figures 4.8, 4.9 et 4.12). Néanmoins, ces vitesses confèrent une énergie bien trop importante à la goutte pour mettre directement la goutte en lévitation diamagnétique. Il nous faut donc compter sur la décélération de la goutte par frottement avec l'air lors de sa trajectoire pour obtenir une goutte sans énergie cinétique significative. Dans un premier temps, nous étudierons la dynamique d'une goutte éjectée verticalement vers le bas. Nous étudierons ensuite un système plus complexe basé sur la coalescence de deux gouttes éjectées horizontalement. Nous en discuterons la faisabilité.

#### **I-4.1 Cas d'une goutte générée verticalement**

Soumises aux forces de Stokes, les gouttes ralentissent très vite en se déplaçant dans l'air. Nous allons quantifier ce ralentissement afin de connaître le parcours minimal dans l'air pour que la goutte soit suffisamment ralentie pour pouvoir être piégée dans le puits magnétique.

Rappelons que la condition nécessaire est d'avoir une énergie cinétique  $E_c$  à l'arrivée inférieure à la profondeur du puits énergétique  $\Delta E_{tot}$  résultant de l'énergie magnétique et de l'énergie potentielle de gravité définie au chapitre 2 (Section V-2.3.1).

Considérons l'éjection verticale vers le bas, d'une goutte de 30  $\mu\text{m}$  de diamètre avec une vitesse initiale de 1 m.s<sup>-1</sup>. Les seules forces qui s'appliquent sur la goutte en vol sont son poids et la force de Stokes.

L'équation différentielle qui régit sa trajectoire suivant l'axe Oz dirigé vers le bas, est la suivante :

$$m \frac{d^2 z}{dt^2} = -6\pi\eta r \frac{dz}{dt} + mg \quad (4.1)$$

Ce qui donne la relation suivante :

$$\frac{dv}{dt} + \frac{v}{\tau} = g \quad \text{avec} \quad \tau = \frac{m}{6\pi\eta r} \quad (4.2)$$

Ici,  $\tau$  représente le temps caractéristique de perte de vitesse. Avec  $v_0$  la vitesse initiale, on obtient la solution suivante :

$$v(t) = (v_0 - \tau g) e^{-\frac{t}{\tau}} + \tau g \quad (4.3)$$

où  $\tau g$  représente la vitesse limite de chute libre (chapitre 2 Section V-2.3.1). En intégrant par rapport au temps, on obtient l'évolution de la position de la goutte au cours du temps :

$$z(t) = \tau(v_0 - \tau g) \left( 1 - e^{-\frac{t}{\tau}} \right) + \tau g t \quad (4.4)$$

Pour obtenir sa lévitation, l'énergie cinétique de la goutte doit être inférieure à l'énergie du puits magnétique  $\Delta E_{tot}$ . Nous avons donc :

$$v_{lim} \approx \sqrt{\frac{2\Delta E_{tot}}{m}} \quad (4.5)$$

En calculant avec l'équation (4.3) le temps au bout duquel est obtenue cette vitesse, nous pouvons en déduire la hauteur de la buse requise.

$$t_{lim} = \tau \ln\left(\frac{v_0 - \tau g}{v_{lim} - \tau g}\right) \text{ pour } v_{lim} > \tau g \quad (4.6)$$

Si  $v_{lim} < \tau g$ , la goutte en chute libre traversera toujours le « filet » magnétique quel que soit la hauteur d'éjection. En combinant (4.4) et (4.6), nous trouvons :

$$z(t_{lim}) = \tau(v_0 - v_{lim}) + \tau^2 g \ln\left(\frac{v_0 - \tau g}{v_{lim} - \tau g}\right) \quad (4.7)$$

A ces dimensions, le second terme est négligeable devant le premier.  $z(t_{lim})$  se simplifie donc en une relation linéaire :

$$z(t_{lim}) \approx \tau(v_0 - v_{lim}) \quad (4.8)$$

Traçons l'évolution de la vitesse et de la hauteur de différentes gouttes au cours du temps. Considérons que nous cherchons à les mettre en lévitation au-dessus d'un microaimant de 50  $\mu\text{m}$  d'épaisseur disposant d'une rainure de 50  $\mu\text{m}$  de large comme le montre la figure 4.14. D'après nos simulations avec CADES, cette configuration donne à l'aimant, pour un champ rémanent de 1,2 T, une profondeur de puits d'énergie magnétique correspondant à 0,5  $\text{J.m}^{-3}$ . La vitesse limite de la goutte, calculée avec l'équation (5.5), est alors de 0,03  $\text{m.s}^{-1}$ .

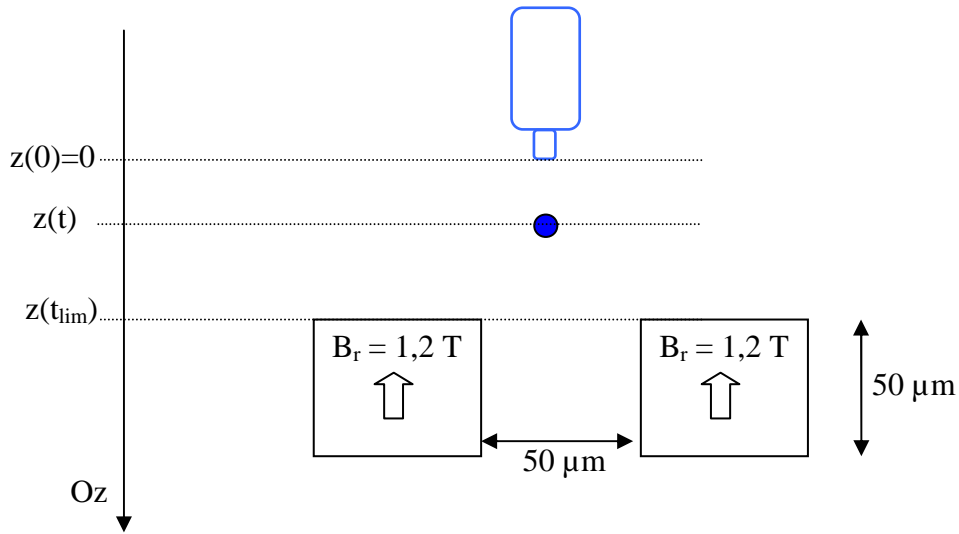


figure 4.14 : Schéma de principe de l'éjection verticale d'une goutte.

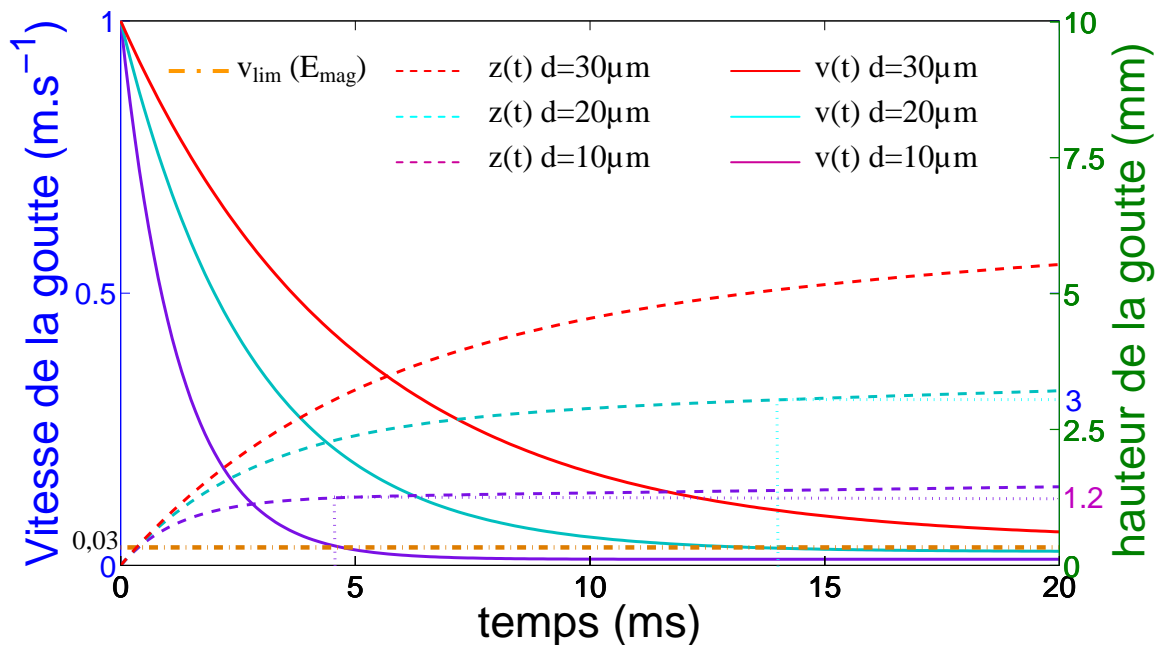


figure 4.15 : Ejection verticale de gouttes de 20 μm, de 30 μm et de 40 μm de diamètre au-dessus de l'aimant défini dans le texte. Evolution de leur vitesse (à gauche) et de leur hauteur  $z(t)$  (à droite) calculées à partir des relations (4.3) et (4.4).

Conformément à ce qui avait été démontré au chapitre 2 (Section V-2.3.1), la figure 4.15 révèle que seules les gouttes de 20 et de 30 μm ont une vitesse de chute libre leur permettant de léviter dans le puits magnétique ( $E_c(v_{lim}) < E_{mag}$ ). Nous avons calculé la hauteur nécessaire d'éjection de goutte  $z_{lim}$  qui s'obtient lorsque  $v=v_{lim}$ , autrement dit lorsque  $E_c = \Delta E_{tot}$ . Nous obtenons des hauteurs de gouttes de l'ordre de quelques millimètres, 1,2 mm pour la goutte de 20 μm et 3 mm pour la goutte de 30 μm de diamètre (figure 4.15). Ces résultats ne sont cependant valables que pour une vitesse initiale de 1 m.s<sup>-1</sup>. Cette vitesse initiale ne permet pas tout le temps d'avoir des gouttes reproductibles, *a fortiori* de cette taille. Regardons comment



évolue la hauteur d'éjection  $z_{lim}$  avec la vitesse initiale pour des gouttes de 20 et de 30  $\mu\text{m}$  de diamètre (figure 4.16).

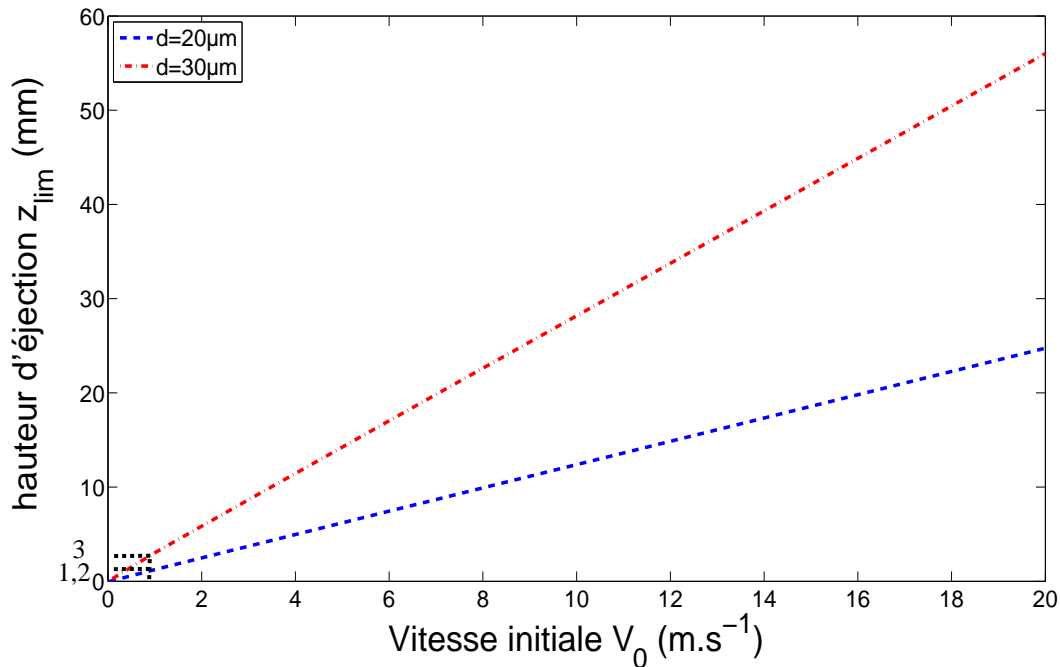


figure 4.16 : Variation de la hauteur nécessaire pour que la lévitation diamagnétique soit possible, suivant la vitesse initiale de la goutte (équation (4.8)).

Comme le montre l'expression (4.8), la hauteur critique  $z_{lim}$  varie linéairement à ces dimensions. Nous remarquons que la distance est proportionnelle à la vitesse initiale. On comprend alors que pour des vitesses initiales plus élevées, les distances requises peuvent devenir très importantes ( $\sim 3$  cm pour une goutte de 30  $\mu\text{m}$  éjectée à 10  $\text{m.s}^{-1}$ ). Cependant, augmenter la distance revient à diminuer la reproductibilité du jet de gouttes à cause des fréquentes perturbations de l'air lors du parcours de la goutte, sans compter l'intégration d'une telle longueur d'éjection dans un laboratoire-sur-puce.

#### I-4.2 Collision de gouttes éjectées horizontalement

C'est en raison de ces arguments que nous avons cherché durant le stage de Jérémie Nussbaumer une méthode plus intégrable. Nous avons étudié la faisabilité de la collision de gouttes. L'idée est d'utiliser le choc inélastique causé par la collision entre deux gouttes générées horizontalement l'une vers l'autre pour permettre d'annihiler leur quantité de mouvement et donc d'obtenir une vitesse résultante quasi-nulle. Cette méthode est déjà pratiquée par d'autres équipes non pour générer des gouttes sans vitesse initiale, mais pour observer le mélange de réactifs au sein de gouttes [21], étape similaire qu'il faudra un jour maîtriser pour obtenir des laboratoires-sur-puce.

Nous sommes ici principalement limités la taille des gouttes ( $d \sim 30 \mu\text{m}$ ) mais aussi par la direction de leur éjection que nous voulons horizontale. Ces limitations sont très contraignantes en matière de collision de gouttes, selon Jayaratne et Mason [22]. Nous avons tout de même mis en place l'expérience. Le montage expérimental comporte deux buses en

regard l'une de l'autre "tirant" en opposition et horizontalement. Les positions de ces deux buses étaient réglées suivant 5 degrés de liberté comme le montre le schéma ci-dessous :

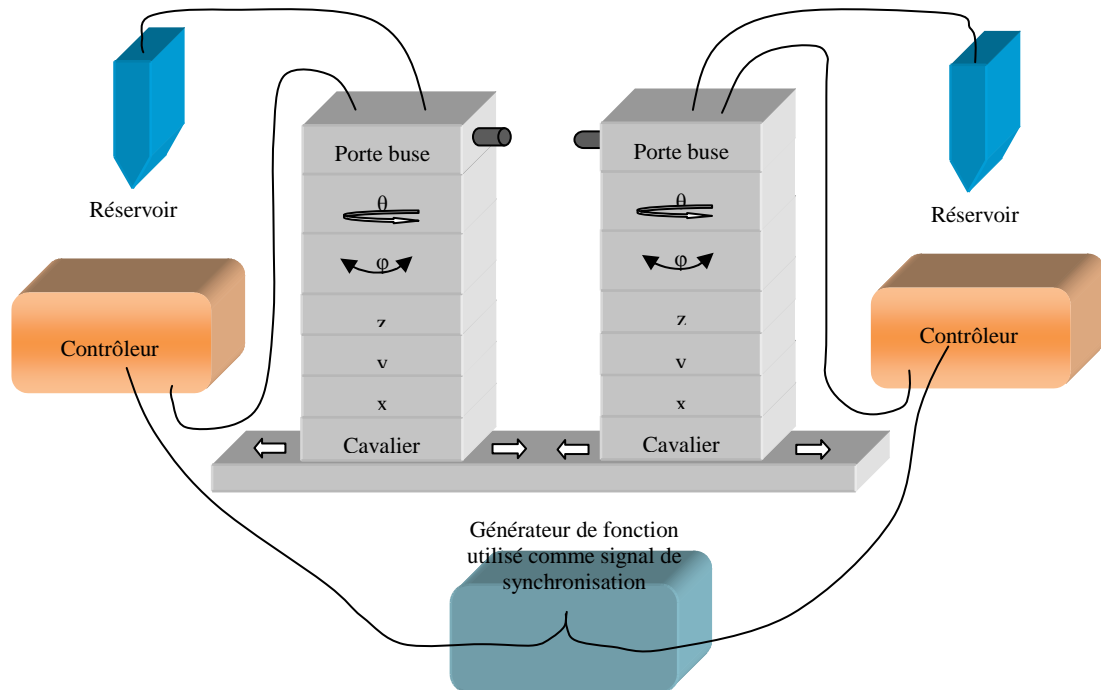


figure 4.17 : Schéma de principe du montage expérimental destiné à positionner deux buses l'une en regard de l'autre pour la collision de deux gouttes.

Les photos des montages sont présentés à la figure 4.18, où nous pouvons voir les buses dans leur support respectif fabriqué pour l'occasion, eux-mêmes placés sur des platines micrométriques pour pouvoir contrôler le positionnement et l'angle d'éjection des buses.

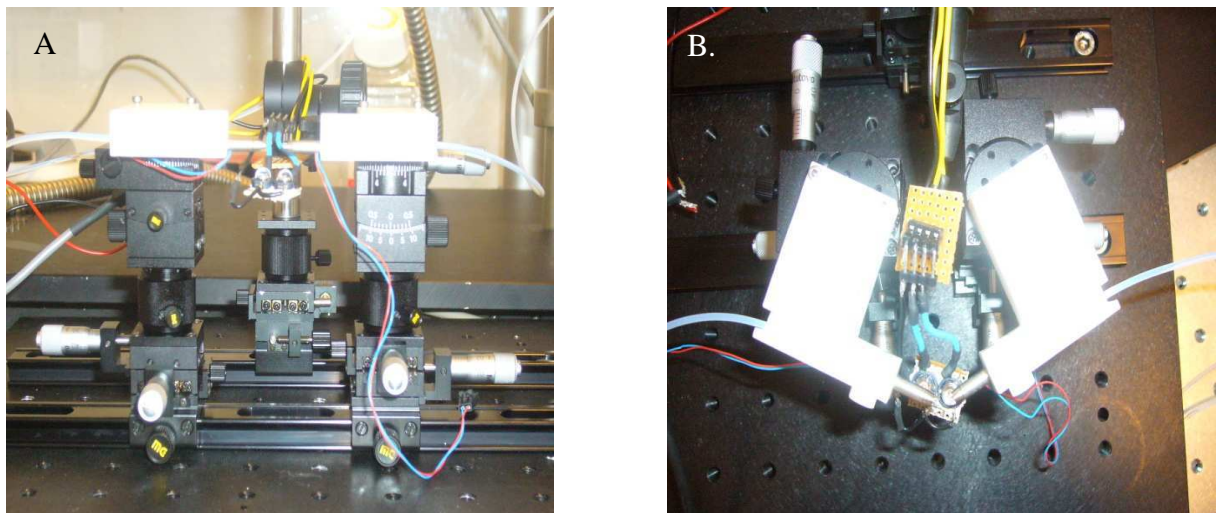


figure 4.18 : Deux buses en regard l'une de l'autre : vue de côté (A) et vue du dessus (B). Les buses ne sont pas orientées l'une en face de l'autre pour éviter que les gouttes éjectées par une buse n'atteignent l'autre buse au cours des réglages. La goutte résultant de la collision aura donc une composante de vitesse dans le plan de symétrie du système.

Pour l'instant, aucune collision de gouttes n'a été observée, en raison d'une éjection de gouttes insuffisamment précise. La reproductibilité du tir est donc un point crucial à maîtriser pour pouvoir à l'avenir mettre en lévitation des gouttes par ce principe. Deux pistes sont aujourd'hui explorées. La première consiste à utiliser un liquide plus visqueux que l'eau tel que le glycol éthylène, pas nécessairement biocompatible mais qui peut faciliter la preuve de concept. Dans un avenir plus lointain, la génération de gouttes d'eau nécessitera une meilleure maîtrise des paramètres physiques environnants, notamment la pression d'injection du liquide.

### ***I-5 Conclusion partielle***

Pour obtenir des gouttes en lévitation sur des aimants, il est important de produire des gouttes relativement petites en rapport avec la taille des aimants utilisés, et se déplaçant à des vitesses faibles. Nous avons réussi à régler les paramètres d'éjection de manière à avoir à proximité de la buse des gouttes de volume et de vitesse faibles. Cependant, pour ralentir la goutte, il nous faut jouer sur la distance d'éjection qui peut s'avérer élevée pour un microsysteme et de fait difficilement intégrable. Aussi avons-nous commencé à mettre au point une expérience sur la collision de gouttes qui permettrait d'obtenir des gouttes à vitesse quasi-nulle après leur collision. Cette expérience ne fonctionne pas pour l'instant, à cause de problèmes de reproductibilité d'éjection de goutte. Durant nos expériences, nous avons rencontré des problèmes liés à la poussière que nous avons partiellement résolus, dans la limite de nos possibilités. Mais se posent encore à nous le contrôle de l'air environnant la buse, et le contrôle en pression du liquide.

## **II. Mise en lévitation de gouttes en répulsion**

Dans le cadre du stage de fin d'études de Jérémie Nussbaumer, nous avons visualisé des dispositions originales de gouttes en lévitation diamagnétique, elles-mêmes en répulsion les unes par rapport aux autres. En lévitation sur l'aimant cylindrique décrit au chapitre 3 (Section III), l'ensemble des gouttes en répulsion, s'agencait de manière régulière proche d'un réseau ou de manière aléatoire, suivant leur quantité, leur taille et la reproductibilité du jet. Les configurations les plus marquantes s'apparentent au système solaire, où l'on voit graviter plusieurs petites gouttes autour d'une goutte massive située au centre du puits magnétique. Toutes ces configurations seront présentées dans un chapitre. Suite à ces découvertes, nous avons cherché à expliquer et à quantifier cette répulsion. Cette dernière a été mesurée en utilisant l'aimant cylindrique comme capteur de force. Nous décrirons et nous expliquerons dans un premier temps les différentes configurations observées. Dans un deuxième temps, nous expliquerons la méthode de quantification des forces de répulsion.

### ***II-1 Description du protocole expérimental***

#### **II-1.1 Réglage du puits magnétique**

Nous avons présenté à la section III du chapitre 3, la fabrication d'un aimant cylindrique réalisée par Christian Jeandey et Henry Grateau. Nous montrerons, dans cette section, le

réglage de cet aimant pour adapter le puits magnétique à la lévitation de gouttes d'eau et à la mesure de force.

Comme nous l'avons présenté au chapitre 2 et dans la section précédente, pour observer la lévitation de goutte, il faut non seulement que la force magnétique compense le poids mais que l'énergie magnétique soit supérieure à l'énergie cinétique de la goutte lors de son entrée dans le puits magnétique. Il faut enfin veiller à ce que la lévitation soit stable. Ici, si nous voulons mettre en évidence avec cet aimant des interactions faibles entre les gouttes, il faut veiller à ce que le puits magnétique soit le plus plat possible tout en veillant à ce qu'il soit stable. En résumé, nous voulons un puits profond suivant la verticale, mais plat suivant le plan horizontal. Une simulation numérique nous permet de nous rendre compte de l'évolution horizontale et verticale de ce puits lorsque nous faisons varier l'entrefer.

### II-1.1.1 Mise en œuvre du modèle numérique

Avant toute chose, il est important de préciser que les modélisations présentées ici ne prétendent en rien donner la valeur exacte des puits magnétique. En effet, compte tenu des incertitudes sur les caractéristiques tant géométriques que magnétiques des matériaux constitutifs de cet aimant cylindrique, nous ne pouvons prétendre retrouver les valeurs expérimentales avec exactitude. Ces résultats ont pour seule vocation de nous montrer une tendance et de nous orienter quant au choix de l'entrefer. Pour plus de précision, seul l'étalonnage expérimental fait foi (cf. Section II-1.3.1).

Compte tenu de sa géométrie cylindrique, le système magnétique a été modélisé en utilisant un repère 2D axisymétrique. L'équation aux dérivées partielles utilisée, a été démontrée au chapitre 2 (Section I-1.3 Eq. (2.16)). Rappelons son expression :

$$\vec{\nabla}^2 \vec{A} = -\mu_0 \vec{j} \quad (4.9)$$

Concernant les conditions limites, une condition de Neumann Homogènes a été imposée sur l'axe de symétrie. Les frontières extérieures ont été placées suffisamment loin de l'aimant pour ne pas perturber les lignes de champs avec des conditions de Dirichlet imposant le potentiel vecteur à 0. Les forces et les énergies ont été calculées suivant l'approximation dipolaire ponctuelle, ce qui est une hypothèse raisonnable puisque les tailles caractéristiques des gouttes en lévitation sont approximativement dix fois inférieures à la taille du puits magnétique.

### II-1.1.2 Résultats de la simulation

Commençons par donner les résultats de la simulation numérique : la figure 4.19 représente une coupe radiale de l'aimant. L'aimant est modélisé par le rectangle. Son aimantation rémanente radiale est de 1,2 T. La pièce polaire ferromagnétique est située juste au-dessus de l'aimant, séparée par l'entrefer d'épaisseur  $e$  que nous ferons varier dans un deuxième temps. Notons au passage les divergences numériques au niveau des différentes arrêtes de l'aimant. Le puits magnétique est situé sur l'axe de symétrie à la hauteur de la limite basse de la pièce polaire.

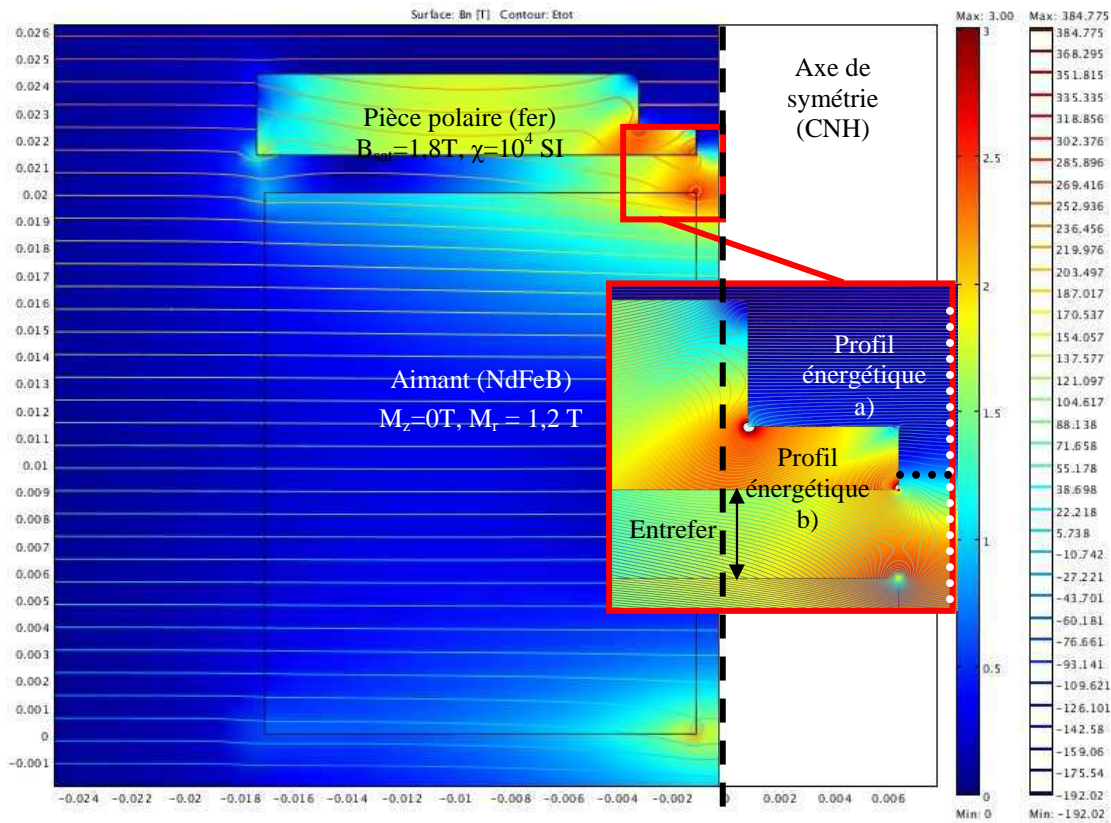


figure 4.19 : Coupe radiale de la norme de l'induction magnétique. Zoom sur l'entrefer où lévite la goutte.

Les résultats suivants présentent le profil de l'énergie volumique le long de l'axe de symétrie de l'aimant (figure 4.20.a), et sur une coupe radiale de l'aimant à hauteur de lévitation (figure 4.20.b).

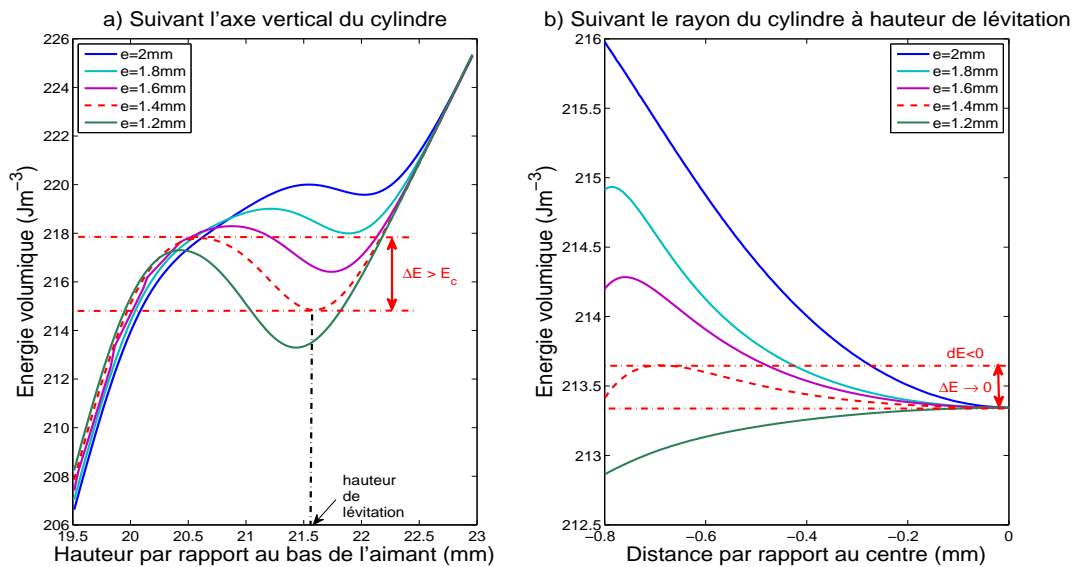


figure 4.20 : Evolution du puits magnétique suivant l'épaisseur de l'entrefer  $e$  : a) Profil énergétique suivant l'axe vertical du cylindre, b) Profil énergétique suivant le rayon du cylindre à la hauteur de lévitation.

Nous remarquons que plus nous diminuons l'entrefer, plus le puits énergétique vertical devient profond ; à l'inverse le puits magnétique horizontal s'aplatit. Autrement dit, diminuer l'entrefer revient à augmenter la force de répulsion au détriment de la stabilité horizontale. Lorsque l'entrefer est autour de 1,4 mm, nous obtenons un puits magnétique quasiment plat. En-dessous de cette valeur, il n'y a plus de configuration stable. Fixer l'entrefer vers **1,4 mm** semble être un bon compromis pour avoir un puits magnétique fort verticalement avec une raideur horizontale très faible. Cette configuration permet ainsi de réaliser un capteur très sensible. Remarquons que pour un entrefer de 1,4 mm, le puits n'est pas stable sur toute l'étendue de cœur du cylindre. A partir d'une distance de  $\sim 0,7$  mm du centre de symétrie, on sort du puits et on perd la stabilité de la lévitation.

## II-1.2 Description de l'expérience

L'envoi de la goutte d'eau au-dessus de l'aimant est un problème délicat qui demande une certaine précision dans le placement de la buse, de l'aimant et de la caméra de visualisation (figure 4.21 et figure 4.22).

- ⇒ Pour ce qui est de la buse, elle est fixée à une tige. Nous ne contrôlons que son angle d'inclinaison.
- ⇒ L'aimant est placé sur deux goniomètres disposés l'un perpendiculairement à l'autre pour contrôler son horizontalité. Ces deux goniomètres sont eux-mêmes situés sur deux platines micrométriques positionnées à leur tour sur un rail.
- ⇒ La caméra est fixée verticalement à une tige au moyen d'une platine de rotation pour contrôler avec précision son angle d'inclinaison. La tige est positionnée sur un rail faisant lui-même la jonction entre deux autres rails perpendiculaires pour pouvoir régler la position de la caméra dans le plan.

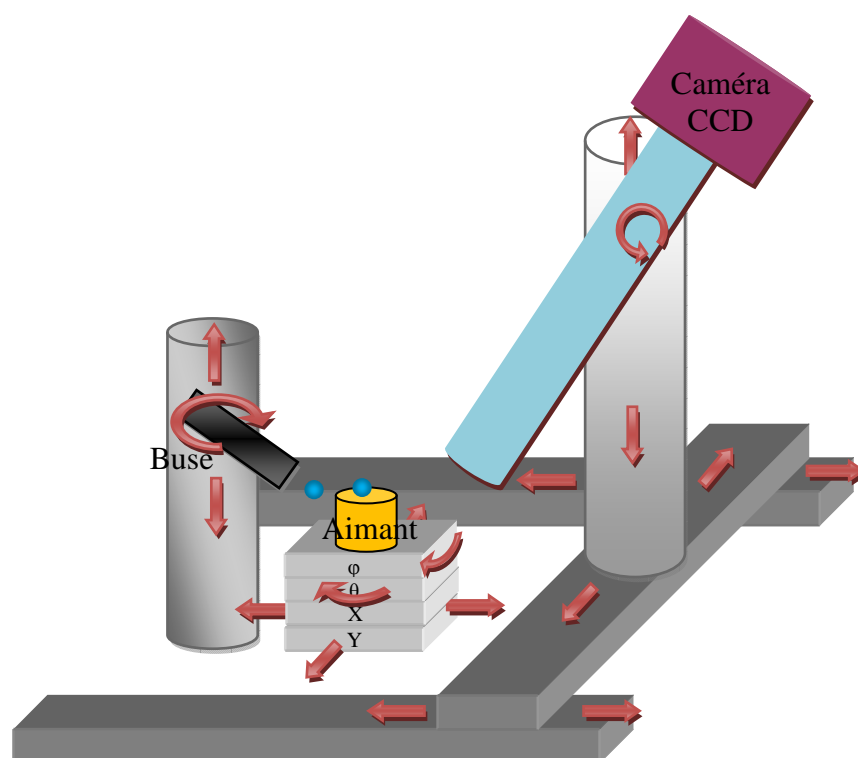


figure 4.21 : Schéma du montage expérimental : visualisation des degrés de liberté des différents instruments.

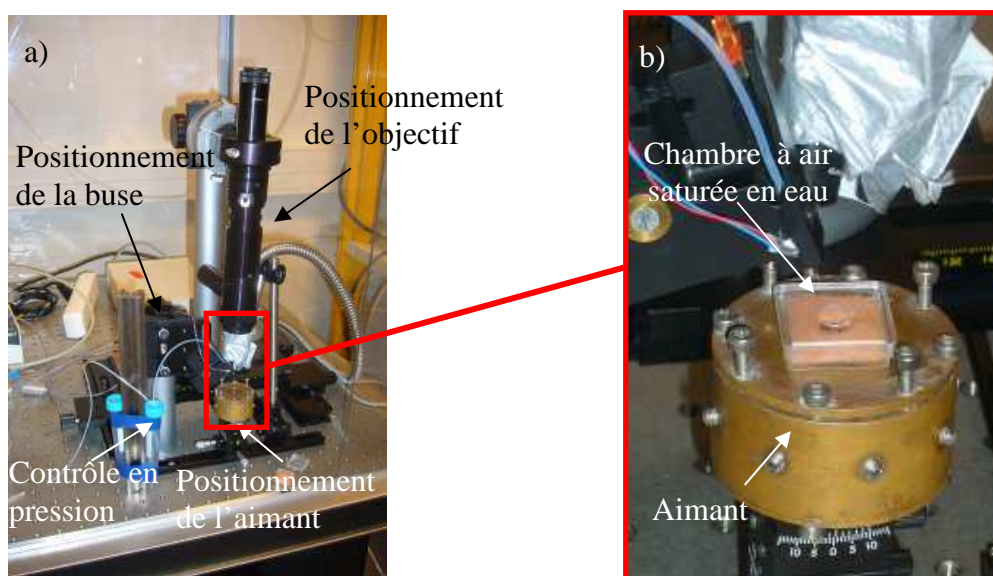


figure 4.22 : Photos du montage.

Les deux parties suivantes abordent les résultats expérimentaux. Dans une première partie nous abordons la lévitation d'une seule goutte. Nous y discutons les conditions de microgravité. Dans une deuxième partie, nous abordons la lévitation de plusieurs gouttes en répulsion, où nous cherchons à discuter la nature de la force de répulsion en la quantifiant.



## II-2 Lévitation d'une goutte unique : discussion des conditions de microgravité

Cette partie a pour objet l'étude de la lévitation diamagnétique d'une seule goutte d'eau. Dans le cas présent, nous faisons léviter des gouttes de tailles variables sur l'aimant cylindrique modélisé ci-dessus. Ces gouttes sont maintenues en lévitation en rajoutant régulièrement du liquide. La question associée à ce travail est de savoir si cette expérience peut trouver des applications en matière de microgravité. Si oui, pour quelles tailles de gouttes ? A l'image du travail de Valles *et al.* [23], nous présentons dans un premier temps le concept de microgravité, appliqué à des corps homogènes et à des corps inhomogènes. Nous présentons ensuite nos résultats en matière de lévitation de gouttes et nous cherchons à savoir dans quel cadre la microgravité est respectée, et si oui quelles futures expériences peuvent être envisagées.

### II-2.1 Concept de la microgravité

La microgravité cherche à retrouver sur Terre les conditions d'apesanteur. Autrement dit, il faut trouver une force qui compense *en tout point* le poids de la goutte. La force magnétique est un bon candidat. En effet, tout comme le poids, elle s'applique sur chaque atome. Beaucoup d'expériences ont déjà été effectuées à ce titre que ce soit pour des gouttes [23], pour des animaux vivants [4] ou encore pour des objets biologiques tels que des cellules [24]. Toutes ces expériences utilisent des bobines supraconductrices, qui sont difficiles d'accès, coûteuses en énergie et volumineuses. Obtenir des conditions de microgravité en utilisant de simples aimants, faciliterait et démocratiserait considérablement de telles recherches. Cependant, pour mettre au point de telles expériences, il faut être conscient des limites du modèle expérimental qui proviennent des inhomogénéités du champ de force magnétique comme de la gravité. Discutons donc ces hypothèses.

### II-2.2 L'homogénéité du champ de force : cas des milieux homogènes.

Prenons le cas d'une goutte d'eau de masse  $m$  et de susceptibilité volumique  $\chi$ , soumise à une induction magnétique  $\mathbf{B}$  et à l'accélération verticale de la pesanteur  $\mathbf{g}$ . La condition de lévitation est réalisée lorsque la *moyenne* des forces magnétiques compense *exactement* et de manière *stable* le poids de l'ensemble de l'objet.

$$\vec{f}_{tot} = \vec{F}_B + \vec{P} = \iiint_v \frac{\chi}{2\mu_0} \vec{B}(\vec{\nabla} \cdot \vec{B}) dV + m\vec{g} = \vec{0} \quad (4.10)$$

En première approximation, pour obtenir une condition de microgravité sur l'ensemble de la goutte, la force magnétique devrait en tout point de la goutte compenser son poids. Or on peut démontrer qu'en toute rigueur cette condition est irréalisable du fait qu'il est très difficile d'obtenir un champ de force magnétique  $\mathbf{B}(\vec{\nabla} \cdot \mathbf{B})$  homogène dans un grand volume [25]. Il faut donc définir des conditions de microgravité à une erreur près dans un volume donné.



Dans le cadre de cette hypothèse, suivant la loi de l'hydrostatique, on peut négliger les gradients de pression égaux au poids volumique du milieu qui est nul. On peut aussi négliger les phénomènes de convection [26].

Le cas de corps homogènes a déjà servi pour des tests sur de l'hélium superfluide pour des applications en aérospatial [25,27]. Les applications pour des corps homogènes restent toutefois restreintes par rapport à celles des corps hétérogènes.

### II-2.3 Puits magnétique homogène : cas de corps hétérogènes

La microgravité par lévitation diamagnétique trouve bien plus d'applications pour des corps hétérogènes. Ils peuvent être considérés comme hétérogènes à deux niveaux : d'une part à cause de leur densité, et d'autre part à cause de leur susceptibilité. Dans le cas d'un corps (microparticule) en suspension dans une goutte, elle-même piégée en lévitation diamagnétique, la goutte se positionne d'abord en lévitation, en second lieu seulement le corps immergé trouve sa position à l'intérieur de la goutte. Si l'écart en densité et en susceptibilité entre le corps et la goutte est trop important, la position de lévitation du corps en suspension dans la goutte se trouve en-dehors de la goutte ; le corps sédimente alors au fond de la goutte : il n'est donc pas en microgravité [23]. Si au contraire, il trouve une position d'équilibre à l'intérieur de la goutte, à supposer que le champ de force soit homogène, la condition de microgravité est respectée.

### II-2.4 Taille maximale de la goutte

Sur l'aimant cylindrique, nous avons réussi à faire léviter une goutte d'un diamètre de 1,1 mm (figure 4.23). Cette goutte s'est formée petit à petit en éjectant continuellement des gouttelettes qui venaient coalescer jusqu'à obtenir le dit diamètre.

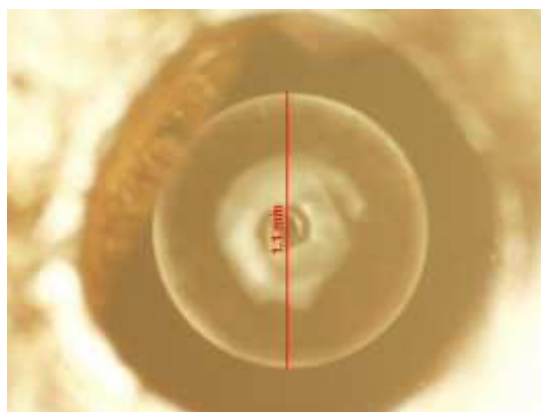


figure 4.23 : Goutte de 1,1 mm lévitant dans le puits magnétique.

Cette goutte est suffisamment grosse pour être considérée comme un réacteur destiné à la culture de cellules en microgravité. Il est donc intéressant de connaître l'homogénéité du champ de force. Pour en rendre compte, les champs de force ont été simulés pour des gouttes de 1,1 mm, 0,5 mm et de 0,2 mm de diamètre.

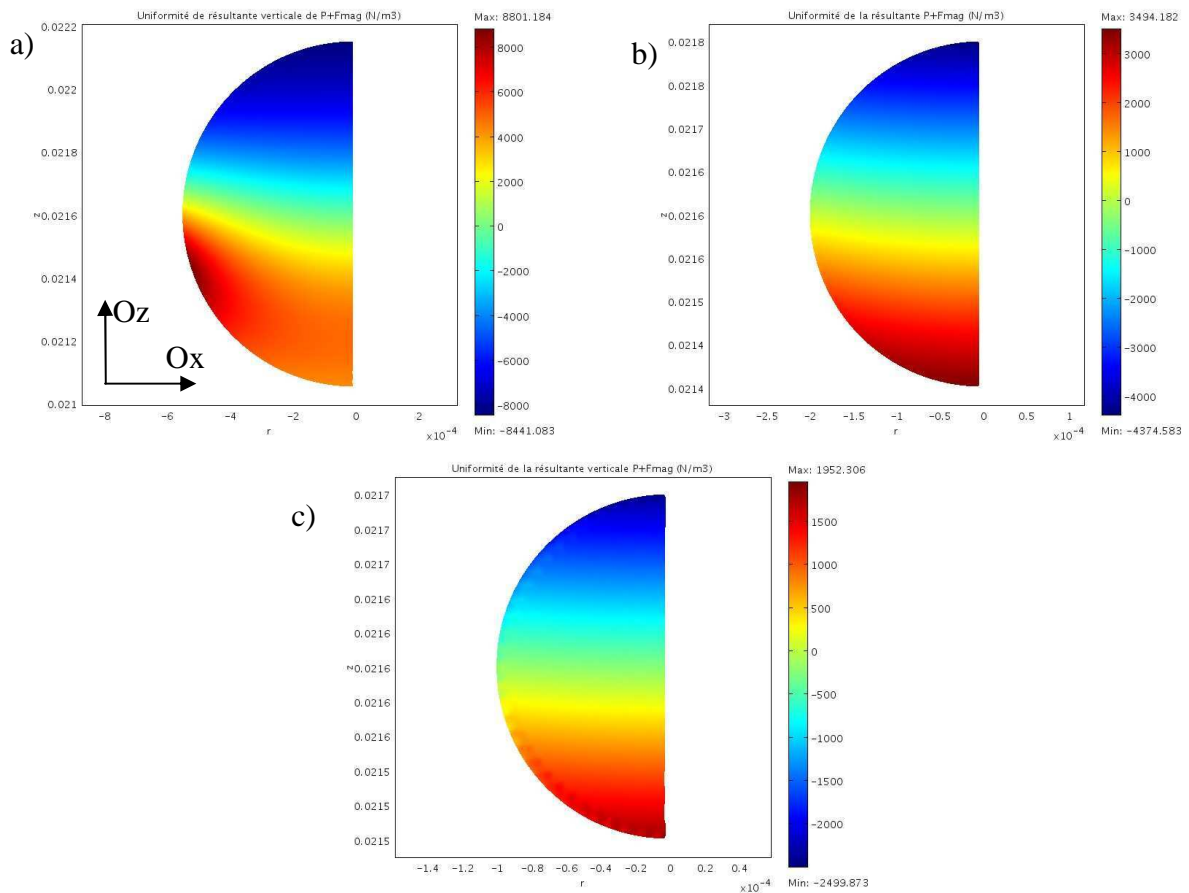


figure 4.24 : Inhomogénéité de la résultante verticale des champs de force volumique ( $\text{N}\cdot\text{m}^{-3}$ ) sur une goutte de a) 1,1 mm, b) 0,4 mm, c) 0,2 mm de diamètre.

Nous remarquons que pour le cas d'une goutte de 1,1 mm, les forces maximales volumiques varient quasiment de  $g$  à  $-g$  verticalement (erreur de 200 %) (figure 4.24.a). Ceci veut dire que les forces magnétiques sont deux fois plus intenses que la gravité sur la moitié inférieure de la goutte pour supporter la deuxième moitié supérieure de la goutte qui, elle, n'est soumise qu'à son poids. Cependant si nous diminuons la taille de la goutte à 400 et à 200  $\mu\text{m}$  de diamètre, l'écart entre les valeurs maximales diminuent sensiblement passant respectivement d'environ  $\pm \frac{1}{2} \cdot g$  (erreur de 100 %) (figure 4.24.b) à  $\pm \frac{1}{4} \cdot g$  (erreur de 50 %). On est donc encore loin de la microgravité car la taille des gouttes considérées est proche de celle du puits magnétique utilisé.

Soulignons le fait que la force magnétique a une composante radiale non nulle (figure 4.20.B). En toute rigueur, pour être en microgravité parfaite, il faudrait chercher à annuler cette composante radiale.

Des conditions plus proches de la microgravité pourraient être obtenues pour des petits objets lévitant dans ces gouttes. On pourrait penser notamment à une culture cellulaire de quelques cellules ( $d \sim 10 \mu\text{m}$ ) ou à l'étude de petites morulas (stade précoce d'un embryon) dont la taille est de l'ordre d'une centaine de micromètres. Pour des corps plus gros, les conditions d'apesanteur vont être biaisées.

## II-2.5 Evaporation de la goutte

Dans le cadre d'une potentielle application à la microgravité, il faut tenir compte de l'évaporation. En effet, ce type d'étude nécessite souvent de pouvoir visualiser le comportement de corps biologiques au cours d'une durée de plusieurs heures voire plusieurs jours. Aussi nous faut-il évaluer le temps de vie d'une goutte et les conditions qui l'influencent.

Dans notre expérience, nous avons constaté que les principales causes de rupture de la lévitation sont les courants d'air. En effet, comme nous l'avons vu au chapitre 2 dans la section IV.3, plus une goutte est petite, plus la force de Stokes sera grande devant la force de lévitation diamagnétique. Autrement dit, aux petites tailles, le moindre courant d'air peut propulser la goutte hors du puits magnétique. C'est ce qui explique que nous ne sommes pas parvenus à visualiser de très petites gouttes ( $< 5 \mu\text{m}$ ) en lévitation dans ce type d'aimant.

L'évaporation de la goutte est de surcroît un phénomène surfacique. Pour le montrer, nous avons mesuré l'évolution de la taille d'une goutte de  $400\mu\text{m}$  de diamètre au cours du temps (figure 4.25). Nous voyons effectivement que la loi varie en  $r^2$ .

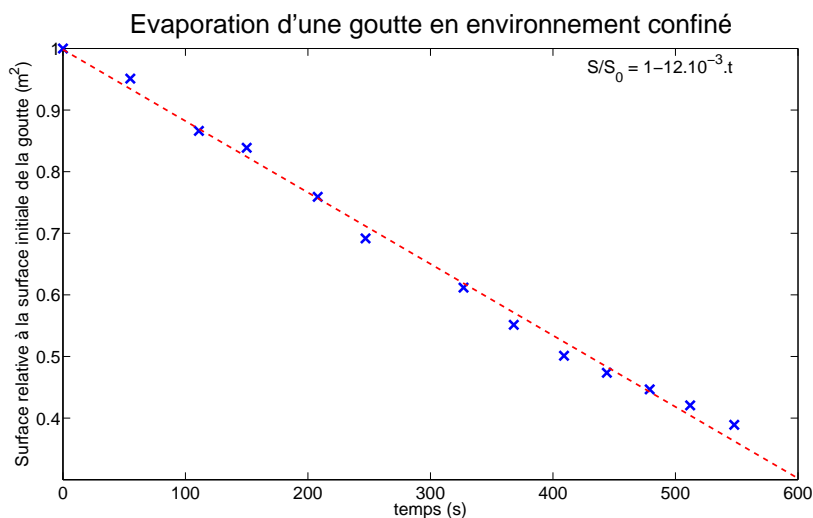


figure 4.25 : Evaporation d'une goutte d'eau de  $400\mu\text{m}$  en lévitation : évolution temporelle de la surface relative à sa surface initiale.

Ainsi en réduisant la taille de la goutte, on augmente son rapport surface sur volume, ce qui accroît la perte relative de liquide. Il est à noter que l'évaporation peut être limitée de plusieurs manières :

- ⇒ La vitesse d'évaporation dépend de l'hygrométrie au voisinage de la goutte. On peut par conséquent travailler dans un environnement saturé en vapeur d'eau pour ralentir l'évaporation. Cette technique a été mise en œuvre en plaçant un capot sur le haut de l'aimant avec de la mousse imbibée d'eau (figure 4.22.b). Mais à l'heure actuelle, cette méthode ne présente pas d'effet pertinent sur l'évolution de l'évaporation de la goutte.

- ⇒ Une solution complémentaire serait d'alimenter la goutte, en ajoutant régulièrement avec la buse piézoélectrique quelques gouttelettes de manière à garder le volume de la goutte constant.
- ⇒ Une dernière solution serait d'encapsuler la goutte dans de l'huile. Cette solution n'a pas encore été testée mais permettrait de s'affranchir complètement de l'évaporation.

### II-3 Lévitation de plusieurs gouttes en répulsion

Les gouttes éjectées avec un spray ne montrent aucune répulsion : quel que soit l'endroit où elles tombent sur l'aimant, elles viennent toutes coalescer au centre du puits magnétique.

En revanche, alors que nous éjections des gouttes d'eau déionisée avec une buse piézoélectrique MicroFab, nous avons observé plusieurs gouttes en lévitation se repoussant les unes les autres (figure 4.26). Plusieurs configurations ont été visualisées, suivant des géométries tantôt planaires (figure 4.26.a), tantôt tridimensionnelles (figure 4.26.b). En utilisant la buse piézoélectrique, certaines gouttes tombaient au centre du puits, d'autres tombaient de manière plus ou moins aléatoire sur les bords du puits magnétique. Les gouttes arrivant sur le bord du puits magnétique tendent effectivement à revenir au centre mais se trouvent repoussées les unes par les autres par une force suffisante pour empêcher la coalescence des gouttes. En revanche, celles qui tombent au même endroit et au même moment, coalescent, ce qui explique dans certains cas la présence de gouttes de différentes tailles.

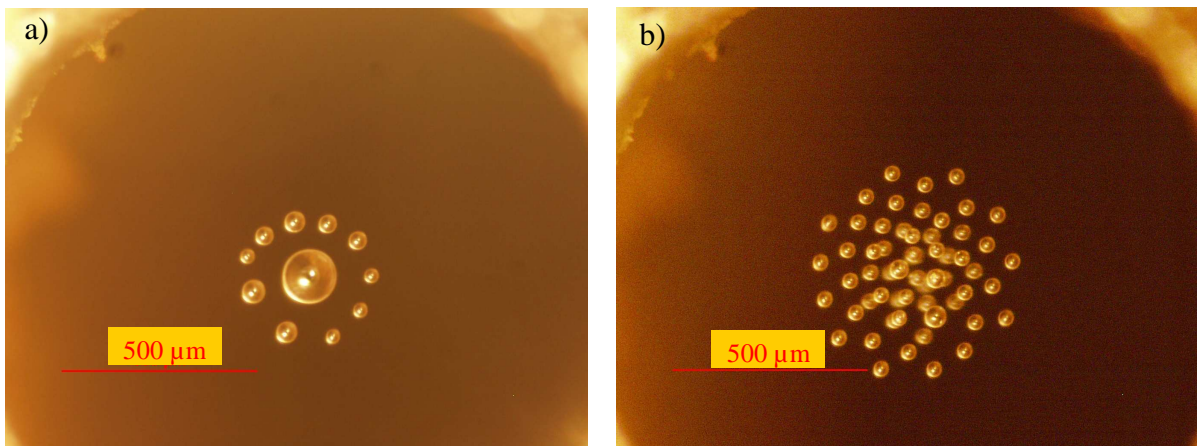


figure 4.26 : Différentes configurations de gouttes en lévitation.

Sur la figure 4.26.a, nous observons une grosse goutte de  $140\mu\text{m}$  située au centre du puits magnétique autour de laquelle lévitent des gouttes faisant entre  $40$  et  $70\mu\text{m}$  de diamètre. La grosse goutte est le produit de la coalescence de plusieurs gouttes éjectées au même endroit, tandis que les gouttes "satellites" se sont posées à des endroits différents du puits magnétique et se sont rassemblées en son milieu autour de la grosse goutte.

La taille des gouttes satellites semble être corrélée à leur éloignement du puits magnétique. Les petites gouttes satellites sont les plus excentrées tandis que les plus grosses se trouvent beaucoup plus proches de la goutte centrale. Sur la figure 4.26.b, nous remarquons un nuage

tridimensionnel de gouttes monodisperses. Contrairement à la figure 4.26.a, aucune goutte n'occupe le centre sur la figure 4.26.b. Malgré les perturbations dues à des courants d'air, ces dernières oscillent ensemble en gardant leur distance les unes par rapport aux autres. Sur la figure 4.26.a, toutes les gouttes lèvitent sur le même plan, tandis que sur la figure 4.26.b certaines gouttes situées au centre du puits se situent au-dessus d'autres gouttes. Remarquons qu'aux extrémités du nuage, les gouttes se situent sur le même plan et observent un agencement régulier.

L'agencement des gouttes est plus probant lorsque l'on observe l'évaporation des gouttes. Les gouttes restantes se réagencent suivant des motifs réguliers, comme le montre la figure 4.27.

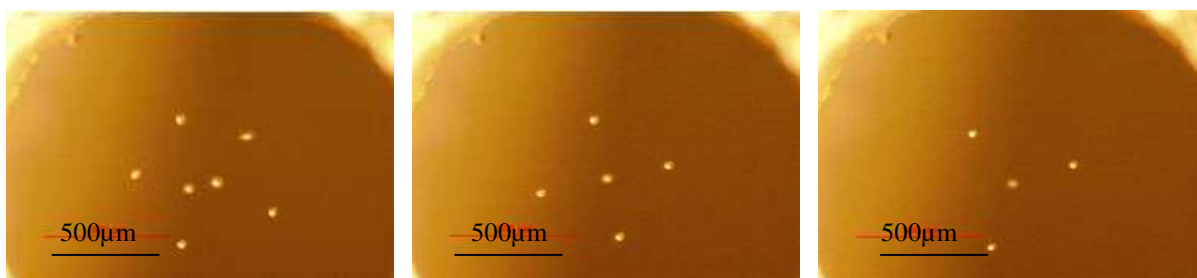
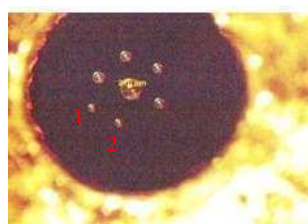


figure 4.27 : Réagencement de gouttes suivant des motifs réguliers après l'évaporation complète de certaines gouttes.

### II-3.1 Mouvement et évaporation des gouttes

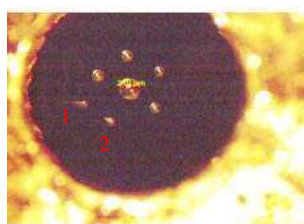
Les gouttes les plus petites s'évaporent le plus rapidement. Lors de leur évaporation, elles s'éloignent du centre du puits magnétique (figure 4.28), confortant ainsi l'observation faite dans la partie précédente. Etant toutes en équilibre les unes avec les autres, le mouvement de l'une entraîne un réagencement des autres, ce qui donne ainsi l'idée d'une révolution autour de la goutte centrale. A une distance critique du centre du puits magnétique, la goutte est subitement éjectée contre la paroi (figure 4.28).

$t = 0 \text{ s}$



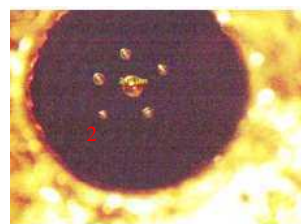
La goutte 1 est en rotation autour du centre.

$t = 0,62 \text{ s}$



Elle s'éloigne du centre pour disparaître. En s'éloignant, la position des autres gouttes change.

$t = 0,88 \text{ s}$



Réagencement des autres gouttes après le départ de la goutte 1.

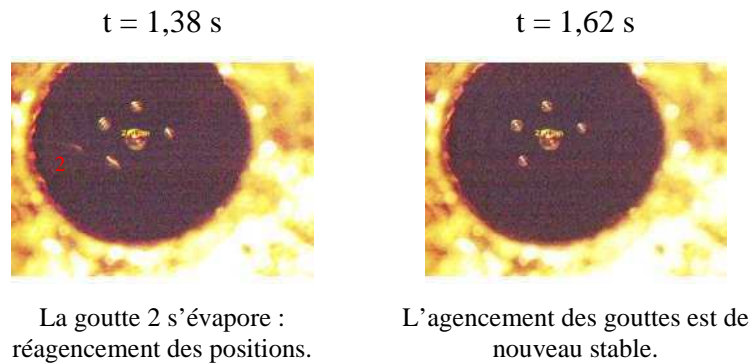


figure 4.28 : Evaporation et réagencement des gouttes dans un plan asymétrique.

Nous observons par ailleurs que toutes les petites gouttes s'échappent du même côté. Ceci peut s'expliquer par un défaut magnétique ou par un problème d'horizontalité de l'aimant. Le réglage de l'horizontalité reste toutefois une opération délicate étant donné la précision requise. L'horizontalité a été réglée avec un niveau placé sur l'aimant, lui-même placé sur deux goniomètres orientés perpendiculairement l'un par rapport à l'autre.

### II-3.2 Discussion du phénomène

Nous tentons d'apporter une explication physique aux phénomènes observés. Nous chercherons dans un premier temps à décrire le puits magnétique et donc la force de rappel magnétique. Nous étalonnerons notamment cette dernière en inclinant l'aimant. Fort de l'estimation de la force de rappel magnétique, nous pourrions tenter de donner notre hypothèse sur la nature de la force de répulsion.

#### II-3.2.1 Etalonnage du puits magnétique : un capteur de force

Pour être capable de déterminer la nature de la force de répulsion, il faut avant tout pouvoir la quantifier. Pour ce faire, nous avons étalonné le puits magnétique en l'inclinant et en mesurant le déplacement d'une goutte unique.

##### II.3.2.1.a Description du protocole d'étalonnage

L'aimant est incliné au moyen d'un goniomètre. En inclinant progressivement l'aimant, la goutte est petit à petit excentrée. Elle disparaît au-delà d'un angle critique  $\alpha_{lim}$ , à une distance limite du centre  $r_{lim}$ . Cet angle et cette distance limites caractérisent tout deux l'extrémité de notre puits magnétique. En effet, lorsque nous inclinons l'aimant, nous imposons une force égale à la composante du poids dans le plan de lévitation, dite composante radiale  $P_r$  :

$$P_r(\alpha) = mg \sin \alpha \sim mg\alpha \quad (4.11)$$

où  $m$ ,  $g$  et  $\alpha$  représentent respectivement la masse de la goutte, la constante de gravitation et l'angle d'inclinaison de l'aimant par rapport à l'axe vertical. Nous expliquons le principe d'une telle mesure à l'aide de la figure 4.29. Sur cette figure est représentée en bleu la force de rappel diamagnétique exercée sur la goutte en fonction de la distance. En vert, rouge, cyan et violet est représentée la composante radiale du poids de la goutte pour différentes inclinaisons.



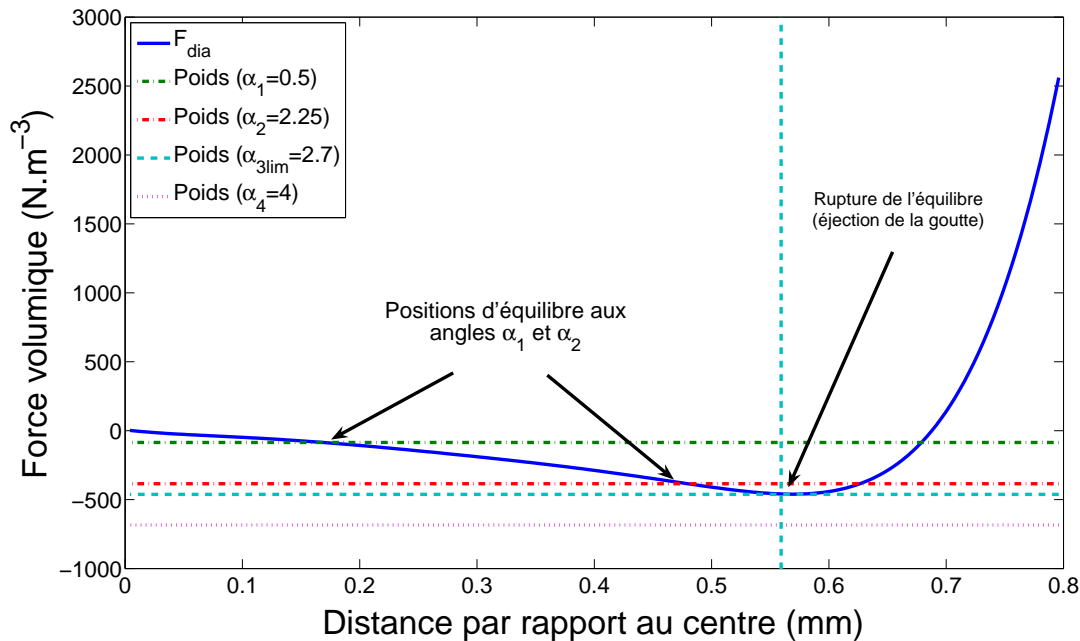


figure 4.29 : Position du point d'équilibre de la goutte suivant l'inclinaison de l'aimant. Les angles sont indiqués en degrés.

L'équilibre est atteint lorsque la composante radiale du poids compense parfaitement la force de rappel diamagnétique :

$$P_r(\alpha) = mg\alpha = F_{dia} \quad (4.12)$$

Sur la figure 4.29, l'équilibre correspond à l'intersection de la courbe représentative de la force de rappel diamagnétique  $F_{dia}$  et de la droite horizontale représentant la composante radiale du poids  $P_r(\alpha)$  de la goutte. Plus l'aimant est incliné, plus la composante  $P_r$  augmente, déplaçant ainsi l'équilibre de la goutte à une distance  $r$  mesurée.

A l'équilibre, le déplacement de la goutte est mesuré grâce à l'angle indiqué par le goniomètre.  $P_r(\alpha)$  est déduit de cet angle par le biais de l'équation (4.11), on obtient alors  $F_{dia}$  (Eq.(4.12)). Ceci nous permet d'associer au déplacement de la goutte la composante la force de rappel diamagnétique.

Deux remarques peuvent être faites sur cette méthode :

- ⇒ Cette méthode ne permet de retrouver que la partie stable de la courbe de rappel. Au-delà d'une certaine force obtenue pour une inclinaison d'angle  $\alpha_{lim}$ , le poids devenant supérieur à la force maximale de rappel diamagnétique, la goutte est éjectée hors du puits magnétique.
- ⇒ Lors de notre étalonnage, nous n'avons pas eu à nous préoccuper de l'évaporation car la condition d'équilibre est indépendante du volume. En effet, les gouttes ayant une taille près de dix fois inférieure à celle du puits magnétique, nous pouvons nous placer dans le cadre d'une approximation ponctuelle. La relation (4.12) nous permet d'écrire :

$$\rho V g \sin(\alpha) = \frac{\chi}{2\mu_0} V (\vec{B} \cdot \vec{\nabla}) \vec{B} \quad (4.13)$$

Les deux forces étant toutes deux proportionnelles au volume, l'égalité précédente se réduit à l'expression suivante :

$$\rho g \sin(\alpha) = \frac{\chi}{2\mu_0} (\vec{B} \cdot \vec{\nabla}) \vec{B} \quad (4.14)$$

En première approximation, l'équilibre ne dépend pas du volume de la goutte. Pour de petites gouttes devant l'aimant, quelle que soit leur taille, le déplacement mesuré sera le même. On a donc un capteur de force volumique. La force pourra être retrouvée en mesurant la taille de la goutte.

### II-3.2.2 Résultats

Grâce à la méthode expérimentale expliquée ci-dessus, nous étalonnons notre capteur de force en l'inclinant. Nous pouvons tracer sa courbe d'étalonnage qui représente le déplacement de la goutte mesuré en fonction de la force de rappel volumique (la mesurande).

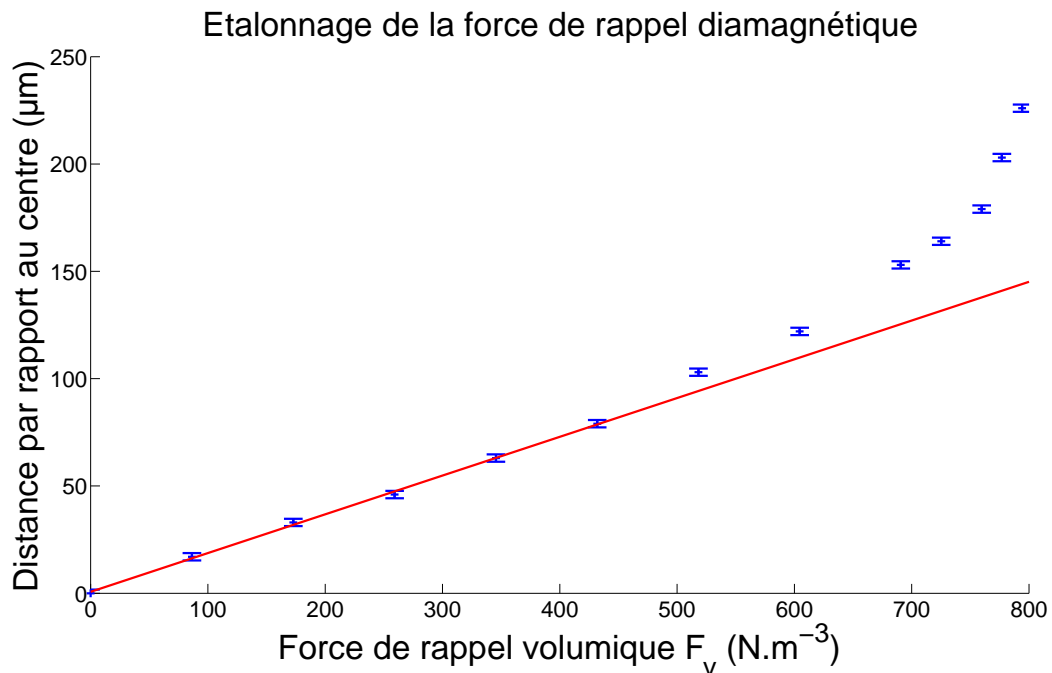


figure 4.30 : Etalonnage de la force volumique de rappel diamagnétique.

La courbe affichée en figure 4.30 a été obtenue en faisant varier l'angle de 0 à 4,6°. Pour un angle de 4,7°, la goutte est sortie du puits magnétique. La courbe montre que le capteur de force **est linéaire** sur une distance de **100  $\mu m$**  correspondant à une force volumique de **450  $N \cdot m^{-3}$** . Nous avons ainsi un capteur à force volumique qui possède les caractéristiques suivantes :



Caractéristique	Grandeur	Commentaires
Etendue de mesure	$450 \text{ N.m}^{-3}$	L'étendue de mesure est directement liée au réglage du puits magnétique avec l'entrefer.
Sensibilité	$0,18 \mu\text{m} \cdot (\text{N.m}^{-3})^{-1}$	La sensibilité dépend de la raideur volumique de la force de rappel.
Erreur de précision	6 %	L'imprécision est liée à la résolution de la caméra et au grossissement des images.
Offset	$3 \mu\text{m}$	L'offset par rapport au centre provient d'un défaut d'horizontalité

tableau 4.1 : Caractéristiques du capteur de forces volumiques basé sur la lévitation diamagnétique

La sensibilité du capteur s'exprime en  $\mu\text{m}/(\text{N.m}^{-3})$ . Ceci veut dire que le capteur mesure des forces d'autant plus faibles que l'objet en lévitation est petit. Cependant, diminuer la taille des particules se fait au détriment de 2 paramètres :

- ⇒ la résolution : la mesure étant réalisée optiquement, plus l'objet est petit, plus il est difficile de le distinguer et de mesurer sa position correctement. L'emploi d'un objectif plus fort sur la caméra impose une réduction du champ de vision et donc une visualisation incomplète de l'aimant.
- ⇒ la robustesse du capteur : plus la particule est petite, plus elle est soumise aux courants d'air, ce qui dans le meilleur des cas rend la mesure imprécise et dans le pire des cas peut rompre la lévitation.

### II-3.2.3 Force de rappel diamagnétique appliquée sur une goutte

Maintenant que le capteur de force est étalonné, nous pouvons estimer la force de rappel diamagnétique appliquée sur une goutte située à une distance  $r$  du centre du puits magnétique. La figure 4.31.a montre deux gouttes (1 et 2) en répulsion de diamètres respectifs  $d_1 = 34 \pm 1 \mu\text{m}$  et  $d_2 = 84 \pm 1 \mu\text{m}$  séparées par une distance  $r = 238 \pm 1 \mu\text{m}$ . Ces distances ont été étalonnées à l'aide d'une lamelle micrométrique fournie par la société *Olympus*.

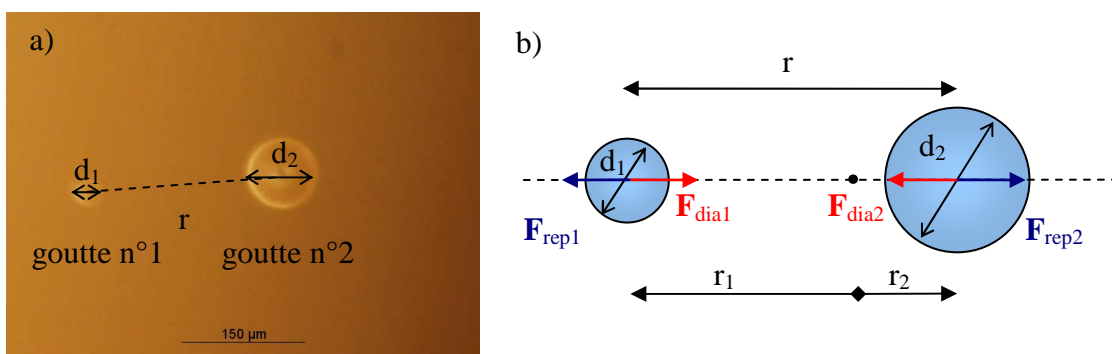


figure 4.31 : a) Répulsion de deux gouttes en lévitation, b) Bilan des forces appliquées sur les deux gouttes.

Les deux gouttes étant en équilibre, deux forces s'appliquent sur chacune d'entre elles : la force de rappel diamagnétique  $F_{dia}$  et la force de répulsion  $F_{rep}$  (figure 4.31.b). En première approximation, la goutte n°2, dont le volume est 15 fois supérieur à celui de la goutte n°1, peut être considérée comme étant au centre du puits magnétique. Cette hypothèse est discutée en annexe, à la fin du chapitre. La goutte n°1 se situe donc à une distance approximative de

238  $\mu\text{m}$  du centre du puits, en dehors de la zone de linéarité du capteur. Toutefois, en interpolant la courbe d'étalonnage représentée en figure 4.30, la force de rappel diamagnétique exercée sur la goutte n°1 peut être estimée à  $\mathbf{F}_{\text{dia}} = 16 \pm 2 \text{ pN}$ . La principale incertitude réside dans la mesure des différentes distances. Une autre source provient de l'interpolation du fait de la non-linéarité du capteur avec la distance où se trouve la goutte. Cette erreur est toutefois moindre, compte tenu de la courbure de la pente qui converge vers une force limite.

### II-3.3 Nature de la répulsion

La force d'interaction entre deux gouttes ayant été estimée, nous discutons maintenant de la nature de la répulsion.

#### II-3.3.1 Hypothèse 1 : force de répulsion dipolaire diamagnétique

Lorsque deux particules en lévitation voient le même champ magnétique (ici, le champ est vertical et orienté vers le haut au niveau du puits magnétique) leur aimantation sont identiques. Tels deux aimants orientés dans le même sens, ces particules se repoussent. Ce type d'interaction a déjà été étudié par Tomohiro *et al.* [28], pour des billes d'or millimétriques sous des champs élevés créés par des bobines supraconductrices (figure 4.28).

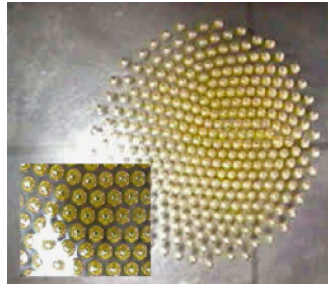


figure 4. 32 : Billes d'or millimétriques en répulsion dipolaire diamagnétique [28].

Un modèle des forces de répulsion dipolaire entre 2 particules diamagnétiques subissant un champ magnétique exciteur, est proposé par Ando *et al.* [29] :

$$F = 3\mu_m \frac{m_1 m_2}{4\pi r^4} \quad (4.15)$$

avec  $\mu_m$  la perméabilité du milieu extérieur,  $m_i$  le moment dipolaire induit de la particule  $i$ , et  $r$  la distance entre les deux particules. Comme il le sera précisé pour la diélectrophorèse au chapitre 6 à la section I.3, le moment dipolaire de la particule  $i$  est proportionnel au produit du facteur de Clausius Mossotti et du champ exciteur  $H$  [29,30] :

$$m_i = \frac{\pi d_i^3}{2} \frac{\mu_p - \mu_m}{\mu_p + 2\mu_m} H \quad (4.16)$$

$d_i$  représente le diamètre de la particule  $i$ ,  $\mu_p$  représente la permittivité de la particule et  $\mu_m$  celle du milieu. En considérant le cas de deux gouttes d'eau de susceptibilité volumique  $\chi$  en

lévitation dans l'air ( $\mu_m = \mu_0$ ), nous obtenons l'expression de la force suivante à partir des expressions (4.16) et (4.15):

$$F = \frac{3\mu_0}{4\pi r^4} \frac{\pi^2 d_1^3 d_2^3}{4} \left( \frac{\chi}{3} H \right)^2 \quad (4.17)$$

Estimons cette force pour le cas de la figure 4.31. D'après nos simulations numériques, le champ au centre du puits magnétique est approximativement de 1 T. La force d'interaction dipolaire, calculée avec l'expression (4.17), à partir des données présentées en section II-3.2.3, est approximativement de  $3 \cdot 10^{-5}$  pN. Cette force est près de  $10^6$  fois inférieure à la force de rappel diamagnétique.

En effet, comme l'a laissé entendre Tomohiro *et al.* [28], cette force variant en  $r^{-4}$  ne peut expliquer qu'une répulsion à courte distance. Elle est de surcroît proportionnelle au produit des volumes des particules (terme  $d_1^3 d_2^3$  dans l'équation (4.17)), ce qui explique que les auteurs aient choisi des billes grandes ( $\sim 1$  mm de diamètre). Dans notre cas cette force est négligeable

### II-3.3.2 Hypothèse 2 : force de répulsion par coussin d'air

Beaugnon *et al.* ont mis en lévitation plusieurs gouttes d'éthanol et d'eau dans une bobine supraconductrice [2]. Ils ont observé des rebonds entre les différentes gouttes qui lévitaient. Eric Beaugnon explique dans son article qu'un tel phénomène a déjà été observé par plusieurs équipes qui ont attribué ce rebond à un coussin d'air dû à des forces thermocapillaires créées par un gradient de température au sein de la bobine.

N'ayant pas de variation de température au sein de leur bobine, ils ont trouvé une autre explication dans les travaux de Weilert *et al.* [27] qui ont observé le même effet avec de l'hélium liquide. Ces derniers ont attribué l'effet répulsif à l'évaporation des gouttes qui crée un flux d'air entre les deux gouttes. Pour confirmer cette explication, Beaugnon *et al.* ont fait léviter des gouttes d'eau à la place de l'éthanol. Dès lors, ils ont observé une diminution du phénomène, en correspondance avec la température d'ébullition de l'eau plus élevée que celle de l'éthanol.

Cependant, dans notre cas, les gouttes sont bien plus petites et la distance de répulsion entre elles bien plus grande, toute proportion gardée. Par ailleurs, la distance entre les gouttes augmente avec la diminution de leur taille. Or, la quantité de vapeur d'eau, certes plus visible pour des petites gouttes, n'en demeure pas moins plus faible, étant proportionnelle à la surface. Il nous faut donc trouver une autre explication.

### II-3.3.3 Hypothèse 3 : force de répulsion électrostatique

Christian Pigot dans sa thèse avait attribué la répulsion de microparticules de bismuth en lévitation diamagnétique à une répulsion coulombienne [31]. En effet, des particules chargées et de même signe se repoussent par interaction coulombienne. Dans le cadre d'une approximation ponctuelle, cette interaction s'exprime sous la forme suivante :

$$F = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_1 q_2}{r^2} \quad (4.18)$$

où  $q_1$  et  $q_2$  représentent les charges respectives des deux gouttes,  $r$  la distance qui les sépare, et  $\epsilon_0 = 8,854 \times 10^{-12} \text{ m}^3 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{s}^4 \cdot \text{A}^2$  la permittivité du vide. Si on prend le cas de la figure 4.31, l'hypothèse d'assimiler les gouttes à des points peut être discutée, compte tenu de la taille des gouttes par rapport à la distance qui les sépare. Cependant, par souci de simplification, nous nous contentons dans un premier temps de ce modèle qui sera validé par la suite.

Si l'hypothèse de la répulsion coulombienne nous semble la plus probable, c'est parce qu'elle est la seule à expliquer l'éloignement de la goutte au fur et à mesure de son évaporation, comme décrit dans la section II-1.2.3. En effet, Roth *et al.* [32] affirment que la charge de la goutte reste constante lors de son évaporation. Ainsi, tandis que la force de rappel diamagnétique diminue au fur et à mesure de l'évaporation de la goutte, la force électrostatique reste constante. Elle peut donc expliquer l'éloignement de la goutte à de telles distances.

### II-3.4 Estimation de la charge électrique

Dans cette partie, nous estimerons la densité de charge présente dans la goutte au moyen d'une approximation ponctuelle. Cette approximation sera ensuite validée par un calcul de force numérique. Avant de procéder au calcul, une hypothèse simplificatrice consistant à dire que la charge initiale est constante est discutée.

#### II-3.4.1 Estimation de la charge initiale

Supposer la présence de charges au sein de la goutte invite à faire une deuxième hypothèse simplificatrice qui consiste à dire que chaque goutte a une même densité de charge initiale. Le mécanisme de génération de goutte via la buse piézoélectrique, étant très reproductible, cette hypothèse ne semble pas aberrante. Aussi peut-on s'attendre à ce que le nombre de charges dans une goutte soit proportionnel à la taille initiale de la goutte, elle-même fonction du nombre de gouttes ayant coalescé au moment de leur arrivée dans le puits magnétique.

Avant que l'évaporation ne soit significative, nous pouvons simplifier la force coulombienne en l'exprimant à partir d'une inconnue, la densité de charge  $\rho$  commune aux deux gouttes, et de leur volume respectif  $V_1$  et  $V_2$  :

$$F_{el} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{\rho^2 V_1 V_2}{r^2} \quad (4.19)$$

La goutte n°1 de la figure 4.31 soumise à sa force de rappel  $F_{dia}$  et à la force de répulsion coulombienne  $F_{el}$ , est en équilibre à une distance  $r$  du centre du puits. Nous pouvons écrire que :

$$F_{el}(r) = F_{dia}(r) \quad (4.20)$$

De ce fait, la charge de la goutte n°1 peut être estimée :

$$\rho = \sqrt{\frac{4\pi\epsilon_0 r^2 F_{dia}}{V_1 V_2}} \quad (4.21)$$

$F_{dia}$  étant estimée à  $16 \pm 2$  pN, cela représente une densité volumique de charges égale à  $\rho = 0,126 \pm 0,01$  C/m<sup>3</sup>, ce qui correspond à une charge totale de  $Q = (2,6 \pm 0,4) 10^{-15}$  C, soit environ  $(16 \pm 2) 10^3$  électrons dans la goutte n°1.

La charge de la goutte est plausible, elle est de trois ordres de grandeur en-dessous de sa charge de Rayleigh ( $1.5 10^{-12}$  C pour une goutte de 34  $\mu$ m). La charge de Rayleigh représente la charge limite que peut supporter une goutte [33,32]. Au-delà de cette limite, la pression électrostatique devient trop forte devant la tension de surface, ce qui provoque l'éclatement de la goutte. Elle s'exprime de la manière suivante :

$$Q_R = 8\pi\sqrt{\gamma\epsilon_0}R^3 \quad (4.22)$$

### II-3.4.2 Confirmation par le modèle numérique

L'emploi du modèle ponctuel a été validé par un modèle numérique. Le principe est de retrouver la force de répulsion à partir de la charge estimée en utilisant le modèle ponctuel. Pour ce faire, nous avons calculé les forces entre deux gouttes dans un repère axisymétrique au moyen de l'équation de l'électrostatique démontrée au chapitre 6 :

$$\nabla(-\epsilon\nabla V) = \rho \quad (4.23)$$

où  $\epsilon$  est la permittivité du milieu, et  $V$  le potentiel électrostatique et  $\rho$  la densité de charge de la goutte.

Les deux gouttes sont représentées par deux demi-sphères situées à 238  $\mu$ m l'une de l'autre sur un axe de symétrie. La densité de charge de chacune des gouttes est égale à  $\rho = 0,12$  C/m<sup>3</sup>. La force appliquée sur la petite goutte a été calculée en intégrant le tenseur des contraintes électrostatiques (*i.e.* Tenseur de Maxwell qui sera étudié plus en profondeur au chapitre 6 Section I-3.2) sur une surface sphérique extérieure à la goutte. L'expression du tenseur de Maxwell est donnée par :

$$\overline{\overline{T}}_{Max} = \epsilon \left( \vec{E} \cdot \vec{E} - \frac{1}{2} (\vec{E} \cdot \vec{E}) \overline{\overline{I}} \right) \quad (4.24)$$

où  $\overline{\overline{I}}$  représente la matrice identité et  $\epsilon$  la permittivité du milieu. La force appliquée sur la petite goutte est de  $F_{elec} = 16,4$  pN. Cette valeur montre que la charge obtenue par le modèle ponctuel est exacte. L'hypothèse de deux gouttes ponctuelles est donc valide.

## **II-4 Conclusion partielle**

La force entre les gouttes a été mesurée après l'étalonnage de la force de raideur. Dans le cas d'une répulsion entre deux gouttes, nous avons pu mesurer une force de 16 pN. Avec cette force, nous sommes remontés à la charge de la goutte à partir d'un modèle ponctuel qui a été confirmé par une modélisation numérique. Toutefois, la mesure de ces forces s'est faite dans le domaine de non-linéarité du capteur. Il nous faudrait donc poursuivre cette étude en cherchant à mesurer des forces entre des gouttes de moindre charge, ce qui nécessiterait déjà de comprendre le mécanisme de charge de la goutte avec la buse piézoélectrique, que nous n'avons pas eu le temps d'explorer pour l'instant. Nous pouvons toutefois préciser que les expériences ont été répétées pour des liquides de conductivité plus élevée (glycol éthylène, PBS). Pour ces deux liquides, les gouttes coalescent, ce qui laisserait penser que la charge des gouttes varie inversement avec la conductivité ce qui est à confirmer.

## **Conclusion et perspectives**

Ce chapitre a été consacré à la lévitation de gouttes sur des aimants. Nous avons abordé dans une première partie la problématique de la génération reproductible de gouttes de diamètre et de vitesse compatibles avec la lévitation diamagnétique. Cette étape est cruciale pour une future intégration. Nous avons donc choisi d'utiliser des buses piézoélectriques dont nous avons optimisé les paramètres pour trouver un volume et une vitesse les plus faibles possibles tout en étant reproductibles.

Toutefois, au cours de ces expériences, nous avons été confrontés à plusieurs difficultés liées à la présence de poussières bouchant l'orifice de la buse et aux conditions de température, d'humidité et de pression variant d'un jour à l'autre. Cette variabilité des paramètres extérieurs a rendu l'éjection de gouttes de 30  $\mu\text{m}$  difficilement maîtrisable. A l'heure actuelle, de nouveaux fluides plus visqueux et de tension de surface moindre sont à l'essai pour faciliter l'expérience.

Nous avons montré qu'il était possible d'obtenir des gouttes de taille millimétrique sur cet aimant, ce qui n'a jamais été obtenu auparavant. Une potentielle application à la microgravité a été discutée : l'objectif était d'estimer si, avec des aimants millimétriques, nous pouvions reproduire les conditions d'apesanteur. Nous avons montré que pour des gouttes de la taille du puits magnétique, le champ était très inhomogène, biaisant les expériences de microgravité. En revanche, des gouttes significativement plus petites que le puits pourraient constituer des réacteurs valides pour ce type d'expérience.

Nous avons dans un deuxième temps étudié l'interaction de plusieurs gouttes sur un aimant cylindrique. Nous avons observé des configurations originales de répulsion entre des gouttes en lévitation diamagnétique, dépendant directement de la polydispersité des gouttes.

- ⇒ Il s'est avéré que, lorsqu'une goutte était plus grosse que les autres, elle se plaçait au centre, les autres jouant le rôle de satellites autour de la goutte centrale.
- ⇒ Dans le cas de gouttes monodisperses, des réseaux réguliers ont été obtenus qui s'agencent continuellement en fonction de l'évaporation des gouttes.

A partir de ces observations, nous sommes arrivés à la conclusion que les forces devaient être d'origine électrostatique. Nous avons alors utilisé l'aimant comme un capteur de force pour mesurer les forces d'interaction et retrouver la charge des gouttes. Nous avons mesuré des forces répulsives de l'ordre de **16 pN**, ce qui s'avère correspondre à une charge volumique de **0,12 C/m<sup>3</sup>**.

A l'heure actuelle, plusieurs causes pourraient expliquer la charge de la goutte (effet triboélectrique, polarisation du liquide [8],...), mais nous n'avons pas eu le temps de les aborder en profondeur. Nous avons pour projet d'étudier le comportement des gouttes en fonction de leur conductivité. Les expériences en cours montrent qu'il y a coalescence des gouttes pour des liquides de conductivité supérieure à celle de l'eau.

Enfin, en augmentant la charge de la goutte, nous devrions être capable de visualiser l'explosion des gouttes due à l'instabilité de Rayleigh, à l'image des travaux de Duft *et al.* qui ont observé l'instabilité de Rayleigh de gouttes de polyéthylène glycol en lévitation électrodynamique [34]. En plus de ces applications potentielles dans le domaine des microsystèmes, la lévitation diamagnétique pourrait certainement être utilisée judicieusement dans le cadre d'études plus fondamentales, que ce soit en biologie pour l'étude de la microgravité, ou encore en physique fondamentale [35].

## Annexe : Position des gouttes dans le puits magnétique

Le but de cette annexe est de retrouver la position de deux gouttes de taille différente simultanément en répulsion électrostatique et en lévitation diamagnétique dans le puits de l'aimant cylindrique.

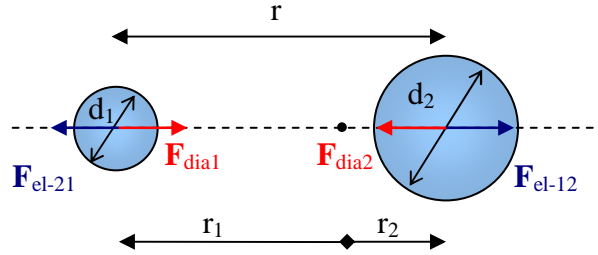


figure A.1 : Bilan des forces exercées sur 2 gouttes en répulsion.

La figure A.1 illustre deux gouttes en lévitation diamagnétique dans un puits et en répulsion électrostatique entre elles. Les gouttes sont situées à leur position d'équilibre. Par conséquent, sur chacune d'elles, la force de rappel diamagnétique  $F_{dia}$  compense la force de répulsion électrostatique  $F_{el}$ . Nous avons donc pour chacune des gouttes l'égalité suivante :

$$\begin{cases} \vec{F}_{el-21}(r) + \vec{F}_{dia1}(r_1) = \vec{0} \\ \vec{F}_{el-12}(r) + \vec{F}_{dia2}(r_2) = \vec{0} \\ r_1 + r_2 = r \end{cases} \quad (\text{A.1})$$

Si nous considérons l'équation de la force électrostatique en approximation dipolaire, les forces électrostatiques appliquées sur les 2 gouttes sont égales :

$$\vec{F}_{el-21}(r) = -\vec{F}_{el-12}(r) \quad (\text{A.2})$$

Ce qui entraîne nécessairement l'égalité des forces de rappel diamagnétique :

$$\begin{cases} \vec{F}_{dia2}(r_2) = -\vec{F}_{dia1}(r_1) \\ r_1 + r_2 = r \end{cases} \quad (\text{A.3})$$

La goutte n°2 est 2,5 fois plus grosse que la goutte n°1, ce qui correspond à un rapport de 15 entre les volumes des 2 gouttes. Si nous traçons le profil des forces diamagnétiques par rapport au centre du puits (figure A.2), les seuls rayons répondant à la condition (A.3) sont  $r_1=222 \mu\text{m}$ , et  $r_2=16 \mu\text{m}$ . Aussi pouvons-nous considérer en première approximation que  $r_1 \gg r_2$ , ce qui entraîne l'approximation suivante :

$$\begin{cases} r_2 \approx 0 \\ r_1 \approx r \end{cases} \quad (\text{A.4})$$



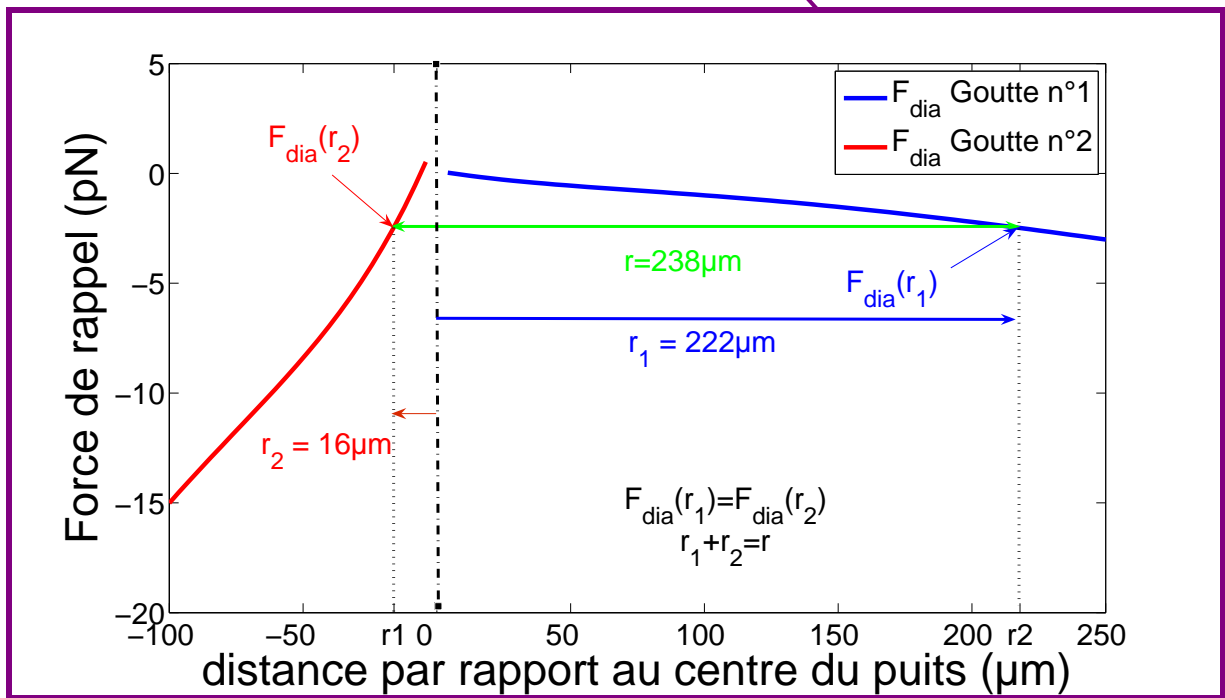
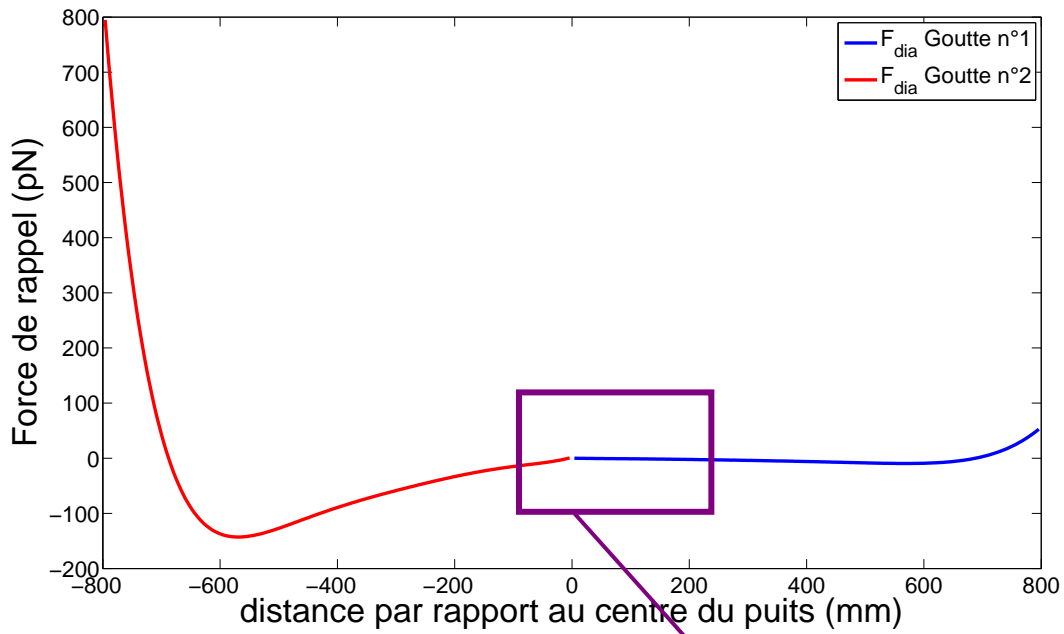


figure A.2 : Positions des 2 gouttes pour  $F_{\text{dia}}(r_1) = F_{\text{dia}}(r_2)$  et  $r_1 + r_2 = r$ .

## Bibliographie

- [1] E. Beaugnon et R. Toumier, "Levitation of water and organic substances in high static magnetic fields," *Journal de Physique III*, vol. 1, 1991, pp. 1423-1428.
- [2] E. Beaugnon, D. Fabregue, D. Billy, J. Nappa, et R. Tournier, "Dynamics of magnetically levitated droplets," *Physica B*, vol. 294-295, Mar. 2001, pp. 715-720.
- [3] Y. Ikezoe, N. Hirota, J. Nakagawa, et K. Kitazawa, "Making water levitate," *Nature*, vol. 393, 1998, pp. 749-750.
- [4] M.V. Berry et A.K. Geim, "Of flying frogs and levitrons," *European Journal of Physics*, vol. 18, 1997, pp. 307-313.
- [5] I.F. Lyuksyutov, D.G. Naugle, et K.D.D. Rathnayaka, "On-chip manipulation of levitated femtodroplets," *Applied Physics Letters*, vol. 85, 2004, pp. 1817-1819.
- [6] H. Chetouani, C. Jeandey, V. Haguët, H. Rostaing, C. Dieppedale, et G. Reyne, "Diamagnetic levitation with permanent magnets for contactless guiding and trapping of microdroplets and particles in air and liquids," *IEEE Transactions on Magnetics*, vol. 42, 2006, pp. 3557-3559.
- [7] H. Chetouani, "Microsystèmes et micromanipulation à lévitation diamagnétique : Conception, réalisation et application à la microfluidique digitale et à la biologie," Thèse, INPG, 2007.
- [8] E.R. Lee, *Microdrop Generation*, Boca Raton (Florida): CRC Press, 2003.
- [9] V. Fakhfoury, "Inkjet printing and high aspect ratio structuring for polymer-based micro and nano Systems," Thèse, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, 2008.
- [10] P. Chen, W. Chen, et S. Chang, "Bubble growth and ink ejection process of a thermal ink jet printhead," *International Journal of Mechanical Sciences*, vol. 39, 1997, pp. 683-695.
- [11] D.L. Chen, L. Li, S. Reyes, D.N. Adamson, et R.F. Ismagilov, "Using three-phase flow of immiscible liquids to prevent coalescence of droplets in microfluidic channels: criteria to identify the third liquid and validation with protein crystallization," *Langmuir*, vol. 23, 2007, pp. 2255-2260.
- [12] J. Raisin, J.L. Reboud, et P. Atten, "An experimental and numerical study on electrically neutral drop on demand ejection," *2009 International Symposium on Electrohydrodynamics*, Sarawak (Malaisie): 2009.
- [13] J. Brünahl et A. Grishin, "Piezoelectric shear mode drop-on-demand inkjet actuator," *Sensors and Actuators A: Physical*, vol. 101, 2002, pp. 371-382.
- [14] C. Rensch, *Creation of Small Microdrops*, Plano (Texas): MicroFab Technologies, technical note, 2006.
- [15] *Drive Waveform Effects on Ink-Jet Device Performance*, Plano (Texas): MicroFab Technologies, technical note, 1999.
- [16] *Micro-dispensing using single jet devices*, Plano (Texas): MicroFab Technologies, technical note, 2007.
- [17] A. Yang, J. Yang, et M. Hong, "Droplet ejection study of a Picojet printhead," *Journal of Micromechanics and Microengineering*, vol. 16, 2006, pp. 180-188.

- [18] *Satellites occurrence and approaches to eliminate them*, Plano (Texas): MicroFab Technologies, technical note, 2007.
- [19] H. Dong, W.W. Carr, et J.F. Morris, "An experimental study of drop-on-demand drop formation," *Physics of Fluids*, vol. 18, 2006, pp. 072102-16.
- [20] A. Walter, C. Marcoux, B. Desloges, R. Grechishkin, D. Givord, et N. Dempsey, "Micro-patterning of NdFeB and SmCo magnet films for integration into micro-electro-mechanical-systems," *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol. 321, 2009, pp. 590-594.
- [21] R. Graceffa, M. Burghammer, R.J. Davies, C. Ponchut, et C. Riekkel, "Studying macromolecular solutions without wall effects by stroboscopic small-angle x-ray scattering," *Applied Physics Letters*, vol. 94, Fév. 2009, pp. 062902-3.
- [22] O.W. Jayaratne et B.J. Mason, "The coalescence and bouncing of water drops at an air/water interface," *Proceedings of the Royal Society of London. Series A. Mathematical and Physical Sciences*, vol. 280, 1964, pp. 545-565.
- [23] J.M. Valles et K. Guevorkian, "Low gravity on earth by magnetic Levitation of Biological Material," *Proceedings of " Life in Space for Life on Earth", 8th European Symposium of Life Sciences Research in Space, 23rd Annual International Gravitational Physiology Meeting*, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden: 2002, pp. 7-10.
- [24] C.B. Coleman, R.A. Gonzalez-Villalobos, P.L. Allen, K. Johanson, K. Guevorkian, J.M. Valles, et T.G. Hammond, "Diamagnetic levitation changes growth, cell cycle, and gene expression of *Saccharomyces cerevisiae*," *Biotechnology and Bioengineering*, vol. 98, 2007, pp. 854-863.
- [25] C. Lorin, "Théorie de la microgravité magnétique. Conception, dimensionnement et contrôle de dispositifs d'environnement microgravitationnel," Thèse, ENSEM, 2008.
- [26] J. Huang, D.D. Gray, et B.F. Edwards, "Magnetic control of convection in nonconducting diamagnetic fluids," *Physical Review E*, vol. 58, 1998, p. 5164.
- [27] M.A. Weilert, D.L. Whitaker, H.J. Maris, et G.M. Seidel, "Magnetic levitation and noncoalescence of liquid helium," *Physical Review Letters*, vol. 77, 1996, p. 4840.
- [28] T. Tomohiro, Y. Ikezoe, H. Uetake, N. Hirota, et K. Kitazawa, "Self-organization of nonmagnetic spheres by magnetic field," *Applied Physics Letters*, vol. 86, 2005, pp. 234103-3.
- [29] T. Ando, N. Hirota, A. Satoh, et E. Beaunon, "Experiment and numerical simulation of interactions among magnetic dipoles induced in feeble magnetic substances under high magnetic fields," *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol. 303, 2006, pp. 39-48.
- [30] T.B. Jones, *Electromechanics of Particles*, Cambridge University Press, 1995.
- [31] C. Pigot, "La lévitation diamagnétique à l'échelle micrométrique: applications et possibilités," Thèse, Grenoble-INP, 2008.
- [32] D.G. Roth et A.J. Kelly, "Analysis of the disruption of evaporating charged droplets," *IEEE Transactions on Industry Applications*, vol. IA-19, 1983, pp. 771-775.
- [33] A. Frohn et N. Roth, *Dynamics of Droplets*, Berlin (D): Springer Verlag , 200.
- [34] D. Duft, T. Achtzehn, R. Muller, B.A. Huber, et T. Leisner, "Coulomb fission: Rayleigh jets from levitated microdroplets," *Nature*, vol. 421, 2003, p. 128.
- [35] R.J.A. Hill et L. Eaves, "Nonaxisymmetric shapes of a magnetically levitated and spinning water droplet," *Physical Review Letters*, vol. 101, 2008, pp. 234501-4.





## **Chapitre 5 : Piégeage diamagnétique de cellules et de billes en milieu paramagnétique : applications au micropositionnement et au tri.**

<b>CHAPITRE 5 : PIEGEAGE DIAMAGNETIQUE DE CELLULES ET DE BILLES EN MILIEU PARAMAGNETIQUE : APPLICATIONS AU MICROPOSITIONNEMENT ET AU TRI.....</b>	<b>- 159 -</b>
<b>INTRODUCTION AU CHAPITRE .....</b>	<b>- 160 -</b>
<b>I. PIEGEAGE DIAMAGNETIQUE DE CELLULES JURKAT LE LONG DE CANAUX UNI ET BIDIMENSIONNELS .....</b>	<b>- 160 -</b>
I-1 DESCRIPTION DES MICROAIMANTS UTILISES.....	- 161 -
I-2 CONCENTRATIONS DE Gd-BOPTA REQUISES .....	- 161 -
I-2.1 Evolution des caractéristiques de la solution en fonction de la concentration en Gd-BOPTA ....	- 162 -
I-2.2 Estimation d'une concentration minimale en Gd-BOPTA.....	- 163 -
I-2.3 Estimation d'une concentration maximale en Gd-BOPTA.....	- 164 -
I-3 MODELISATION DE L'EXPERIENCE.....	- 166 -
I-4 PIEGEAGE DIAMAGNETIQUE DE CELLULES .....	- 167 -
I-4.1 Protocole expérimental .....	- 167 -
I-4.2 Résultats expérimentaux.....	- 167 -
<b>II. INTERNALISATION ET TOXICITE DES AGENTS DE CONTRASTE .....</b>	<b>- 168 -</b>
II-1 INTERNALISATION DU MILIEU PARAMAGNETIQUE PAR ENDOCYTOSE .....	- 169 -
II-1.1 Principes de l'internalisation.....	- 169 -
II-1.2 L'expérience de Thorstensen et Romslo.....	- 170 -
II-1.3 Conclusion et observations supplémentaires .....	- 172 -
II-2 ETUDE DE LA VIABILITE CELLULAIRE DANS UN MILIEU PARAMAGNETIQUE. VERS L'UTILISATION D'UN NOUVEL AGENT DE CONTRASTE. ....	- 173 -
II-2.1 Toxicité des agents de contraste au sein de l'organisme .....	- 174 -
II-2.2 Etude de la cytotoxicité d'agents de contraste sur des cellules Jurkat .....	- 176 -
II-2.3 Conclusion sur les expériences de cytotoxicité .....	- 179 -
II-3 DIMINUTION DE LA CONCENTRATION DE L'AGENT DE CONTRASTE .....	- 180 -
II-3.1 Description de l'expérience .....	- 180 -
II-3.2 Résultats.....	- 180 -
II-3.3 Comparaison avec les simulations analytiques.....	- 182 -
II-3.4 Conclusion et perspectives sur la réduction en concentration d'agents de contraste.....	- 184 -
<b>III. VERS UN TRI DIAMAGNETIQUE SUR MICRO-AIMANTS.....</b>	<b>- 184 -</b>
III-1 TRI VERTICAL SUIVANT LA SUSCEPTIBILITE ET LA DENSITE DE BILLES .....	- 184 -
III-2 TRI HORIZONTAL SUIVANT LA TAILLE DES PARTICULES.....	- 185 -
III-2.1 Bref rappel sur la notion de stabilité .....	- 185 -
III-2.2 Modélisation de la stabilité des billes suivant leur taille.....	- 186 -
III-3 CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES SUR LE TRI DIAMAGNETIQUE .....	- 190 -
<b>CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>- 191 -</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>- 193 -</b>

## Introduction au chapitre

La manipulation de cellules est primordiale pour les études de biologie cellulaire et moléculaire. Une parfaite maîtrise de la micro-manipulation de ces objets biologiques est nécessaire pour réaliser à l'échelle du microsysteme les opérations de concentration, de mélange, de prélèvement, de séparation et de purification de l'échantillon en vue de son analyse. Néanmoins, diverses méthodes doivent être mises au point pour reproduire ces étapes à l'échelle non plus du millilitre mais du nanolitre voire du picolitre [1]. Ainsi, en matière de micro-manipulation, plusieurs techniques ont vu le jour pour capturer des cellules : des méthodes hydrodynamiques [1], électrocinétiques [2-4], acoustiques [5,6] optiques [7] ou encore magnétiques [8-11].

Comme expliqué au chapitre 1, les forces magnétiques sont principalement utilisées pour attirer les cellules vers les maxima du champ magnétique, à l'aide d'un marquage des cellules avec des billes superparamagnétiques. A l'inverse de cette méthode, nous avons exploité les récentes avancées en matière de microaimants effectuées à l'institut Néel [12,13] pour manipuler par répulsion des objets diamagnétiques [8,14,15]. Ce type de piégeage sans marquage présente un large intérêt car il évite de modifier préalablement l'objet de l'étude. Or son champ d'application est vaste car la majeure partie des matériaux et des milieux organiques est diamagnétique. Cependant, et contrairement aux billes superparamagnétiques, le contraste en susceptibilité entre le milieu aqueux et l'objet diamagnétique est très faible voire quasiment nul. Aussi pour générer une force significative, sommes-nous la plupart du temps tenus de modifier le milieu environnant pour le rendre plus paramagnétique que l'objet [16-18].

Dans ce chapitre, nous étudierons donc le piégeage diamagnétique de cellules et de microbilles dans des milieux paramagnétiques. Les microbilles permettent de simuler le comportement des cellules dans des conditions simplifiées : la mise en œuvre des expériences est plus rapide avec des billes et ne requiert pas d'études de biocompatibilité. Nous montrerons que le piégeage diamagnétique offre la possibilité de capturer et d'acheminer des cellules. Toutefois, cette méthode se trouve être limitée par l'emploi d'un agent de contraste qui semble être internalisé au sein de la cellule et s'avère toxique aux concentrations employées. Nous cherchons donc dans une deuxième partie à diminuer la toxicité de l'agent de contraste. Pour ce faire, nous analysons la viabilité de différents types d'agent de contraste. Nous étudions en outre la diminution de leur concentration sur le piégeage diamagnétique de billes assimilables dans notre cas à des cellules. Nous montrerons dans une dernière partie qu'il est possible d'envisager, à l'instar de Winkleman *et al.* [17] et de Tarn *et al.* [19], l'utilisation du piégeage diamagnétique pour le tri de particules suivant leur densité, leur susceptibilité et leur volume.

### I. Piégeage diamagnétique de cellules Jurkat le long de canaux uni et bidimensionnels

Dans cette partie, nous montrerons le piégeage diamagnétique de cellules au-dessus de microaimants. A l'exception notoire des globules rouges, les cellules ont majoritairement un cytoplasme dont la susceptibilité magnétique est proche de celle de l'eau [20]. Le contraste en susceptibilité entre le milieu de culture et l'intérieur des cellules est quasiment nul, il est donc

nécessaire de rendre le milieu de culture plus paramagnétique que les liquides intracellulaires. Pour ce faire, nous avons ajouté un sel paramagnétique appelé agent de contraste [16-18], tel que le Gd-BOPTA, couramment utilisé chez l'homme en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) dans le milieu de culture (cf. chapitre 2 Section II-2.3.1). On montrera dans cette partie que cet agent nous permet le piégeage diamagnétique de cellules. On commencera par évaluer la gamme de concentration en agent de contraste que l'on peut utiliser pour piéger les cellules. Nous décrirons ensuite notre expérience et nous la comparerons aux simulations des profils d'iso-énergie volumique des puces.

### ***I-1 Description des microaimants utilisés***

Les puces utilisées lors de cette expérience font partie de la première génération de puces, elles ont été développées lors de la thèse d'Hichem Chetouani [14,15]. Comme expliqué au chapitre 3, elles ont été fabriquées en déposant une couche de NdFeB de 30  $\mu\text{m}$  par pulvérisation cathodique triode sur des puces préalablement gravées par gravure ionique profonde (DRIE) [14,12,13]. La profondeur des motifs est environ égale à 90  $\mu\text{m}$ . Nous présenterons ici les résultats obtenus sur une puce composée de puits magnétiques circulaires de rayon 30  $\mu\text{m}$  espacés les uns des autres de 140  $\mu\text{m}$ , comme le montre la figure 5.1. Par ailleurs, les matrices de trous cylindriques sont entourées par des rainures de 130  $\mu\text{m}$  de large. Le piégeage diamagnétique de cellules a été étudié sur ces deux types de motifs.

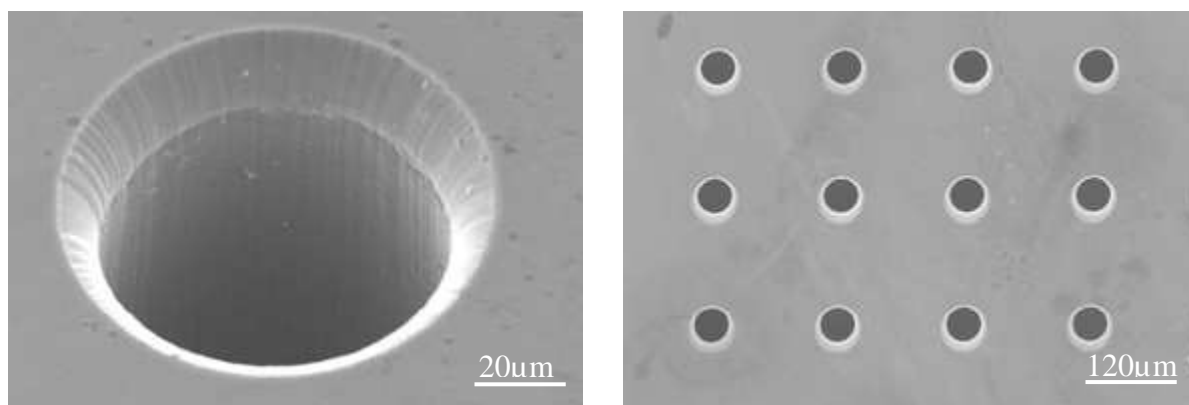


figure 5.1 : Images MEB des puits magnétiques circulaires.

### ***I-2 Concentrations de Gd-BOPTA requises***

Pour estimer la concentration de Gd-BOPTA optimale pour le piégeage diamagnétique, il faut tenir compte non seulement de la susceptibilité molaire de ce sel mais aussi de sa densité. En effet, une concentration significative de sels paramagnétiques est requise pour obtenir une résultante magnétique suffisante capable de compenser le poids de la cellule. Cependant une solution trop riche en ions gadolinium chélatés peut alourdir le milieu et donc empêcher la sédimentation des cellules. Il est donc nécessaire de trouver un compromis dans le choix de la concentration de gadolinium (Gd). Dans cette partie, nous évaluerons donc analytiquement les concentrations limites en agent de contraste.



## I-2.1 Evolution des caractéristiques de la solution en fonction de la concentration en Gd-BOPTA

### I-2.1.1 La susceptibilité volumique

Pour obtenir la susceptibilité du milieu, la susceptibilité des solutions mères a été mesurée au Superconducting Quantum Interference Device (SQUID) par Jean-François Jacquot et Christian Jeandey. Les mesures ont été obtenues à température ambiante ( $T=20^{\circ}\text{C}$ ). Ainsi, pour une concentration de Gd-BOPTA  $C_0 = 0,5 \text{ M}$ , la susceptibilité volumique est de  $\chi(C_0) = 162 \mu\text{SI}$ . La densité du Gd-BOPTA a été mesurée en injectant 1 ml de Gd-BOPTA ( $C_0 = 0,5 \text{ M}$ ) dans un tube Eppendorf. La solution a ensuite été pesée au moyen d'une balance de précision. Les incertitudes sur la mesure se trouvent au niveau de la reproductibilité du pipetage et au niveau de la balance de précision. Le pipetage a été répété deux fois, les mesures se trouvent être quasi identiques à quelques dixièmes de mg près. La densité du Gd-BOPTA à 0,5 M est donc  $1217 \pm 0,5 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$ . Cette mesure correspond aux valeurs données par le fabricant<sup>1</sup>.

A partir de ces mesures, pour obtenir la susceptibilité d'une solution de Gd-BOPTA diluée à une concentration donnée, il nous faut passer par les susceptibilités molaires  $\chi_M$  ou massiques  $\chi_m$  respectivement définies de la manière suivante :

$$\chi_M = \frac{\chi \cdot M}{\rho} = \chi_m \cdot M \quad ; \quad \chi_m = \frac{\chi}{\rho} \quad (5.1)$$

La susceptibilité d'une solution aqueuse contenant 85 mM de Gd-BOPTA peut s'écrire en passant par les fractions massiques ou molaires de Gd-BOPTA et du milieu :

$$\chi_{M_{sol}} = \frac{C_{Gd}}{C_{Gd} + C_{milieu}} \chi_{M_{Gd}} + \frac{C_{milieu}}{C_{Gd} + C_{milieu}} \chi_{M_{milieu}} \quad (5.2)$$

$$\chi_{m_{sol}} = \frac{m_{Gd}}{m_{Gd} + m_{milieu}} \chi_{m_{Gd}} + \frac{m_{milieu}}{m_{Gd} + m_{milieu}} \chi_{m_{milieu}} \quad (5.3)$$

La masse d'un échantillon correspond au produit du volume injecté dans la solution  $V_{Gd}$  (ou  $V_{milieu}$ ) par sa densité respective :  $\rho_{Gd}$  (ou  $\rho_{milieu}$ ). En faisant d'autre part l'hypothèse que la somme des masses des deux composants de la solution, est égale à la masse totale de sorte que  $m_{Gd} + m_{milieu} = m_{sol} = \rho_{sol} V_{sol}$ , nous pouvons simplifier (5.3) en écrivant :

$$\chi_{sol} = \frac{V_{Gd}}{V_{sol}} \chi_{Gd} + \frac{V_{milieu}}{V_{sol}} \chi_{milieu} \quad (5.4)$$

---

<sup>1</sup> [http://129.128.185.122/drugbank2/drugs/DB00743/fda\\_labels/495](http://129.128.185.122/drugbank2/drugs/DB00743/fda_labels/495)

Enfin, en considérant la conservation de la quantité de mole de Gd,  $V_{Gd} = \frac{C_{Gd}}{C_0} V_{sol}$ , nous pouvons écrire :

$$\chi_{sol}(C_{Gd}) = \frac{C_{Gd}}{C_0} \chi_{Gd} + \left(1 - \frac{C_{Gd}}{C_0}\right) \chi_{milieu} \quad (5.5)$$

### I-2.1.2 La masse volumique

De la même manière, en faisant l'hypothèse que  $m_{Gd} + m_{milieu} = m_{sol} = \rho_{sol} V_{sol}$ , nous pouvons écrire que :

$$\rho_{sol} = \frac{V_{Gd}}{V_{sol}} \rho_{Gd} + \frac{V_{milieu}}{V_{sol}} \rho_{milieu} \quad (5.6)$$

Ce qui, à l'image de (5.5), se simplifie de la manière suivante :

$$\rho_{sol}(C_{Gd}) = \frac{C_{Gd}}{C_0} \rho_{Gd} + \left(1 - \frac{C_{Gd}}{C_0}\right) \rho_{milieu} \quad (5.7)$$

Pour une concentration  $C_{Gd}$  de 85 mM, la densité du milieu est estimée à **1040 kg.m<sup>-3</sup>**.

Pour déterminer la concentration optimale en agent de contraste, il faut non seulement tenir compte de sa susceptibilité molaire, mais aussi de sa masse volumique. En effet, la concentration  $C_{Gd}$  doit être supérieure à une valeur seuil pour obtenir un contraste magnétique permettant la compensation du poids de la cellule, mais elle ne doit cependant pas excéder une concentration limite pour laquelle le milieu deviendrait plus dense que la cellule et empêcherait sa sédimentation. Nous proposons de calculer ces deux concentrations.

### I-2.2 Estimation d'une concentration minimale en Gd-BOPTA

La valeur de concentration minimale en Gd peut être calculée en évaluant la constante de sustentation pour ensuite en déduire la concentration de Gd nécessaire à la compensation du poids de la cellule par la force diamagnétique. Au point de lévitation la force magnétique compense parfaitement le poids de la particule :

$$\frac{\chi_p - \chi_{milieu}}{2\mu_0} \oiint_S B^2 d\vec{S} = (\rho_p - \rho_{milieu}) gV \quad (5.8)$$

Ainsi apparaît, la constante de sustentation  $C_z$  :

$$2\mu_0 \frac{\rho_p - \rho_{sol}(C_{Gd\ min})}{\chi_p - \chi_{sol}(C_{Gd\ min})} g = \frac{\oint B^2 d\vec{S}}{V} = C_z \quad (5.9)$$

Nous pouvons donc écrire :

$$-\rho_{sol}(C_{Gd\ min}) + \frac{C_z}{2\mu_0 g} \chi_{sol}(C_{Gd\ min}) = -\rho_p + \frac{C_z}{2\mu_0 g} \chi_p \quad (5.10)$$

A partir des relations (5.5) et (5.7) , nous obtenons la relation suivante :

$$\frac{C_{Gd\ min}}{C_0} = \frac{1 + \frac{C_z}{2\mu_0 g} \frac{\chi_p - \chi_{milieu}}{\rho_{milieu} - \rho_p} \frac{\rho_{milieu} - \rho_p}{\rho_{milieu} - \rho_{Gd}}}{1 + \frac{C_z}{2\mu_0 g} \frac{\chi_{Gd} - \chi_{milieu}}{\rho_{milieu} - \rho_{Gd}} \frac{\rho_{milieu} - \rho_{Gd}}{\rho_{milieu} - \rho_{Gd}}} \quad (5.11)$$

Dans le cadre de la puce à puits cylindriques, la concentration en Gd-BOPTA minimum requise est de 50 mM. Il faut bien préciser que cette valeur dépend de chaque puce. Dans la partie II-3 nous monterons qu'il est possible de baisser encore cette valeur en optimisant les géométries de l'aimant.

*Remarque :* Cette méthode revient à considérer un système quasi-statique et donc à négliger la vitesse de la cellule acquise lors des sédimentations. Contrairement à la chute d'une microgoutte dans l'air cette hypothèse est correcte et peut facilement être validée. Pour ce faire, comparons l'énergie cinétique de la cellule à l'énergie magnétique du puits magnétique. En négligeant l'accélération de la cellule, la vitesse de sédimentation n'est soumise qu'à son poids et à sa force de Stokes, on peut donc écrire en égalisant ces deux forces : :

$$v_z = \frac{mg}{6\pi\eta r} = \frac{2r^2 g(\rho_p - \rho_{milieu}(C_{Gd}))}{9\eta(C_{Gd})} \quad (5.12)$$

r représente le rayon de la cellule (5  $\mu\text{m}$ ) et  $\eta$  représente la viscosité dynamique du liquide légèrement supérieure à celle de l'eau (1,7 Po).

La relation (5.12) donne approximativement une vitesse de sédimentation de 0,25  $\mu\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ . Nous avons ainsi une énergie cinétique volumique  $E_c \sim 0,1 \text{ pJ}/\text{m}^3$ , ce qui se révèle être totalement négligeable par rapport à la barrière énergétique du puits magnétique  $\delta E \sim 10^{-2} \text{ J}/\text{m}^3$ .

### I-2.3 Estimation d'une concentration maximale en Gd-BOPTA

La densité du milieu augmente avec sa concentration en agent de contraste. A partir d'une certaine concentration, le milieu devient plus lourd que la cellule, et cette dernière ne sédimente plus. En effet, la cellule est seulement légèrement plus lourde que l'eau

( $1060 < \rho_p < 1080$ ). L'ajout d'un sel en trop grande quantité peut donc éviter ou empêcher la sédimentation. La concentration limite de « flottaison » s'estime donc en calculant à partir de quelle concentration en Gd, la densité du milieu équivaut à celle de la cellule :  $\rho_{sol}(C_{Gd \max}) = \rho_p$ . Nous obtenons ainsi à partir de (5.7) la relation suivante :

$$\frac{C_{Gd \max}}{C_0} = \frac{\rho_{milieu} - \rho_p}{\rho_{milieu} - \rho_{Gd}} \quad (5.13)$$

Nous obtenons ainsi une concentration maximale de  $C_{Gd \max} \sim 160 \text{ mM}$ .<sup>2</sup> Tous les résultats calculés plus hauts peuvent être résumés par le graphique ci-dessous traçant l'évolution de la densité et de la susceptibilité volumique du milieu en fonction de la concentration en Gd-BOPTA.

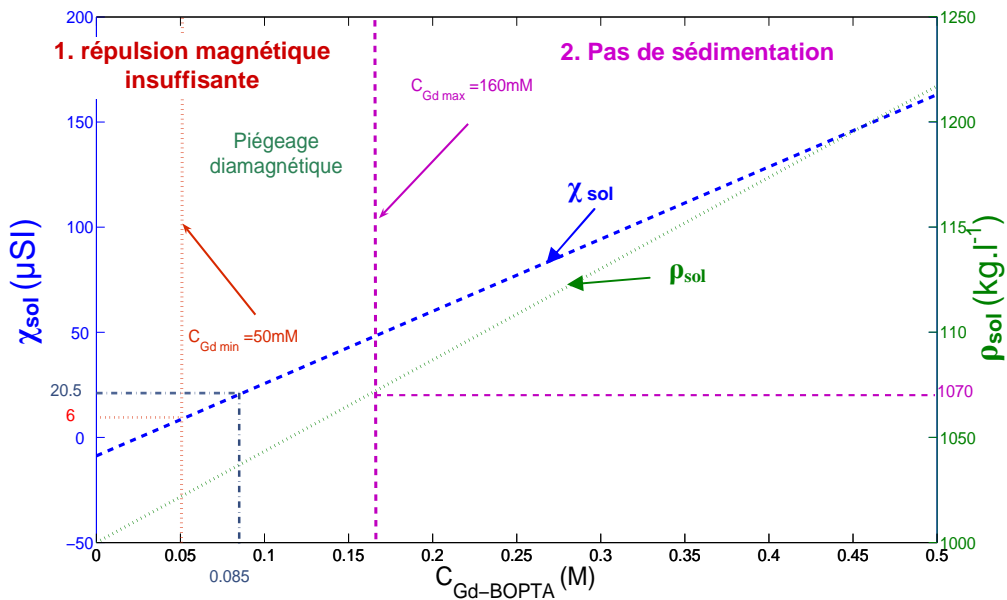


figure 5.2 : En-dessous de  $C_{Gd \min}$ , le contraste magnétique est insuffisant, il n'y a pas de piégeage diamagnétique. Au-dessus de  $C_{Gd \max}$ , le milieu est trop lourd, il n'y a pas de sédimentation.

Nous avons donc montré dans cette partie qu'il existait une concentration limite basse en agent de contraste pour qu'il y ait suffisamment de contraste magnétique pour permettre le piégeage de la particule, et qu'il existe par ailleurs une limite haute reliée cette fois-ci au contraste en densité entre la particule et son milieu qui va diminuant en ajoutant du gadolinium. Lors de nos expériences, nous avons choisi une concentration intermédiaire entre ces deux concentrations. Elle a été prise égale à **85 mM**, ce qui représente une susceptibilité volumique de  **$20,5 \cdot 10^{-6}$  SI**. Elle a alourdi le milieu à une densité de  **$1027 \text{ kg.m}^{-3}$** .

<sup>2</sup> Notons que la sédimentation n'est pas nécessaire quand on envisage une lévitation inverse où les cellules flottantes seraient piégées par un aimant capotant le système.

### I-3 Modélisation de l'expérience

Comme expliqué au chapitre 2, les micro-aimants ont été modélisés de manière analytique sous CADES afin de prévoir par la simulation, l'emplacement des positions de lévitation des cellules, positions qui seront ensuite confrontées à l'expérience. Nous avons ainsi calculé les cartes d'énergie volumique ponctuelle :

$$E = \frac{\Delta\chi}{2\mu_0} B^2 \quad (5.14)$$

Le cas des rainures périphériques de la puce est modélisé à la figure 5.3. Il apparaît que les cellules ont une position stable au centre du gap à une hauteur d'environ 100µm au-dessus des aimants figure 5.3.b).

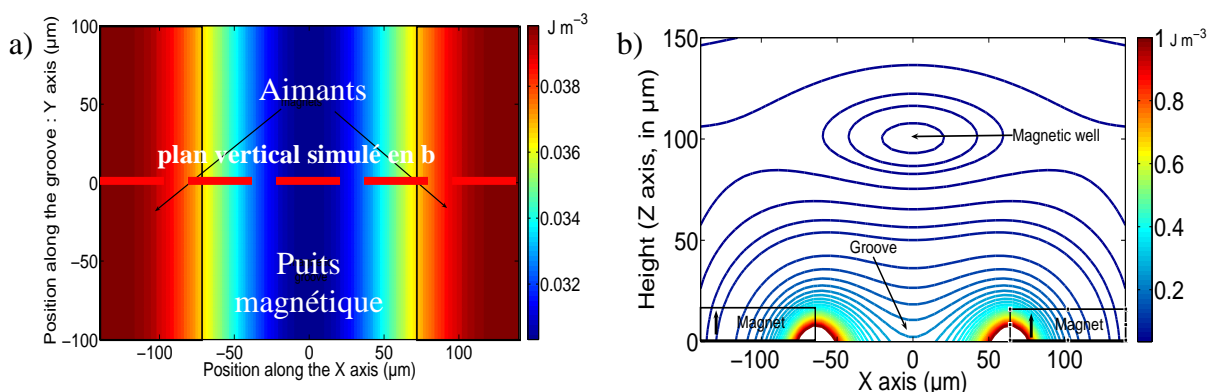


figure 5.3 :Isoénergies volumiques (a) dans le plan horizontal à la hauteur de lévitation 100µm, et (b) dans le plan vertical perpendiculaire à la rainure. Les minima énergétiques indiquent que les cellules sont concentrées à une hauteur au plus de 100µm par rapport à la base des aimants.

De la même manière, les puits magnétiques correspondant aux motifs circulaires sont modélisés. La position stable de lévitation est située entre ces trous (figure 5.4).

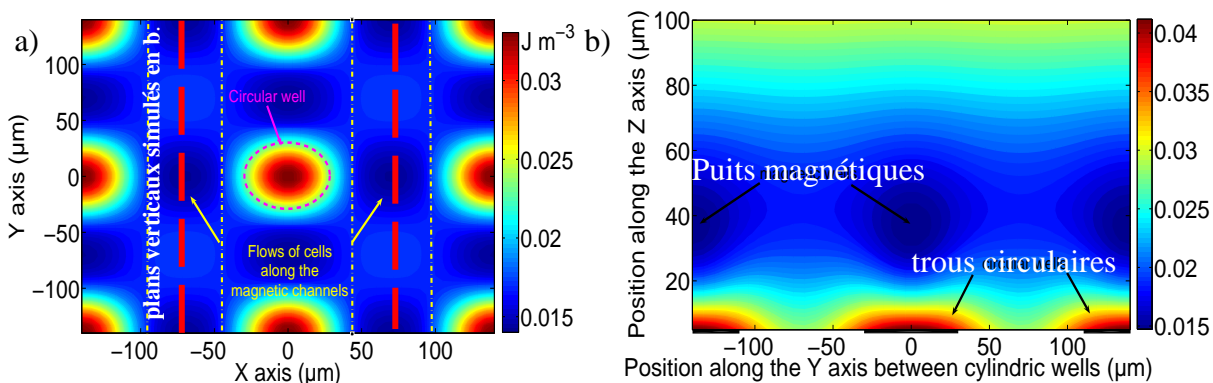


figure 5.4 :Isoénergies volumiques (a) dans le plan horizontal à la hauteur de lévitation  $z=42\mu\text{m}$ , et (b) dans le plan vertical entre les trous circulaires. Les minima énergétiques indiquent que le piégeage diamagnétique est attendu entre les trous cylindriques.

Ces résultats invitent à faire deux remarques :

- ⇒ L'obtention de puits magnétiques en dehors des trous peut s'expliquer par les rapports de formes entre le diamètre des trous circulaires (60 $\mu\text{m}$ ) leur distance de séparation (140 $\mu\text{m}$ ).
- ⇒ Les calculs énergétiques relèvent de l'approximation ponctuelle de la cellule. Cette approximation est toutefois acceptable, compte tenu de la taille de la cellule par rapport aux dimensions caractéristiques des motifs dessinés sur les aimants (figure 5.1). Ces résultats ont par ailleurs été confirmés par des calculs de force présentés au chapitre 2, qui prennent en compte le volume de la cellule qui est d'environ 4000  $\mu\text{m}^3$ , soit 4 pl.

## **I-4 Piégeage diamagnétique de cellules**

### **I-4.1 Protocole expérimental**

Le but de l'expérience est de montrer le piégeage diamagnétique de cellules Jurkat<sup>3</sup> dans différents types de pièges magnétiques : le long de canaux magnétiques (figure 5.3) et entre des trous circulaires (figure 5.4). La puce placée au fond d'une boîte de Petri est recouverte par un milieu cellulaire contenant des sels paramagnétiques (Gd-BOPTA) à une concentration de 85 mM. Les noyaux des cellules ont été préalablement marqués en fluorescence par un bain des cellules pendant quelques minutes avec de l'acridine orange suivi d'un lavage. Les cellules sont observées sous microscope et éclairées au moyen d'une lampe à UV, avec un filtre correspondant à la longueur d'onde d'émission de l'acridine orange.

### **I-4.2 Résultats expérimentaux**

En utilisant les pièges diamagnétiques, nous avons observé les cellules sédimenter puis se stabiliser à plusieurs dizaines de micromètres de la surface des puces (figure 5.5). Notons qu'au moment où les photos de la figure 5.5 ont été prises, aucune cellule n'avait sédimenter sur la surface de la puce. La figure 5.5.a montre les cellules le long d'un canal unidimensionnel. Dans les figures 5.5.b et 5.5.c, les cellules sont piégées et circulent entre les trous circulaires, en passant dans une sorte de canal magnétique virtuel qui est orientable suivant l'inclinaison de la puce. Nous utiliserons le terme de canal bidimensionnel. Selon les simulations présentées dans la partie I-3, les cellules devraient être légèrement plus stables entre deux trous circulaires. Toutefois, une légère inclinaison de la puce suffit à mettre en mouvement les cellules entre les trous circulaires (figure 5.5.b). Les puces des figures 5.5 a et 5.5.b sont inclinées ce qui explique le mouvement des cellules vers le bas de l'image. (Cela explique aussi que l'image soit floue en bas de l'image puisqu'à cause de l'inclinaison, les cellules sortent du plan focal).

---

<sup>3</sup> Les cellules Jurkat sont une lignée cancéreuse de lymphocytes T (globules blancs).

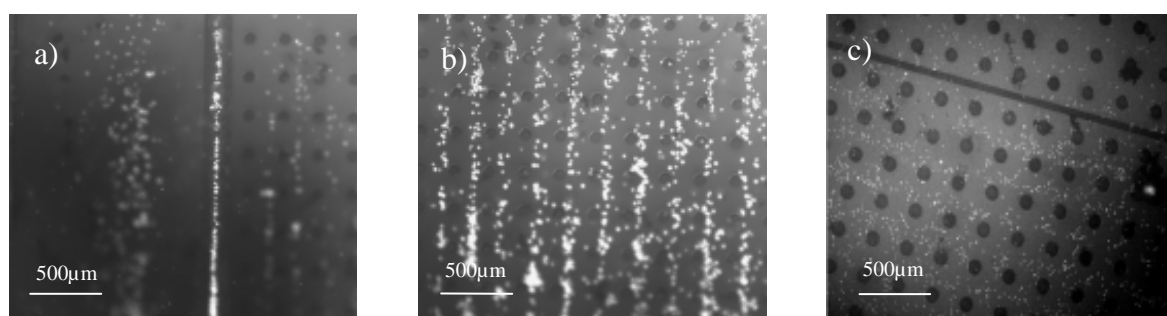


figure 5.5 : Piégeage diamagnétique de cellules Jurkat, observé en microscopie à fluorescence. Les cellules apparaissent sous la forme de points blancs. a. Cellules piégées au centre d'une rainure de 130 $\mu$ m. b. Cellules piégées entre des trous circulaires - Ecoulement vers le bas de l'image dans le sens d'inclinaison de la puce. c. Les cellules sont piégées entre les trous circulaires après agitation, la disposition des cellules apparaît alors plus homogène.

Après plusieurs dizaines de minutes, les cellules sédimentent cependant et se sont clairement posées sur la surface de la puce en suivant les forts gradients de champs magnétiques. La figure 5.6 montre à ce propos, des cellules qui lévitaient initialement, venues sédimenter sur le haut des aimants. Une hypothèse pour expliquer ce phénomène, serait de dire que les cellules ont internalisé les sels paramagnétiques jusqu'à devenir plus paramagnétiques que leur milieu. A l'heure actuelle, nous pensons que cette internalisation est plutôt due à un phénomène d'endocytose. Une internalisation du gadolinium par les cellules étant pressentie, ceci nous a également conduit à nous interroger sur la cytotoxicité de cet agent de contraste.

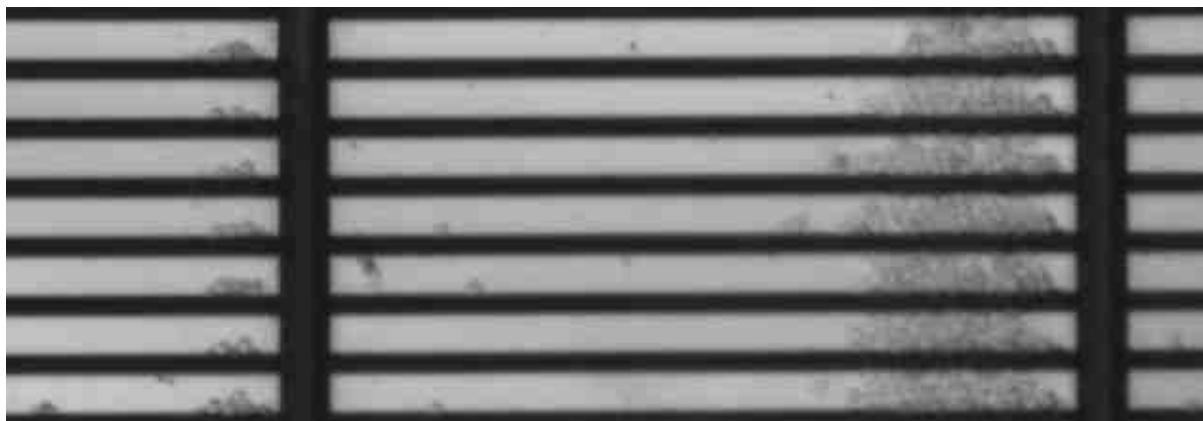


figure 5.6 : Lévitant initialement dans les rainures (en noir) au bout de quelques dizaines de minutes les cellules sont venues sédimenter sur les aimants.

## II. Internalisation et toxicité des agents de contraste

Etudions donc les deux principaux phénomènes qui nous semblent pouvoir limiter le champ d'application du piégeage diamagnétique de cellules, à savoir l'internalisation du milieu paramagnétique par les cellules et la toxicité susceptible d'en découler. Nous étudierons donc dans une première partie l'internalisation du gadolinium par la cellule en comparant des travaux antérieurs et nos propres observations. Nous étudierons dans un deuxième temps la toxicité du Gd-BOPTA. Cette étude nous amènera à chercher d'autres agents de contraste

moins toxiques. Tout phénomène de toxicité étant dépendant du taux de concentration, nous chercherons à établir la concentration minimale nécessaire en gadolinium.

## **II-1 Internalisation du milieu paramagnétique par endocytose**

L'internalisation du milieu paramagnétique est la base de beaucoup d'applications en IRM qui permettent de mieux détecter le métabolisme de certains organes ou tissus [21]. Il accroissent ainsi le contraste localement afin de détecter certaines cellules spécifiques et permettent de décrire plus facilement le contour de tumeurs [22,23]. Peu d'articles relatent cependant des études de l'internalisation par voie endocytotique non spécifique d'ions gadolinium chélatés. Il est à noter toutefois que Thorstensen *et al.* ont étudié l'internalisation de Gd-DTPA seul et conjugué avec de l'albumine (BSA ou RSA) [24]. Cette équipe a quantifié l'internalisation des complexes de  $^{153}\text{Gd}$  radioactifs ainsi que leur relargage et leur dégradation. La position des ions gadolinium au sein de la cellule est même localisée. Après un bref rappel des différents mécanismes endocytotiques, nous résumerons les résultats de ce travail qui seront comparés à nos résultats expérimentaux.

### **II-1.1 Principes de l'internalisation**

Lors d'un processus d'internalisation, les cellules eucaryotes (dotées d'un noyau) absorbent des protéines extracellulaires, et les modifient elles-mêmes grâce à leur appareil de Golgi. L'internalisation de ces protéines se fait par voie membranaire : la surface de la membrane se déforme aux moyens de circonvolutions, repliements de sa membrane, donnant lieu à des invaginations de portions de la membrane, phénomènes appelés « endocytose » [25]. L'endocytose se produit quand la membrane se déforme jusqu'à entourer complètement une particule extracellulaire, la faisant pénétrer de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule. La vésicule est ensuite incorporée à la cellule et fusionne alors avec un endosome de tri (vésicule dans lequel se situent les produits endocytés). Le matériel biologique (particules extracellulaires + récepteurs membranaires) est ensuite utilisé, relargué par exocytose ou encore dégradé. Les phénomènes d'endocytose peuvent se classer selon la sélectivité de l'internalisation ou encore selon la taille des objets invaginés. On distingue ainsi :

- ⇒ l'endocytose par l'intermédiaire d'un récepteur. Ce phénomène permet à la cellule d'internaliser des macromolécules de manière spécifique [26]. C'est ce procédé qui est, à ma connaissance, le plus couramment utilisé pour internaliser certaines particules magnétiques de manière spécifique dans des cellules pour l'IRM.
- ⇒ la phagocytose, qui est un mécanisme propre aux macrophages. Il leur permet d'ingérer des objets biologiques volumineux comme des débris cellulaires ou encore des bactéries [26].
- ⇒ la pinocytose, qui est un phénomène d'internalisation non spécifique commun à l'ensemble des cellules eucaryotes, contrairement au deux précédents. Elle résulte notamment de l'internalisation du milieu sous la forme de gouttelettes par déformation de sa membrane. La pinocytose varie d'un type cellulaire à un autre. Un macrophage, par exemple, ingère 25% de son volume en liquide par heure, tandis que l'endocytose des fibroblastes (cellules des tissus) est plus lente et celle des amibes est beaucoup plus rapide [26].



## II-1.2 L'expérience de Thorstensen et Romslo

### II-1.2.1 Description de l'expérience

Ces deux chercheurs se sont efforcé de caractériser l'endocytose de milieux chargés en Gd-DTPA, en Gd-DTPA-BSA ou encore en Gd-DTPA-RSA par des hépatocytes de rat (cellules du foie) qui présentent un intérêt majeur en toxicologie [24]. Le gadolinium utilisé étant radioactif ( $^{153}\text{Gd}$ ), l'évolution de la concentration des différents complexes a pu être mesurée (figure 5.7). Il s'est avéré que le taux d'internalisation était plus faible pour le Gd-DTPA-BSA et le Gd-DTPA-RSA ( $75\,000$  atomes  $\text{Gd cell}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  ce qui équivaut à  $0,32 \mu\text{l} \cdot \text{mg}^{-1}$  {de protéine cellulaire}  $\cdot \text{h}^{-1}$ ) que pour le Gd-DTPA seul ( $180\,000$  atomes  $\text{Gd cell}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  ce qui équivaut à  $0,92 \mu\text{l} \cdot \text{mg}^{-1}$  {de protéines cellulaires}  $\cdot \text{h}^{-1}$ ).

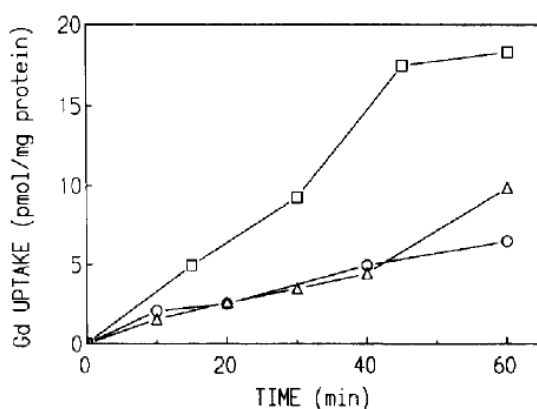


figure 5.7 : Internalisation de Gd par des hépatocytes isolés [23]. La figure montre l'évolution de la quantité de  $^{153}\text{Gd}$  internalisés (□)  $20 \mu\text{M}$  de  $^{153}\text{Gd-DTPA}$ , (Δ)  $2,5 \mu\text{M}$  de  $^{153}\text{Gd-DTPA-BSA}$  et (○)  $2,5 \mu\text{M}$   $^{153}\text{Gd-DTPA-RSA}$ .

### II-1.2.2 Estimation de la vitesse d'internalisation

Estimons maintenant la vitesse d'internalisation du Gd-DTPA par les hépatocytes à partir des résultats exposés dans la figure 5.7. A partir de ces résultats, nous voudrions voir si la vitesse d'internalisation trouvée par Thorstensen *et al.*, rapportée à nos concentrations, nous permet de retrouver le temps de rupture du piégeage diamagnétique observé expérimentalement. Pour ce faire, nous faisons trois approximations :

- ⇒ La susceptibilité molaire du Gd-DTPA est sensiblement la même que celle du Gd-BOPTA (différence estimée à 10%).
- ⇒ La vitesse d'internalisation des hépatocytes est similaire à celles des cellules Jurkat.
- ⇒ Nous considérons que la vitesse d'internalisation est proportionnelle à la concentration en agent de contraste, malgré la forte concentration d'agent de contraste employée.

Nous pouvons donc déduire à partir de ces hypothèses le nombre de molécules de Gd endocyté par minute dans notre cas. Nous retrouvons ainsi l'évolution du contraste en susceptibilité au cours du temps :

$$\frac{\Delta\chi}{\Delta t} = \frac{n_{Gd}}{N_a V_{cell}} \chi_M^{Gd-DTPA} \quad (5.15)$$

où  $N_a$  représente le nombre d'Avogadro,  $V_{cell}$  le volume de la cellule, et  $\chi_M^{Gd-DTPA}$  la susceptibilité molaire du Gd-DTPA ( $341 \cdot 10^{-9} \text{ m}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ ). Enfin,  $n_{Gd}$  correspond au nombre de molécules endocytées avec une concentration en Gd-DTPA de 85 mM, soit près de 4000 fois supérieure à la quantité utilisée dans les travaux de Thorstensen et Romslo. La susceptibilité cellulaire augmente ainsi de  $9 \cdot 10^{-7}$  SI par minute. En considérant que la vitesse d'endocytose de l'hépatocyte est similaire à celle de la cellule Jurkat (que nous utilisons dans nos expériences), nous pouvons déduire le temps que prend la cellule à devenir suffisamment paramagnétique pour rompre le piégeage diamagnétique à partir de la figure 5.2.

Considérons donc la susceptibilité du milieu  $\chi_{\min}$  ( $\sim 6 \cdot 10^{-6}$ ) nécessaire à la lévitation (partie I-2.2) et sa susceptibilité initiale  $\chi_0$  ( $\sim 20 \cdot 10^{-6}$ ). Leur différence représente la marge en susceptibilité dont la cellule dispose pour léviter. En devenant paramagnétique, cette différence diminue jusqu'à ce que la lévitation disparaisse au bout d'un temps  $t_{lev}$ :

$$t_{lev} = \frac{\chi_{\min} - \chi_0}{\Delta\chi} \sim 20 \text{ min} \quad (5.16)$$

**Le temps déterminé ici correspond à l'ordre de grandeur des temps pour lesquels nous avons observé la rupture du piégeage diamagnétique, ce qui tendrait à confirmer que la rupture de lévitation serait bien due à l'endocytose du milieu paramagnétique.** Toutefois, des mesures plus précises restent à réaliser pour corrélérer de façon certaine la vitesse d'internalisation à la rupture du piégeage diamagnétique.

Ces résultats sont également confirmés par la présence de vésicules au sein de cellules. Pour ce faire, des cellules de rétine humaine RPE1 et des cellules Jurkat ont été placées pendant 72h dans un milieu contenant respectivement du Gadolinium DOTA et du Gadolinium BOPTA. Les cellules ont été observées par microscopie à contraste de phase. Dans les deux cas, lorsque les milieux contenaient un agent de contraste, la présence de vésicules au sein des cellules susceptibles de contenir l'agent de contraste était observée (figure 5.8). La présence de telles vésicules semble confirmer l'internalisation de l'agent de contraste correspondant à la rupture de la lévitation diamagnétique.

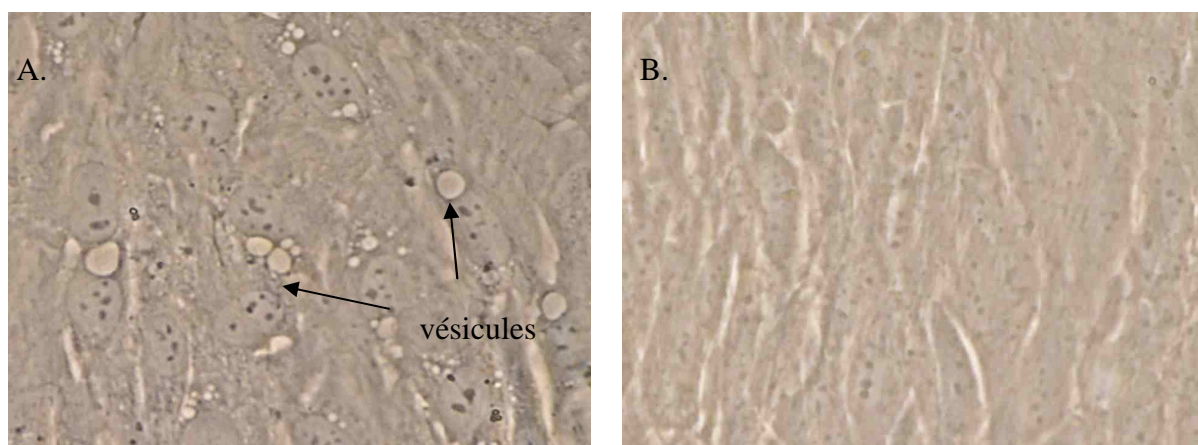


figure 5.8 : A. Présence de vésicules au sein de RPE1 ayant proliféré pendant 72H dans du RPMI contenant du Gd-DOTA. B. Test Négatif : prolifération de RPE1 sans Gd-DOTA.

### II-1.2.3 Discussion de la voie d'endocytose

Thorstensen et Romslo ont comparé l'internalisation du Gd-DTPA avec l'internalisation d'un marqueur dédié à la pinocytose [24]. Ils montrent entre autre que l'internalisation du Gd-DTPA est bien supérieure. Elle ne peut donc pas être expliquée par cette voie uniquement.

Enfin, la dégradation et l'exocytose des agents de contraste ont été étudiés. Les auteurs montrent que le Gd-DTPA-albumine a été dégradé par la cellule, contrairement au Gd-DTPA qui lui est resté intact. Il a enfin été noté que 30 à 40 % du Gd-DTPA et du DTPA-albumine est relargué au bout d'une heure. Cette étude reste à mon sens une étude préliminaire, montrant les nombreux points d'ombre sur l'internalisation des agents de contraste.

### II-1.3 Conclusion et observations supplémentaires

Cette discussion tend à confirmer que le mécanisme d'endocytose doublé d'un défaut d'exocytose des ions gadolinium provoquerait la rupture prématurée du piégeage diamagnétique des cellules.

Par ailleurs, nous avons également piégé des amibes avec Marius Socol, doctorant au LMGP et au LEPMI. Lors de cette expérience, nous avons remarqué une rupture du piégeage plus rapide que celle observée avec des cellules du sang. La mise en corrélation avec la vitesse d'endocytose très élevée des amibes est tentante. Cela tendrait à confirmer encore une fois cette hypothèse. Nous envisageons de piéger deux types d'amibes dont l'une aurait une activité endocytotique amoindrie. Ceci nous permettrait de confirmer si l'endocytose est bien la cause de cette rupture du piégeage diamagnétique.

Enfin, nous avons débuté des observations en microscopie confocale de l'internalisation du dextran fluorescent qui pourrait se comporter comme du Gd-BOPTA dans l'hypothèse ou celui-ci est endocyté non spécifiquement. Cependant, à ce jour, une seule expérience a été réalisée et n'est pas concluante.

On peut voir l'internalisation d'agent de contraste comme une limite au piégeage de cellule, cependant on peut aussi envisager qu'un tel phénomène ouvre la voie à un nouveau principe de tri cellulaire, par lequel nous pourrions différencier et trier les cellules suivant leur activité endocytotique pour par exemple étudier et diagnostiquer des maladies liées à une déficience de l'endocytose de certaines cellules [27]. Un autre exemple serait de différencier les cellules épithéliales<sup>4</sup> des cellules constitutives des tissus (fibroblastes). En effet, les cellules ayant entre autres le rôle d'adsorber on pourrait s'attendre à une activité endocytotique supérieure à celle des fibroblastes.

L'internalisation de telles substances nous invite toutefois à nous interroger sur la cytotoxicité de tels agents. C'est pourquoi nous avons effectué quelques études de toxicité pour rendre compte de l'effet de ces agents sur la viabilité cellulaire.

### **II-2 Etude de la viabilité cellulaire dans un milieu paramagnétique. Vers l'utilisation d'un nouvel agent de contraste.**

Les agents de contraste utilisés principalement en IRM, proviennent dans leur grande majorité d'ions gadolinium chélatés. Aujourd'hui, plusieurs chélates de gadolinium sont commercialisés sur le marché français :

Formule Chimique	Dénomination	Nom commercial du produit
$[\text{Gd}(\text{DTPA})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$	Gadopentétate diméglumine	Magnevist
$[\text{Gd}(\text{DOTA})(\text{H}_2\text{O})]^-$	Gadotérate de méglumine	Dotarem
$[\text{Gd}(\text{DTPA-BMA})(\text{H}_2\text{O})]$	Gadodiamide	Omniscan
$[\text{Gd}(\text{HP-DO3A})(\text{H}_2\text{O})]$	Gadotéridol	Prohance
$[\text{Gd}(\text{BOPTA})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$	Gadobénate diméglumine	Multihance

tableau 5.1 : Quelques agents de contraste à base de gadolinium présents sur le marché [28].

Dans ces différents chélates, nous pouvons différencier les structures macrocycliques (Gd-BOPTA, Gd-DOTA) des structures linéaires (Gd-DTPA), et les chélates chargés des chélates neutres.

Dans le cadre de nos travaux, il est primordial d'étudier l'effet du milieu paramagnétique sur la viabilité cellulaire. Cependant, les études réalisées à ce jour sur la toxicité des agents de contraste concernent en grande partie l'impact de ces substances sur les organes ou sur l'individu lui-même [29] mais ne descendent pas jusqu'à l'échelle de la cellule. Leur cytotoxicité n'a donc été que très peu étudiée. A notre connaissance, seuls quelques travaux ont abordé l'effet des agents de contraste tels que le Gd-DOTA et le Gd-DTPA-BMA sur des neutrophiles [30,31] ou encore le Gd-DTPA sur des cellules de fibroblastes (NIH 3T3) et des

<sup>4</sup> Les cellules épithéliales recouvrent les surfaces externes et les cavités internes de l'organisme.

levures (*Saccharomyces cerevisiae*) [16]. La plupart des résultats rapportent un effet négligeable aux basses concentrations (<10-20mM) et une baisse de la prolifération pour des concentrations plus importantes.

## II-2.1 Toxicité des agents de contraste au sein de l'organisme

Deux phénomènes sont généralement étudiés en matière de toxicité des agents de contraste : l'affinité chimique entre le ligand et le Gd, et l'osmolarité de la solution. Nous rendrons compte dans cette partie de ces deux procédés.

### II-2.1.1 Relargage d'ions gadolinium libres

L'ion Gd(III) est un ion métallique lourd toxique qui a une taille relativement similaire à l'ion calcium (II) mais une charge supérieure [28]. Ainsi, dans l'organisme, l'ion gadolinium libre rentre en compétition avec les systèmes calcium impliqués au niveau du système réticulo-endothélial, de la contractilité myocardique, de la respiration mitochondriale ou encore de la neurotransmission [32]. En résumé, un des principaux effets du Gd libre est d'obstruer les canaux ioniques des membranes cellulaires, engendrant, de ce fait, la paralysie et la mort de la cellule. Aussi, est-il nécessaire de complexer l'ion gadolinium de manière à le rendre inerte, évitant ainsi qu'il rentre en compétition avec les ions calciques. Ces chélates doivent donc disposer d'une faible constante de dissociation ou d'une forte affinité chimique avec l'ion gadolinium. Caravan *et al.* ont comparé les constantes d'affinité de couples Gd-Ligand avec les couples Ca-Ligand, Cu-Ligand et Zn-Ligand [28]. Ils ont vérifié que le ligand ne relargue pas d'ion gadolinium pour se chélater avec d'autres ions endogènes métalliques (transmétallation). Pour l'ensemble des ligands étudiés, les constantes d'affinité Gd-Ligand sont largement supérieures aux autres couples, ce qui laisse supposer que le gadolinium complexé reste intact chez le patient jusqu'à son élimination par voies rénales.

Cependant, pour la première fois en 2006, Grobner *et al.* ont fait le rapprochement entre l'injection d'agents de contraste (Gd-DTPA Magnevist) chez des patients souffrant d'insuffisance rénale et des cas de « Fibrose Systémique Néphrogénique » (FSN), également connue sous le nom de « Dermopathie Fibrosante Néphrogénique » (DFN) [33,34]. Cette pathologie identifiée en 1997 et décrite en 2000 consiste en un œdème initial des mains et des pieds suivi généralement d'un épaissement des tissus [35]. Perazella *et al.* ont proposé que cette pathologie pouvait être due à un relargage de Gd(III) libres accru à cause des déficiences rénales chez les patients [36]. Cependant, ces hypothèses demeurent encore discutées [36,37].

Notons toutefois que, par simple considération de la durée de nos expériences qui s'élèvent tout au plus à quelques heures, nous pouvons raisonnablement négliger les effets potentiellement dus au relargage de Gd(III) libres.

### II-2.1.2 Charge osmotique

#### II.2.1.2.a Définition de la charge osmotique.

L'osmose se définit comme la diffusion d'un solvant à travers une membrane semi-perméable séparant deux solutions de concentrations inégales en solutés. Usuellement, la concentration

de soluté dit aussi charge osmotique se mesure par son *osmolarité* qui décrit la concentration de soluté en osmole (Osm) par litres (l), ou encore par son *osmolalité* qui traduit la concentration de soluté en (Osm) par kg de solvant (kg). Pour le cas de l'eau ces deux termes sont équivalents.

L'osmolarité diffère de la molarité d'un solvant lorsqu'il y a dissociation en ions. Ainsi une mole de NaCl, équivaut à 2 Osm puisque cette molécule se dissocie en Na<sup>+</sup> et Cl<sup>-</sup> dans un solvant aqueux.

La solution la plus concentrée des deux est dite hypertonique tandis que la moins concentrée est dite hypotonique. S'exerce alors sur la membrane une pression proportionnelle à la différence de concentration des deux milieux. Pour équilibrer la concentration le solvant passera toujours de la solution hypotonique à la solution hypertonique. A l'équilibre la situation est dite isotonique.

Lorsqu'une cellule est placée en milieu hypertonique, la cellule aura tendance à se vider de son eau, elle diminue alors de volume, et sa surface se crénelle. Au contraire, dans un milieu hypotonique, la cellule absorbe l'eau et gonfle. Si le milieu est trop hypertonique, la cellule éclate.

#### **II.2.1.2.b Charge Osmotique des agents de contraste.**

Les agents de contraste disposent de charges osmotiques différentes. L'influence de la charge osmotique a été étudiée : chez l'animal, certains cas d'hypertension, associés à une différence de pression osmotique trop grande, ont été notés. Chez l'homme, en revanche, aucun problème cardiovasculaire n'a été relevé à ce jour.

Il faut cependant préciser qu'en ce qui concerne la cytotoxicité, la différence de pression osmotique peut se révéler déterminante. Winkleman *et al.* ont piégé des cellules de fibroblaste dans un milieu cellulaire (DMEM : Dulbecco's Modified Eagle Medium) contenant 40 mM de Gd-DTPA. Ce Gd-DTPA a été précédemment dilué de manière à ce que la charge osmotique de la solution (278 mOsm) soit équivalente à la charge osmotique d'une cellule de mammifère (300 mOsm) [16].

Nous avons fait au même titre, des mesures d'osmolarité du Gd-BOPTA avec un osmomètre Typ 6 de la société Löser (Berlin, Allemagne). Comme le montre la figure 5.9, les cellules sont exposées à des pressions osmotiques très élevées. A titre d'exemple, pour une concentration de 85 mM en Gd-BOPTA, l'osmolalité du milieu est d'environ 490 mOsm.kg<sup>-1</sup> ce qui représente par rapport au milieu intercellulaire (300 mOsm.kg<sup>-1</sup>) une différence importante.

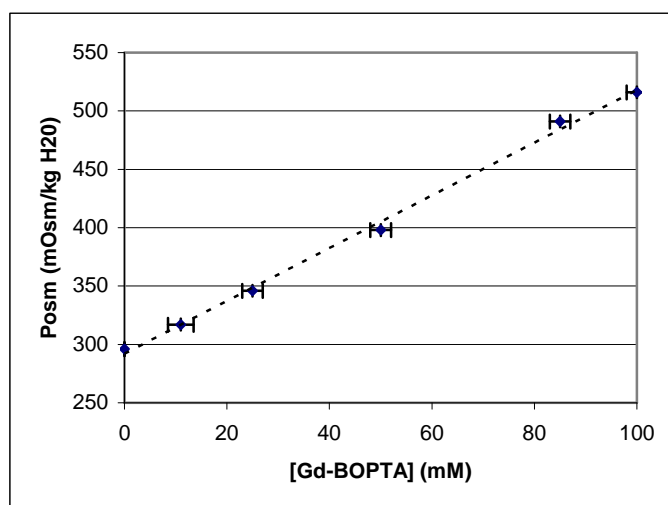


figure 5.9 :Pression osmotique du milieu de culture (DMEM) en fonction de sa concentration en Gd-BOPTA.

Pour nous affranchir de cette hypertonicité, il faudrait, comme l'ont fait Winkleman *et al.* [16], ajuster la dilution du Gd-BOPTA avec de l'eau dé-ionisée pour obtenir une osmolalité proche de celle de la cellule. Une autre solution serait d'utiliser un autre agent de contraste. Dans la prochaine partie, nous étudions la cytotoxicité de 3 agents de contraste sur les cellules Jurkat d'osmolalité différente.

## II-2.2 Etude de la cytotoxicité d'agents de contraste sur des cellules Jurkat

Nous présenterons dans cette partie des études de cytotoxicité du Gd-BOPTA sur des cellules Jurkat. Ces cellules sont des lymphocytes, elles ont été choisies car elles n'adhèrent pas entre elles ou au substrat, il est donc facile de les compter en fin d'expérience. Constatant sa toxicité, nous avons répété l'expérience en la comparant à deux autres agents de contraste (le Gd-DOTA et le Gd-HP-DO3A) de pression osmotique beaucoup plus faible.

### II-2.2.1 Etude du comportement cellulaire en présence constante d'agents de contraste

Les cellules Jurkat ont été exposées dans une microplaque 96 puits à une gamme de milieux de culture (DMEM) contenant du Gd-BOPTA, du Gd-DOTA ou du Gd-HP-DO3A à des concentrations comprises entre 0 et 100 mM. La concentration initiale en cellules ( $2.10^4$  cellules. $ml^{-1}$ ) a été choisie pour éviter une surpopulation cellulaire après 48 h ( $>1-2 \cdot 10^6$  cellules. $ml^{-1}$ ). En ce qui concerne le Gd-BOPTA à 0.5M, son pH a été estimé à 6,3 à l'aide d'un papier pH. Cette première donnée permet d'ores et déjà de constater que les cellules sont placées dans un milieu non-physiologique. Les cellules ont été maintenues dans les conditions normales de culture ( $T = 37^\circ C$  et taux de  $CO_2 = 5\%$ ). A des temps fixés de 2 h, 4 h, 24 h, 30 h et 54 h, 100  $\mu l$  des milieux contenant des cellules ont été prélevés au millilitre initial. Les cellules ont ensuite été marquées grâce à un marqueur fluorescent « Live & Dead » (Guava ViaCount Reagent). Le taux de mortalité cellulaire ainsi que le taux de croissance cellulaire

ont été dénombrés au moyen d'un cytomètre de flux Easy Cyte de Guava Technologies (San Francisco, Etats-Unis) (figure 5.10). Chaque mesure a été dupliquée. Les marges d'erreur représentent l'écart entre les deux mesures.

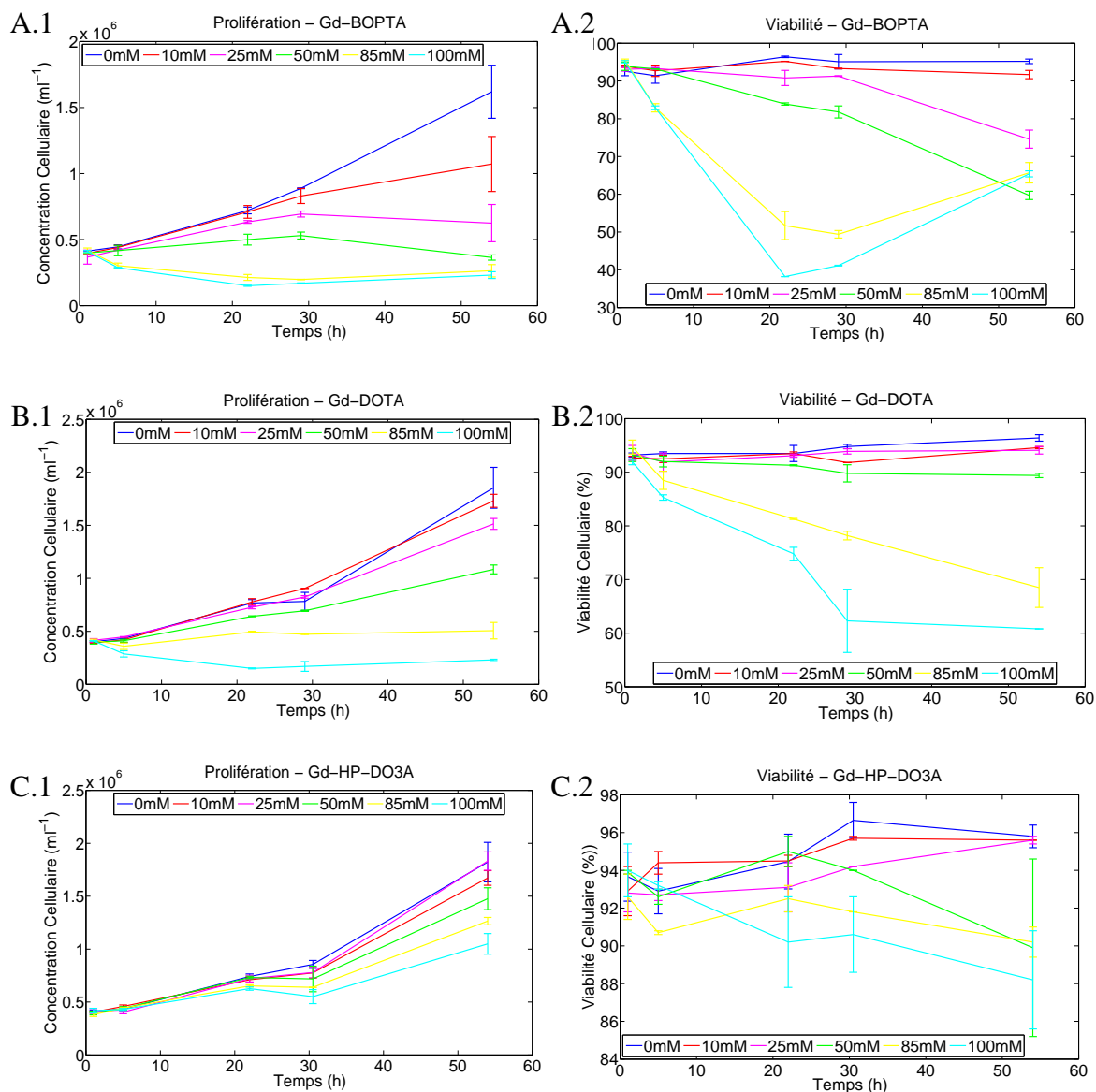


figure 5.10 : Courbes de prolifération et de viabilité de cellules Jurkat en présence (A) de Gd-BOPTA, (B) de Gd-DOTA et de (C) Gd-HP-DO3A.

Nous pouvons remarquer que le Gd-BOPTA est l'agent de contraste le plus toxique des 3 produits sur une période de 2 jours. En effet, à haute concentration (85 mM – 100 mM), tant la prolifération que la viabilité cellulaire chutent durant le premier jour, on observe ensuite une stabilisation voire une recrudescence de la viabilité cellulaire avec une légère remontée de la prolifération cellulaire. Pour de plus faibles concentrations (25 mM et 50 mM), l'effet semble être retardé, la prolifération augmente et la viabilité se maintient ou décroît sensiblement. Lors du deuxième jour la prolifération chute avec la viabilité. Les cellules ont peut-être déclenché leur apoptose, ce qui explique le retard de 24 h. A l'inverse, pour des concentrations plus élevées, le choc est plus brutal, la cellule pourrait se nécroser directement.



Pour le Gd-DOTA, l'effet est sensiblement le même à haute concentration (100 mM). La prolifération décroît au début pour se redresser au bout d'un jour. La viabilité quant à elle décroît mais ne remonte pas par la suite. Pour de plus faibles concentrations, la courbe de prolifération reste croissante en permanence et la viabilité se maintient. Globalement, la toxicité semble être moindre que pour le Gd-BOPTA.

Pour le Gd-HP-DO3A, les effets sont encore plus amoindris. La prolifération est certes atténuée pour des hautes concentrations, mais la baisse de la viabilité cellulaire est très faible en comparaison des agents de contraste précédents. De plus faibles concentrations en Gd-HP-DO3A n'ont quasiment aucune conséquence sur la viabilité ni sur la prolifération cellulaires.

### II-2.2.2 Etude du comportement cellulaire après 3 heures d'exposition au Gd-BOPTA

Il semble donc, à première vue, que le Gd-HP-DO3A soit bien moins toxique que le Gd-BOPTA. Toutefois, cette expérience de toxicité serait plus représentative si on laissait les cellules pendant plusieurs jours sur une puce. Néanmoins, la plupart des applications visées telles que le matricage de cellules et le tri sélectif de cellules en utilisant le piégeage diamagnétique ne demanderaient qu'une exposition de quelques minutes à quelques heures. Aussi avons-nous regardé la viabilité cellulaire lorsque les cellules sont exposées au Gd-HP-DO3A pendant une durée de 2 à 3 heures pour ensuite les replacer dans leur milieu d'origine, afin d'observer si la présence de Gd-HP-DO3A produit des changements dans leurs comportements. Lors des étapes de lavage, nous les avons centrifugées 2 fois pour se débarrasser au maximum de l'agent de contraste. Pour une meilleure statistique, nous avons fait des triplicats, ce qui nous permet de calculer les incertitudes via un écart type sur ces valeurs. Nous mesurons l'évolution de leur prolifération ainsi que de leur viabilité à partir de l'instant où les cellules sont remises dans leur milieu d'origine (figure 5.11).

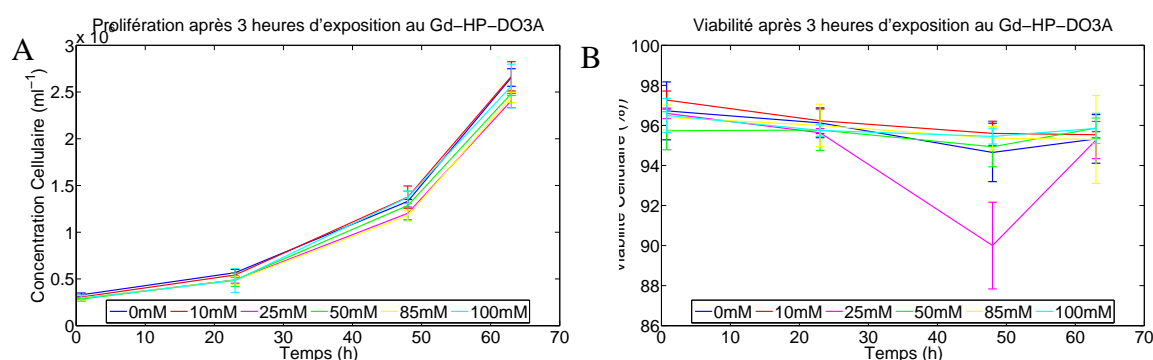


figure 5.11 : Etude de la prolifération et de la viabilité de cellules Jurkat après une exposition de 3 heures au Gd-HP-DO3A. Aucun effet n'est détectable par un test « live and dead ».

Nous ne remarquons aucun effet sur la prolifération et la viabilité cellulaires lorsque les cellules sont soumises durant 3 heures au Gd-HP-DO3A. Un point seulement sur la courbe de viabilité cellulaire, reste inexpliqué. Ces résultats montrent qu'un piégeage diamagnétique de cellules peut être envisagé à des concentrations élevées de Gd-HP-DO3A pendant une durée limitée sans conséquence après sur la viabilité de la cellule.

Compte-tenu de la différence de toxicité remarquable entre ces trois agents de contraste le Gd-HP-DO3A sera utilisé dans les expériences de lévitation de cellules à venir.

### II-2.2.3 Etude du comportement cellulaire en présence d'un milieu hypertonique d'osmolalité correspondante aux agents de contraste

Nous avons tenté de corréler les différences de toxicité de ces trois différents agents de contraste à leur osmolalité respective. En effet, l'osmolalité du Gd-BOPTA se révèle être très élevée (516 mOsm/kg H<sub>2</sub>O pour 100 mM (cf. figure 5.9), tandis que pour le Gd-DOTA l'osmolalité est de 432 mOsm/kg H<sub>2</sub>O et pour le Gd-HP-DO3A l'osmolalité, encore plus faible, est équivalente à 341 mOsm/kg H<sub>2</sub>O. La question est donc de savoir si la pression osmotique de l'agent de contraste influence la toxicité cellulaire. Nous avons donc comparé la toxicité induite par 100 mM de Gd-BOPTA, 100 mM de Gd-DOTA et 100 mM de Gd-HP-DO3A à celle d'une solution de sucrose d'osmolalité correspondante (tableau 5.2).

Agent de contraste		Sucrose
Agent de contraste	Posm (mOsm/kg H <sub>2</sub> O)	Posm (mOsm/kg H <sub>2</sub> O)
Gd-BOPTA	516	485
Gd-DOTA	432	405
Gd-HP-DO3A	341	344

tableau 5.2 :Pression osmotique des agents de contraste à 100 mM dans du DMEM et pression osmotique correspondante par ajout de sucrose.

Suite à cette expérience, il n'a été noté aucune altération significative de la viabilité ni de la prolifération cellulaires avec le cytomètre en flux. Ce n'est donc pas la pression osmotique qui joue directement un rôle sur la viabilité cellulaire.

Cependant, une dernière éventualité peut être envisagée. Lors de l'endocytose du milieu paramagnétique, la pression osmotique pourrait faire éclater les vésicules contenant l'agent de contraste. L'agent de contraste serait ainsi libéré au sein de la cellule, affectant ainsi sa viabilité. En effet, les agents de contraste de forte osmolalité nuisent à la cellule contrairement aux solutions de sucrose qui est métabolisé par la cellule. Cette hypothèse reste à vérifier, en regardant l'évolution des endosomes au sein de la cellule pour les différents agents de contraste.

### II-2.3 Conclusion sur les expériences de cytotoxicité

Dans la littérature, la toxicité des agents de contraste reste un phénomène peu étudié à l'échelle de la cellule. Nous avons montré dans cette partie que la toxicité était fortement dépendante de l'agent de contraste utilisé. Le Gd-BOPTA, initialement choisi parce que disponible en plus grande quantité, s'avère être plus toxique que les autres. Notre étude nous a amené à sélectionner un agent de contraste aux propriétés physiques similaires, mais ayant une toxicité bien moindre : le Gd-HP-DO3A. Pour des temps d'exposition de quelques heures, le Gd-HP-DO3A n'a aucune influence sur la prolifération, ni sur la viabilité cellulaire.

Néanmoins, compte tenu des fortes similitudes en matière de densité, de susceptibilité et de la plus grande quantité à disposition, nous avons continué à utiliser le Gd-BOPTA au cours de des expériences suivantes. Il n'en demeure pas moins que pour les prochaines expériences dédiées à la lévitation de cellule, ce sera le Gd-HP-DO3A qui sera utilisé.

### **II-3 Diminution de la concentration de l'agent de contraste**

Pour réduire la toxicité cellulaire, en plus de jouer sur la nature de l'agent de contraste, la concentration en agent de contraste peut être minimisée. Dans la partie I-2.2, nous avons montré que le piégeage d'objets en milieu liquide paramagnétique nécessitait l'emploi d'une concentration minimale d'agent de contraste. Dans les cas étudiés, la concentration minimale en agent de contraste restait assez élevée compte tenu des géométries de la puce peu appropriées aux cellules ou aux billes de polymère. Au cours de la thèse, nous avons fabriqué de nouvelles puces, comme nous l'avons exposé au chapitre 3. Certaines d'entre elles, spécialement dédiées au piégeage cellulaire permettent de diminuer considérablement les concentrations en agent de contraste requises pour le piégeage diamagnétique de puces. Nous montrerons expérimentalement dans cette partie l'évolution de la diminution de l'agent de contraste sur la lévitation diamagnétique. Les résultats expérimentaux seront ensuite confrontés aux simulations analytiques.

#### **II-3.1 Description de l'expérience**

Dans cette expérience, nous utilisons une puce dont la géométrie a été proposée par Marie Frénéa Robin du laboratoire Ampère. Elle est composée de plots magnétiques de 50  $\mu\text{m}$  de côté, espacés de 50  $\mu\text{m}$  (figure 5.12). Cette puce est placée dans une chambre microfluidique réalisée avec un ruban « double face » épais, découpé au centre pour pouvoir insérer la puce (8x8mm).

Nous avons mis en lévitation des billes de polystyrène de 10  $\mu\text{m}$ , de couleur rouge avec une densité 1050  $\text{kg.m}^3$  et de susceptibilité  $-8,21.10^{-6}$  SI [19,38]. Compte tenu de ces données, les billes représentent un modèle correspondant aux cellules Jurkat ( $\chi \sim -910^{-6}$ ,  $\rho=1060-1080$ ), aux phénomènes d'endocytose près.

Nous avons donc réduit progressivement la concentration en Gd-BOPTA de 100 mM à 3 mM et observé la position des billes. La hauteur de lévitation a été mesurée en défocalisant le microscope pour avoir tour à tour une image nette des billes et de la couche d'aimant.

#### **II-3.2 Résultats**

##### **II-3.2.1 Des puits énergétiques différents suivant la concentration en agent de contraste**

Pour une concentration de 100 mM, les billes sont repoussées par la couche d'aimant mais n'ont pas de position de lévitation stable. Elles semblent flotter entre 70 et 90  $\mu\text{m}$  au-dessus de la puce, jusqu'à être finalement toutes repoussées hors de la puce magnétique. En conséquence, elles s'accumulent peu à peu sur le bord de la puce.

Les puits magnétiques apparaissent progressivement pour des concentrations intermédiaires (66-50-33-17 mM). Les billes trouvent leur position de lévitation dans les puits entre les aimants tout en évitant soigneusement les intersections (figure 5.12).

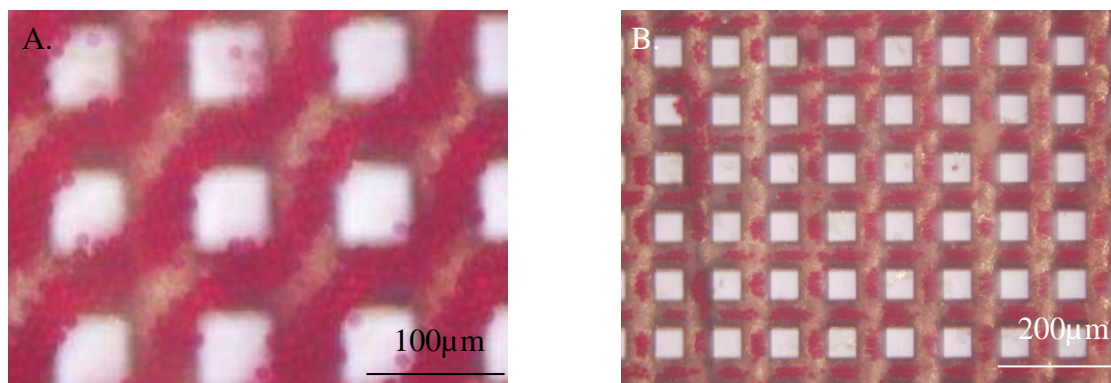


figure 5.12 : Billes rouges de polystyrène piégées diamagnétiquement en présence de 66 mM (A.) et de 16 mM (B.) de Gd-BOPTA. Les billes sont localisées principalement entre les aimants.

A d'encore plus faibles concentrations (8 et 6 mM), les billes se placent distinctement au centre des intersections comme au centre des rainures séparant les aimants (figure 5.13). Ce qui laisse présager la présence de deux puits magnétiques bien distincts.

En dessous de ces concentrations (3 mM), les billes sédimentent exclusivement dans les intersections. Aucune bille n'est trouvée ailleurs.

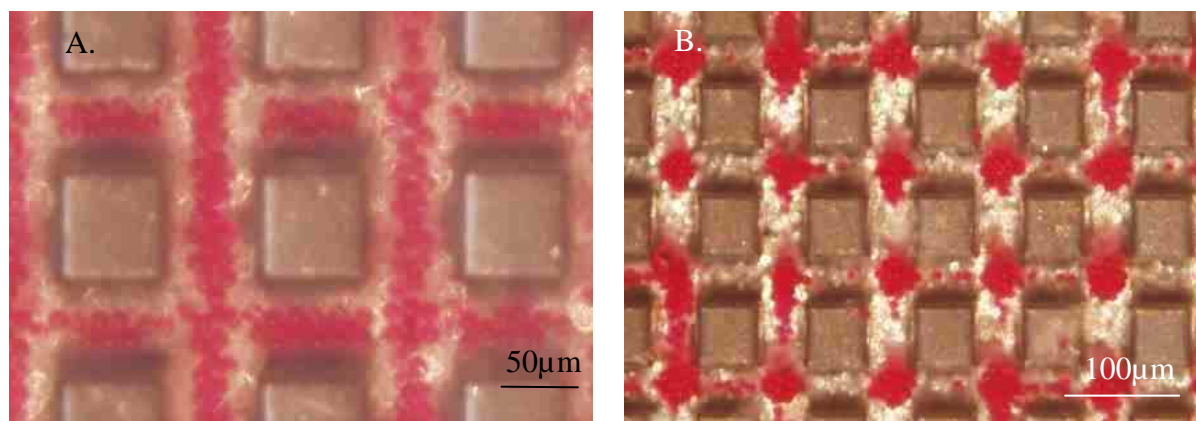
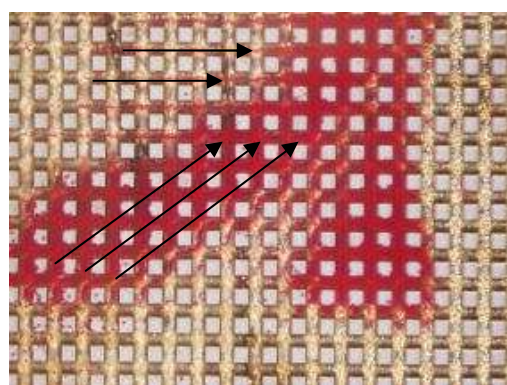


figure 5.13 : A. Les billes rouges de polystyrène sont piégées diamagnétiquement en présence de 6,6 mM de Gd-BOPTA. B. En présence de 3 mM de Gd-BOPTA, les billes rouges sédimentent aux intersections des rainures.

### II-3.2.2 Concentration des billes au centre des puces

Une partie des billes sédimente de manière uniforme sur la puce. Par ailleurs, l'ensemble des billes en suspension se concentre simultanément au centre de la puce (figure 5.14). Ce phénomène n'est pas dû à la gravité, la puce étant placée horizontalement. Le cas échéant, les

billes se seraient dirigées vers un bord de la puce et nous aurions observé une défocalisation d'une partie de la puce comme c'était le cas dans la figure 5.5.



→ Directions d'écoulement des billes

figure 5.14 : Concentration des billes sur la puce.

Ces mouvements pourraient provenir d'un effet Marangoni thermique, dû à l'échauffement du milieu par la lampe [39]. L'écoulement créé présente des zones de champs de vitesse nulles. Ce serait à ces endroits où viennent se concentrer les billes. Cette hypothèse demande toutefois à être vérifiée.

### II-3.3 Comparaison avec les simulations analytiques

Les simulations nous ont permis de comparer la hauteur des puits magnétiques ainsi que leur position sur la puce.

#### II-3.3.1 Modélisation des hauteurs des puits en fonction de la concentration

Il est intéressant de confronter les résultats expérimentaux à l'expérience, aussi avons-nous tenté d'expliquer par le biais d'une simulation analytique sous CADES, l'évolution des puits magnétiques en fonction de la concentration de Gd-BOPTA.

Les hauteurs des puits ont été calculées en cherchant les positions pour lesquelles la force de répulsion diamagnétique s'annulait de manière stable. Les valeurs obtenues ont été comparées à celles mesurées expérimentalement. Expérimentalement, ces concentrations vont de 6 mM à 66 mM.

Pour des concentrations variant de 8 à 66 mM, la tendance de l'évolution de la hauteur calculée est bien la même (figure 5.15.B). Toutefois, les hauteurs simulées s'avèrent plus élevées que celles mesurées expérimentalement. Enfin, pour une concentration de 6 mM, les calculs ne prédisent pas de lévitation stable aux intersections des rainures, contrairement à ce qui est observé expérimentalement. A l'heure actuelle, nous ne pouvons expliquer ces différences avec certitude. Toutefois, les disparités proviennent certainement :

- ⇒ de la forte rugosité du fond du gap, non prise en compte dans la modélisation (Chapitre 3 Section II-3)
- ⇒ et surtout de la rémanence de l'aimant, qu'on ne connaît pas avec précision et qui est très certainement anisotrope. Dans le présent cas, nous l'avons supposé forte, égale à 1,2 T, mais elle peut très bien être inférieure (cf. chapitre 3 Section II-4.3).

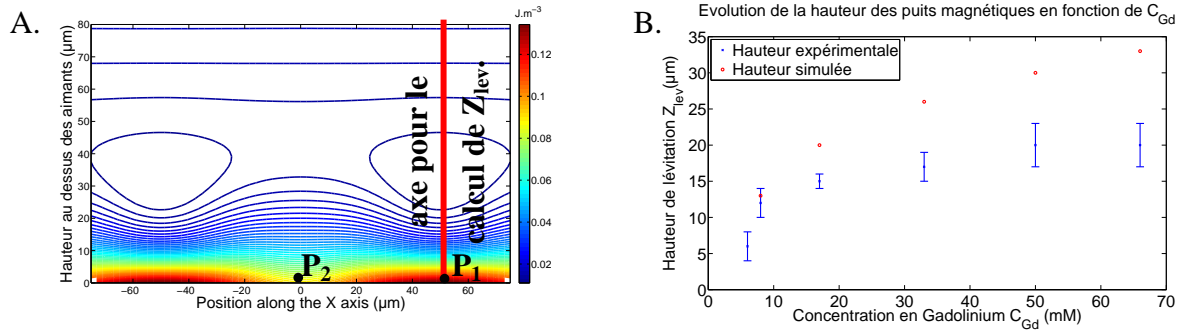


figure 5.15 : Mesures et simulations des hauteurs de lévitation. A. Plan de coupe du profil énergétique le long d'une rainure. B. Comparaison des hauteurs mesurées avec celles simulées.

### II-3.3.2 Modélisation des positions et des profondeurs des puits dans le plan

Le profil de l'énergie volumique totale a ensuite été tracé aux hauteurs de lévitation mesurées (figure 5.16.B). A titre d'exemple, nous représentons la position des puits énergétiques calculés dans le plan vertical pour une hauteur de 20 μm avec une concentration de 66 mM de Gd-BOPTA (figure 5.16.A). La simulation montre que la position et la profondeur des puits énergétiques varie en fonction de la concentration en agent de contraste (figure 5.16.B), comme le laissait supposer l'expérience.

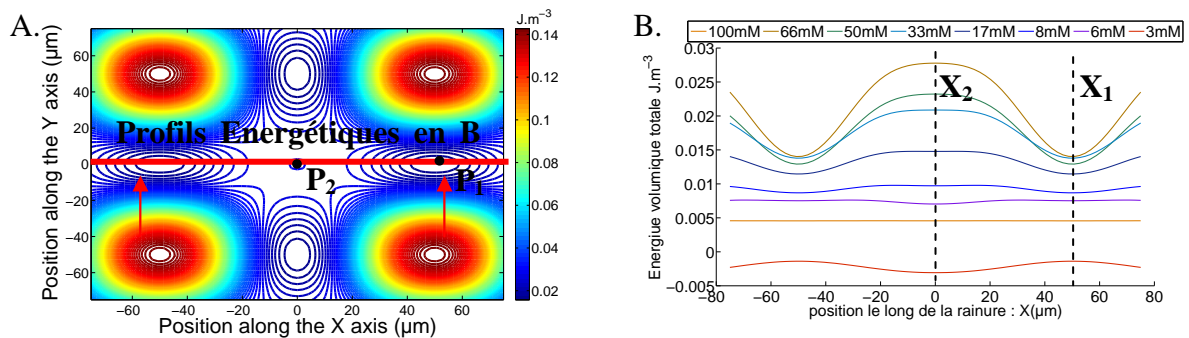


figure 5.16 : Position des puits énergétiques. A. Plan de coupe horizontal des isovaleurs énergétiques (position entre les aimants P<sub>1</sub>=(50,0), intersection des rainures P<sub>2</sub>=(0,0)) à une hauteur de 20 μm avec C(Gd-BOPTA) = 66 mM. B. Profils d'énergie volumique le long de la rainure, visualisation des positions des puits de potentiel en fonction de C(Gd-BOPTA).

Les courbes, retraçant le profil de l'énergie volumique totale le long de la rainure et entre les aimants, montrent que pour les concentrations élevées (8-66 mM) en agent de contraste, les positions stables se trouvent dans les rainures entre deux aimants adjacents (P<sub>1</sub>) alors que pour



de plus faibles concentrations, les billes vont plutôt se situer aux intersections des rainures ( $P_2$ ), qu'elles soient ou non piégées. Pour une concentration de 100 mM, le puits est plat et la position de lévitation est donc indifférenciée, ce qui explique qu'aucune position stable ne soit trouvée sur l'aimant (cf. section II-3.2.1).

### II-3.4 Conclusion et perspectives sur la réduction en concentration d'agents de contraste

Nous avons montré et tenté d'expliquer les différents pièges diamagnétiques formés en fonction de la concentration de Gd employée. Autrement dit, les positions des billes piégées dépendent du contraste en susceptibilité et du contraste en densité. Les billes de polystyrène utilisées possèdent une densité et une susceptibilité proches de celles des cellules. Les simulations réalisées confirment l'évolution de nos observations expérimentales, même si nous n'arrivons pas à retrouver les hauteurs de lévitation de manière parfaite.

Les concentrations en agent de contraste ont pu être réduites drastiquement grâce à la géométrie favorable de la puce. **Le piégeage diamagnétique a été obtenu jusqu'à 6 mM**, ce qui représente une susceptibilité volumique du milieu de  $6,7 \cdot 10^{-6}$  SI, soit un contraste en susceptibilité de  $-1,5 \cdot 10^{-6}$  SI pour une différence de densité de  $50 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$ . Aucune bille ne sédimente pour cette concentration : la surface repousse ou piège dans des puits situés au dessus d'elle, la quasi-totalité des particules. Une telle surface pourrait être appelée « surface diaphobe » à l'instar des surfaces superhydrophobes qui minimisent le contact avec l'eau. Compte-tenu de la densité des cellules qui est un peu plus élevée que celle des billes, la concentration en agent de contraste requise sera sans doute légèrement supérieure

Considérant les différentes positions des billes pour des contrastes en susceptibilité et en densité très faibles, nous avons pensé utiliser la lévitation-répulsion diamagnétique pour faire du tri de particules. De nouveaux concepts de séparation de particules sont développés dans la partie suivante.

## III. Vers un tri diamagnétique sur micro-aimants

Deux types de tri basés sur la lévitation diamagnétique sont développés dans cette partie. Le tri par lévitation diamagnétique revient à différencier les particules suivant la stabilité de leur piégeage. Comme expliqué au chapitre 2 (Section V-2.3), pour obtenir la lévitation, il faut que le puits magnétique soit stable verticalement et horizontalement. Ces deux types de stabilité peuvent donner lieu à de nouveaux types de tri. Nous démontrerons une méthode de tri « vertical » en séparant des billes de verre et des billes de polystyrène. Nous montrerons dans une deuxième partie le concept du tri « horizontal » qui a été étudié dans le cadre du stage de Yedukondala Raju Prathikantom, étudiant Indien en 3<sup>ème</sup> année de Licence que j'ai co-encadré durant ma thèse entre mai et Juillet 2008.

### III-1 Tri vertical suivant la susceptibilité et la densité de billes

Dans la section précédente, nous avons constaté le piégeage diamagnétique de billes de polystyrène pour des contrastes en susceptibilité très faibles ( $\Delta\chi \sim 2 \cdot 10^{-6}$ ). Nous voulons

montrer désormais qu'il est possible de différencier au moyen du piégeage diamagnétique deux types différents de billes. Pour ce faire, des billes de polystyrène ( $\chi = -8,21 \cdot 10^{-6}$  SI et  $\rho = 1050 \text{ kg.m}^{-3}$ ) et des billes de verre ( $\chi = 2,2 \cdot 10^{-7}$  SI et  $\rho = 1100 \text{ kg.m}^{-3}$ ) ont été injectées dans une concentration de 6 mM de Gd-BOPTA ( $\chi_{\text{sol}} = -6,7 \cdot 10^{-6}$ ). Nous avons observé la sédimentation des billes de verre au niveau des intersections des rainures alors que les billes de polystyrène lévitaient (figure 5.17).

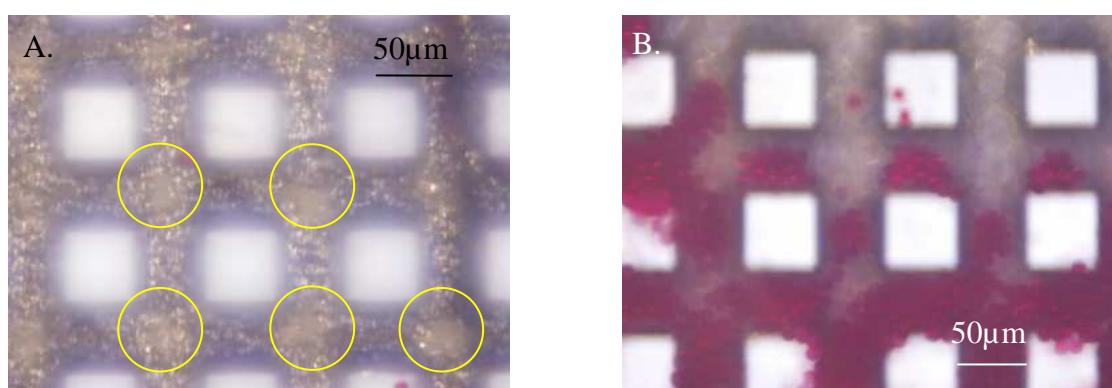


figure 5.17 : Séparation de billes de verre (entourée en jaune) et de billes de polystyrène (rouges) par sédimentation des billes de verre et maintien des billes de polystyrène dans les pièges diamagnétiques. A. Focalisation du microscope sur les billes de verre au fond des rainures. B. Piégeage et concentration des billes de polystyrène au centre de la puce.

Il est donc possible de séparer deux types différents de particules par leur densité et par leur susceptibilité sur des micro-aimants. Nous pensons que ce même principe pourrait s'appliquer pour trier des cellules possédant des propriétés endocytotiques différentes ou encore à la séparation de globules rouges désoxygénés (légèrement paramagnétiques) et de globules blancs.

### III-2 Tri horizontal suivant la taille des particules

Nous avons montré dans la partie ci-dessus que nous pouvions faire la différence entre des particules qui sédimentaient et d'autres qui restent piégées. Ce principe conduit toutefois à renoncer aux billes qui ont sédimenté. Aussi avons-nous étudié la stabilité horizontale des particules suivant leur taille dans le but de déplacer sélectivement les particules vers divers endroits de la puce.

#### III-2.1 Bref rappel sur la notion de stabilité

Au chapitre 2, nous avons abordé la notion de stabilité en fonction de la force perturbatrice. La stabilité est ici définie comme la capacité du puits à retenir un objet piégé. En première approximation, nous pouvons dire qu'un objet reste piégé si la force perturbatrice ne dépasse pas la force de rappel maximum diamagnétique  $F_{yM \text{ mag}}$ .

Regardons l'influence de la taille des particules en lévitation sur sa stabilité et ce en fonction du type de force perturbatrice. En effet, les forces de rappel diamagnétiques sont



proportionnelles au volume de la particule. Les forces perturbatrices, quant à elles, peuvent dépendre du volume, de la surface ou du diamètre. On s'attend donc à ce que la stabilité des objets soit différente suivant la taille de l'objet piégé et suivant la nature de la force perturbatrice. Pour comparer la stabilité de deux billes (1 & 2) de taille différente, il nous faut donc comparer les rapports de la force de rappel diamagnétique  $F_{mag}$  sur les forces perturbatrices  $F_p$

$$\frac{F_{yM\ mag\ 1}}{F_{p1}} < ? > \frac{F_{yM\ mag\ 2}}{F_{p2}} \quad (5.17)$$

Comparer la stabilité de deux billes revient donc à comparer le rapport des forces diamagnétiques sur le volume  $V$ , la surface  $S$  ou encore le diamètre  $D$  de la particule suivant le type de force perturbatrice envisagé

$$\frac{F_{yM\ mag\ 1}}{V_1} < ? > \frac{F_{yM\ mag\ 2}}{V_2}; \frac{F_{yM\ mag\ 1}}{S_1} < ? > \frac{F_{yM\ mag\ 2}}{S_2}; \frac{F_{yM\ mag\ 1}}{D_1} < ? > \frac{F_{yM\ mag\ 2}}{D_2} \quad (5.18)$$

Rappelons que les forces de perturbation envisagées :

- ⇒ Des forces volumiques :
  - La force de gravité, en inclinant la puce.
  - Une force magnétophorétique ou diélectrophorétique en intégrant des électrodes ou des conducteurs sur la puce.
  - Une force d'inertie d'entraînement produite par une agitation (e.g. piézoélectrique).
- ⇒ Des forces surfaciques comme la pression radiative exercée par un laser. Ce type d'excitation a été réalisé en collaboration avec Christian Pigot et présenté dans sa thèse [40].
- ⇒ Des forces comme celle de Stokes dont la valeur évolue proportionnellement à son diamètre. On pourrait les obtenir en imposant un flux sur la particule.

Nous étudierons l'évolution des forces de rappel diamagnétiques sur le volume et sur le diamètre de la particule suivant le type d'excitation envisagé. Nous verrons ainsi l'évolution de la stabilité des billes différer suivant le type de perturbation appliquée.

### III-2.2 Modélisation de la stabilité des billes suivant leur taille

La stabilité de billes de polystyrène piégées dans des puits magnétiques a été modélisée. Cette étude permet d'évaluer :

- ⇒ la stabilité de billes de tailles différentes piégées dans un puits de dimension donnée,
- ⇒ l'évolution de la stabilité d'une même bille en fonction de la dimension du puits.

La modélisation a porté dans un premier temps sur le cas d'une perturbation s'exerçant proportionnellement au volume des particules, puis sur des perturbations s'exerçant proportionnellement à leur seul diamètre.

Nous avons tracé les forces de rappel magnétique pour différentes tailles de billes de polystyrène ( $\chi = -8,21 \cdot 10^{-6}$  SI et  $\rho = 1050 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$ ) piégées au-dessus de puits de différentes tailles dans un liquide paramagnétique contenant 50 mM de Gd-BOPTA ( $\chi_{\text{sol}}=8 \cdot 10^{-6}$  SI,  $\rho=1020 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$ ). La taille des puits magnétiques est donnée par la largeur des aimants et la largeur du gap (distance entre les aimants) qui varient homothétiquement (l'épaisseur d'aimant est gardée constante). On considèrera donc qu'un puits magnétique est situé entre deux aimants de largeur identique à la distance qui les sépare (gap), comme le montre la figure 5.18.

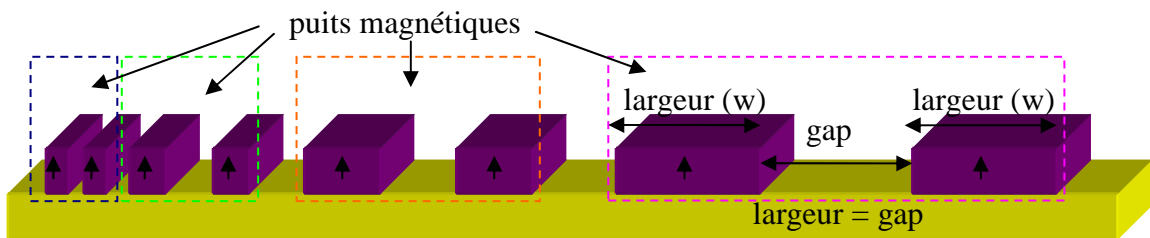


figure 5.18 : Variation homothétique de la largeur et du gap des aimants.

### III-2.2.1 Cas d'une force de perturbation proportionnelle au volume (e.g. gravité)

Dans ce cas, on supposera des billes lévitant de manière stable au-dessus des puits magnétiques représentés en figure 5.18. La force magnétique et le poids s'exercent sur ces billes comme le montre la figure 5.19.

Si la puce est inclinée d'un angle  $\alpha$ , la force volumique perturbatrice s'appliquant sur les particules est de  $F_{y\text{ pv}} = \rho g \sin(\alpha)$ . Lorsque la composante des forces de rappel magnétique volumique  $F_{yM\text{ mag}}$  est supérieure à cette force, la bille reste dans le puits, Si cette force de perturbation s'élève au-dessus de la force de rappel diamagnétique, la bille sort du puits.

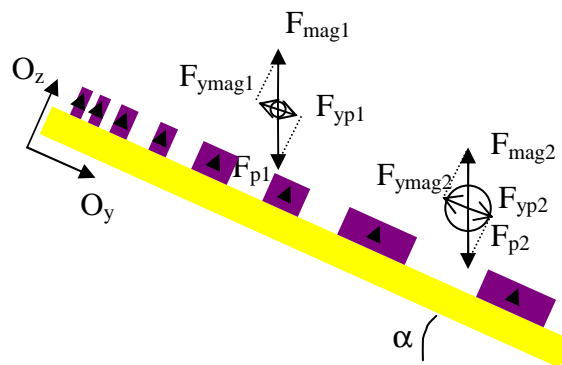


figure 5.19 : Inclinaison de la puce d'un angle  $\alpha$  : les billes subissent alors une force de rappel magnétique  $F_{y\text{ mag}}$  qui s'oppose à la composante du poids  $F_{yp}$  dans l'axe  $Oy$ .

Comme expliqué au chapitre 2 (Section IV-1.3) le poids est faible par rapport à la force diamagnétique. Par conséquent, les angles nécessaires pour sortir une population de particules et ainsi effectuer le tri sont importants. Supposons que nous inclinions la puce à 45°. En se référant à la figure 5.20, on remarque que les petites billes de 1 µm sont stables quel que soit le puits magnétique. Les billes de 2 µm sont instables au dessus des puits de 0,5 µm : elles vont alors se déplacer jusqu'à être piégées de manière stable dans des puits plus gros. Les billes de 4 µm de diamètre sont éjectées des puits de taille inférieure à 3 µm. Enfin, les plus grosses sont éjectées des puits au moins inférieurs à 5 µm. Après inclinaison, la position des billes est donnée par la figure 5.21 .

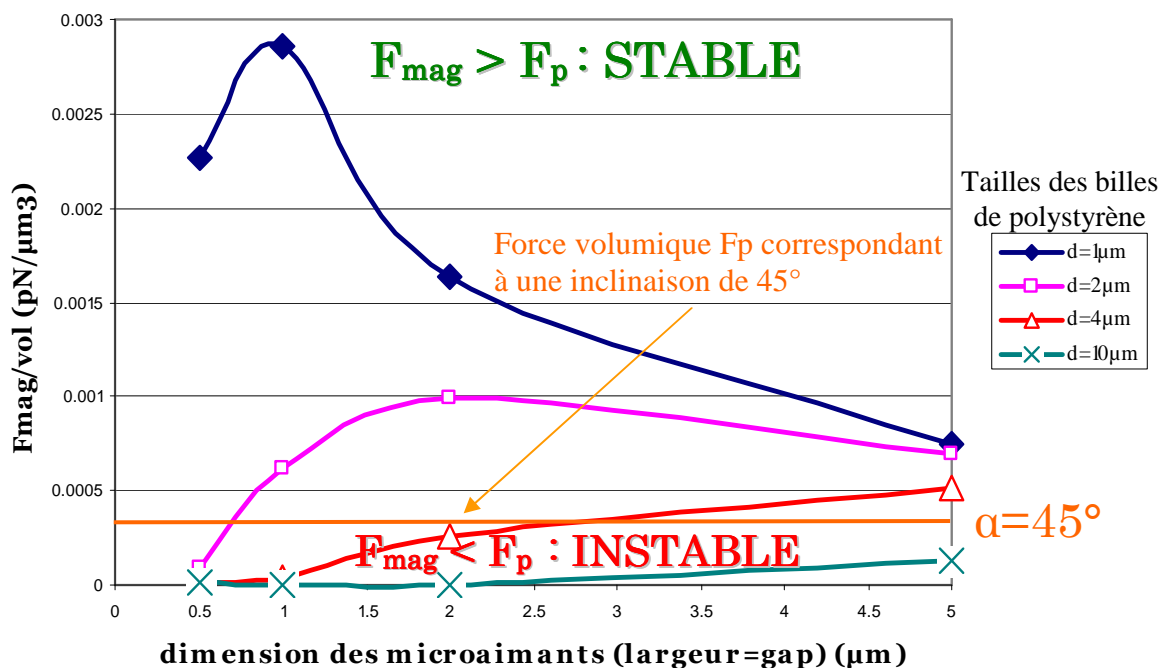


figure 5.20 : Evolution des forces de rappel volumique suivant la dimension des puits magnétiques pour des microaimants de 5µm d'épaisseur

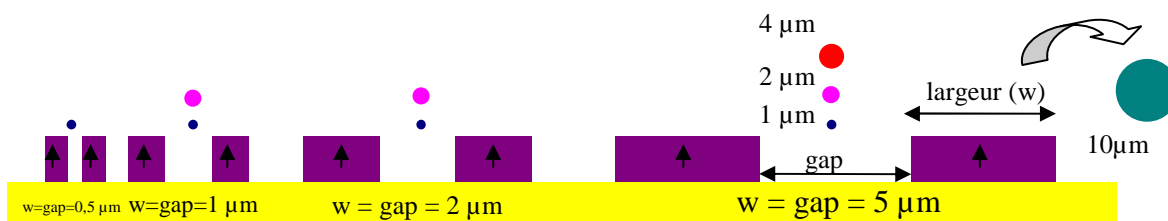


figure 5.21 : Distribution des billes sur la puce après inclinaison à 45°

Notons cependant que les petites billes sont stables dans tous les puits pris en compte. En effet, leur force de rappel peut être égale à plusieurs fois le poids de la particule. Aussi se peut-il qu'on ne puisse pas éjecter les petites billes du puits en inclinant simplement la puce. Pour remédier à ce problème, plusieurs méthodes peuvent être envisagées :

- ⇒ diminuer la concentration d'agent de contraste pour réduire la stabilité du piège.
- ⇒ rendre le milieu plus dense pour élever la hauteur de lévitation des billes et ainsi diminuer la stabilité du piégeage.
- ⇒ utiliser une autre force de perturbation possédant une autre loi d'échelle comme le flux laminaire.

### III-2.2.2 Cas d'un flux laminaire : perturbation proportionnelle au diamètre des particules.

Etudions la stabilité de billes soumises à un flux laminaire arrivant perpendiculairement à des pièges magnétiques linéaires et regardons sous quelles conditions les billes restent piégées. Nous considérons de même un réseau d'aimants dont la largeur et le gap varient homothétiquement comme le montre la figure 5.22.

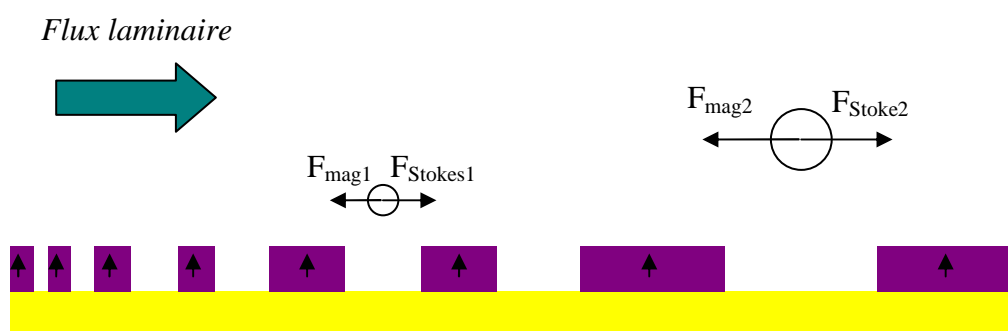


figure 5.22 : Sur chacune des billes s'applique la force de rappel magnétique et la force de Stokes. La stabilité des billes est étudiée suivant leur taille et la taille des puits dans lesquels elles sont situées.

Les forces de Stokes dépendent de la taille de la particule tandis que les forces magnétiques dépendent du volume. Comparer la stabilité des billes, revient à étudier le rapport de la force sur la taille de la particule. La figure 5.23 décrit l'évolution de ce rapport pour différentes tailles de particules piégées dans des puits magnétiques de différentes dimensions. Deux remarques d'ordre général peuvent être faites :

- ⇒ Supposons qu'on applique un flux de  $0,2 \mu\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ . Cette vitesse correspond à une force de Stokes rapportée à la taille de la particule équivalente à  $F_{yM \text{ mag}}/r = 0,004 \text{ pN}\cdot\mu\text{m}^{-1}$ . Les billes de  $1 \mu\text{m}$  de diamètre sont instables quel que soit le puits magnétique. Les billes de  $2 \mu\text{m}$  seront confinées dans les puits de  $2 \mu\text{m}$ . Quant aux billes de  $4 \mu\text{m}$  et de  $10 \mu\text{m}$ , elles sont repoussées dans des puits respectivement supérieurs à  $2 \mu\text{m}$  et  $3 \mu\text{m}$ .
- ⇒ Comme expliqué au chapitre 2 (Section IV-3), aux échelles micrométriques, les forces magnétiques sont faibles devant les forces de Stokes, ce qui explique que le débit doit être ici très faible pour que le tri des particules puisse avoir lieu sans qu'elles ne soient toutes emportées.

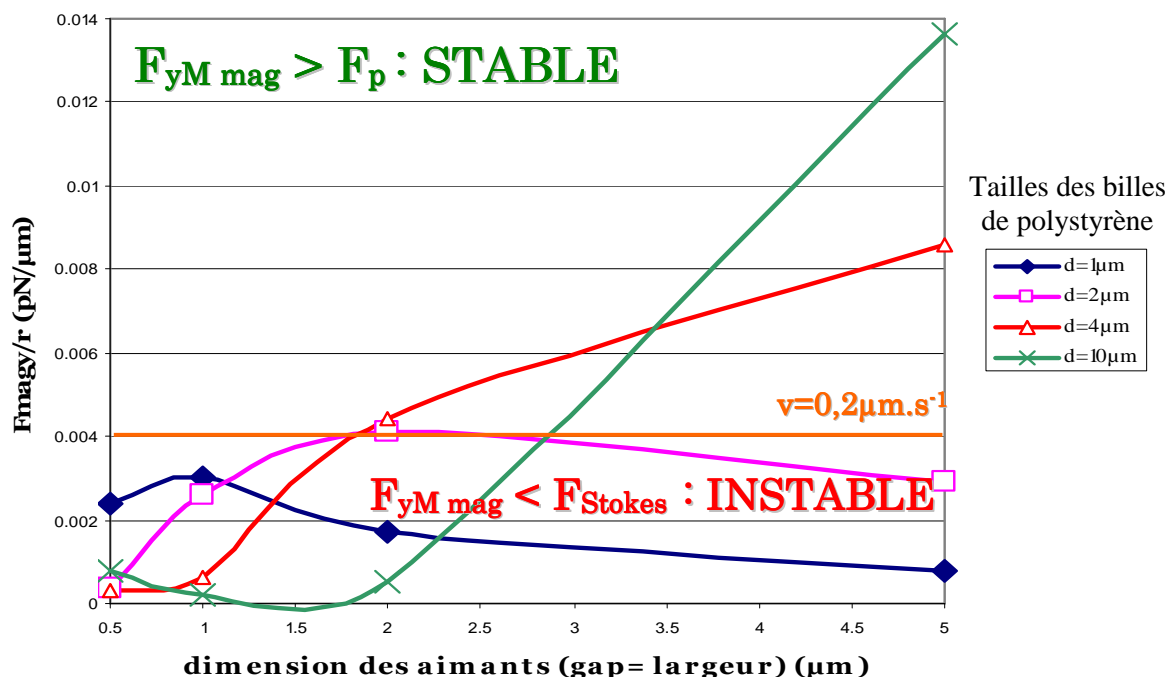


figure 5.23 : Etude de la stabilité de billes de différentes tailles soumises aux forces de Stokes pour des micro-aimants de 5 μm d'épaisseur.

Une méthode pour augmenter le débit maximum requis serait d'utiliser une méthode en flux continu comme expliqué au chapitre 1. Ce procédé consiste à appliquer le champ de force de manière à dévier les particules et non à les stopper dans un puits magnétique. Une manière simple pour y arriver serait d'appliquer le flux non pas perpendiculairement aux rainures magnétiques mais dans le sens de celles-ci avec une légère inclinaison. La composante de la force de Stokes chargée de séparer les billes serait de fait considérablement diminuée sans toutefois trop limiter le débit.

Ces différentes observations ont donné lieu au dessin et à la création de nouveaux systèmes magnétiques, qui doivent encore être testés.

### III-3 Conclusions et perspectives sur le tri diamagnétique

Nous avons validé par l'expérimentation la possibilité de trier « verticalement » des billes de diverses densités, en jouant sur la rupture de la lévitation pour certaines billes. Nous avons par ailleurs montré par le calcul que le principe de la séparation « horizontale » diamagnétique pourrait se révéler efficace pour trier des billes ou des cellules. Nous avons établi que cette forme de tri dépendait non seulement du type de force perturbatrice mais aussi de la taille des puits par rapport à celles des particules. Nous pouvons penser que la même chose se produira lorsque nous utiliserons des cellules, en particulier des cellules de taille différentes. Ainsi, en utilisant divers types de force (force de perturbation variant en fonction du volume, de la surface ou du diamètre de la particule), il devrait être possible de séparer les billes dans le plan suivant leur taille. Toutefois, peu d'expériences ont pu être réalisées compte tenu du

temps nécessaire au dimensionnement et à la fabrication des puces. Cependant, les premiers tests sont en cours.

Le concept du tri ne se réduit évidemment pas à la taille simplement, il pourrait être étendu à la susceptibilité ou encore à la densité de la particule. En effet, la raideur du puits magnétique est directement proportionnelle à la susceptibilité de la particule. Par ailleurs, la densité influant directement sur la hauteur de lévitation, elle contrôle donc directement la stabilité du puits. Nous pourrions donc étendre ce concept de tri horizontal pour séparer les particules non seulement suivant leur taille mais aussi suivant leur densité et leur susceptibilité.

## **Conclusions et perspectives**

Dans ce chapitre, nous avons montré qu'il est possible de mettre en lévitation des billes et des cellules, et de les positionner dans des canaux virtuels magnétiques. Pour obtenir un tel piégeage, la concentration d'agent de contraste doit être estimée de manière à ce qu'elle soit suffisante pour permettre la lévitation. L'ajout d'un agent de contraste augmente la susceptibilité du milieu mais accroît aussi sa densité. Celle-ci qui peut au-delà d'une concentration limite empêcher la sédimentation des cellules.

Lors de nos expériences avec des cellules, nous avons été confrontés à la disparition du piégeage au bout d'un temps donné, disparition que nous avons attribuée à l'internalisation du gadolinium par la cellule. Ceci nous a poussé à étudier la cytotoxicité du milieu paramagnétique. Un agent de contraste apparemment bien toléré par les cellules Jurkat a été identifié. Nous avons aussi montré qu'il était possible de diminuer sensiblement la concentration d'agent de contraste en utilisant des géométries d'aimants spécifiques.

Enfin, la lévitation diamagnétique a été appliquée pour trier des billes suivant leur taille, leur densité et leur susceptibilité. Deux types de tri ont été étudiés, le premier a permis de séparer des billes de polystyrènes piégées diamagnétiquement de billes de verres qui ont sédimenté. Le deuxième tri est basé sur la séparation dans le plan, de particule de différentes tailles. Il a entre autres été indiqué que différentes configurations étaient envisageables suivant le type de force de perturbation utilisé. Il devrait être envisageable d'utiliser le même principe pour séparer géométriquement des particules de susceptibilité différente.

Si la séparation des particules de tailles différentes a déjà été explorée avec des divers types de procédés optique, diélectrophorétique, acoustique, ou encore magnétique, la séparation de cellules suivant leur susceptibilité n'a été que très peu étudiée. L'utilisation de micro-aimants pourrait permettre de distinguer des objets de susceptibilité légèrement différente comme les globules rouges et les globules blancs.

Les perspectives de tri par piégeage diamagnétique sont d'autant plus intéressantes qu'il devrait être possible de séparer les cellules suivant leur activité endocytotique. Des applications pourraient être trouvées dans le diagnostic de maladies affectant l'endocytose de certaines cellules.

La manipulation de cellules et de billes montre qu'un large champ d'investigation s'ouvre avec le diamagnétisme aux petites échelles en matière de biologie cellulaire et moléculaire. Du point de vue cellulaire, la manipulation diamagnétique de cellules permettrait, dans

certain cas, de s'affranchir de l'étape, jusque là nécessaire, de marquage avec des billes paramagnétiques. L'utilisation de billes quant à elle, ouvre le champ d'application à la biologie moléculaire. On pourrait imaginer utiliser des billes diamagnétiques pour manipuler des protéines ou des brins d'ADN.

## Bibliographie

- [1] A.M. Skelley, O. Kirak, H. Suh, R. Jaenisch, et J. Voldman, "Microfluidic control of cell pairing and fusion," *Nat Meth*, vol. 6, 2009, pp. 147-152.
- [2] J. Voldman, "Electrical Forces for Microscale Cell Manipulation," *Annual Review of Biomedical Engineering*, vol. 8, 2006, pp. 425-454.
- [3] J. Voldman, "Dielectrophoretic Traps for Cell Manipulation," *BioMEMS and Biomedical Nanotechnology*, 2007.
- [4] X. Wang, Y. Huang, P.R. Gascoyne, et F.F. Becker, "Dielectrophoretic manipulation of particles," *IEEE Transactions on Industry Applications*, vol. 33, 1997, pp. 660-669.
- [5] J. Shi, D. Ahmed, X. Mao, S.S. Lin, A. Lawit, et T.J. Huang, "Acoustic tweezers: patterning cells and microparticles using standing surface acoustic waves (SSAW)," *Lab on a Chip*, vol. 9, 2009, pp. 2890-2895.
- [6] P.W.S. Pui, F. Trampler, S.A. Sonderhoff, M. Groeschl, D.G. Kilburn, et J.M. Piret, "Batch and semicontinuous aggregation and sedimentation of hybridoma cells by acoustic resonance fields," *Biotechnology Progress*, vol. 11, 1995, pp. 146-152.
- [7] A. Ashkin, "Optical trapping and manipulation of neutral particles using lasers," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 94, 1997, pp. 4853-4860.
- [8] H. Chetouani, C. Jeandey, V. Haguet, H. Rostaing, C. Dieppedale, et G. Reyne, "Diamagnetic levitation with permanent magnets for contactless guiding and trapping of microdroplets and particles in air and liquids," *IEEE Transactions on Magnetics*, vol. 42, 2006, pp. 3557-3559.
- [9] H. Lee, M. Purdon, et R.M. Westervelt, "Manipulation of biological cells using a microelectromagnet matrix," *Applied Physics Letters*, vol. 85, 2004, pp. 1063-1065.
- [10] L.A. Roberts, A.M. Crawford, S. Zappe, M. Jain, et W. Robert L., "Patterned Magnetic Bar Array for High-Throughput DNA Detection," *IEEE Transactions on Magnetics*, vol. 40, 2004, pp. 3006-3008.
- [11] A.C. Siegel, S.S. Shevkoplyas, D.B. Weibel, A.W. Martinez, et G.M. Whitesides, "Cofabrication of Electromagnets and Microfluidic Systems in Poly(dimethylsiloxane)," *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 45, 2006, pp. 6877-6882.
- [12] N.M. Dempsey, A. Walther, F. May, D. Givord, K. Khlopkov, et O. Gutfleisch, "High performance hard magnetic NdFeB thick films for integration into micro-electro-mechanical systems," *Applied Physics Letters*, vol. 90, 2007, pp. 092509-3.
- [13] A. Walter, C. Marcoux, B. Desloges, R. Grechishkin, D. Givord, et N. Dempsey, "Micro-patterning of NdFeB and SmCo magnet films for integration into micro-electro-mechanical-systems," *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol. 321, 2009, pp. 590-594.
- [14] H. Chetouani, V. Haguet, C. Jeandey, C. Pigot, A. Walther, N. Dempsey, F. Chatelain, B. Delinchant, et G. Reyne, "Diamagnetic levitation of beads and cells above permanent magnets," *Proc. Transducers & Eurosensors*, Lyon (France): 2007, pp. 715-718.
- [15] H. Chetouani, "Microsystèmes et micromanipulation à lévitation diamagnétique : Conception, réalisation et application à la microfluidique digitale et à la biologie," Thèse, INPG, 2007.



- [16] A. Winkleman, K.L. Gudiksen, D. Ryan, G.M. Whitesides, D. Greenfield, et M. Prentiss, "A magnetic trap for living cells suspended in a paramagnetic buffer," *Applied Physics Letters*, vol. 85, 2004, pp. 2411–2413.
- [17] A. Winkleman, R. Perez-Castillejos, K.L. Gudiksen, S.T. Phillips, M. Prentiss, et G.M. Whitesides, "Density-Based diamagnetic separation: devices for detecting binding events and for collecting unlabeled diamagnetic particles in paramagnetic solutions," *Analytical Chemistry*, vol. 79, 2007, pp. 6542-6550.
- [18] Y. Ikezoe, N. Hirota, J. Nakagawa, et K. Kitazawa, "Making water levitate," *Nature*, vol. 393, 1998, pp. 749–750.
- [19] M.D. Tarn, N. Hirota, A. Iles, et N. Pamme, "On-chip diamagnetic repulsion in continuous flow," *Science and Technology of Advanced Materials*, vol. 10, 2009, p. 014611.
- [20] M. Zborowski et J. Chalmers, *Magnetic Cell Separation*, Amsterdam (The Netherlands): Elsevier, 2008.
- [21] E.T. Menz, J.M. Rothenberg, E.V. Greoman, et L. Josephson, "Receptor mediated endocytosis type MRI contrast agents," U.S. Patent brevet WO9001295.
- [22] W.S. Enochs, G. Harsh, F. Hochberg, et R. Weissleder, "Improved delineation of human brain tumors on MR images using a long-circulating, superparamagnetic iron oxide agent," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 9, 1999, pp. 228-232.
- [23] R. Weissleder, H. Cheng, A. Bogdanova, et A.B. Jr, "Magnetically labeled cells can be detected by MR imaging," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 7, 1997, pp. 258-263.
- [24] K. Thorstensen et I. Romslo, "The interaction of gadolinium complexes with isolated rat hepatocytes," *BioMetals*, vol. 8, 1995, pp. 65–69.
- [25] H. Lodish, A. Berk, P. Matsudaira, C. Kaiser, M. Krieger, M. Scott, S. Zipursky, et J. Danell, "Chapitre 1 : La vie commence dès la cellule," *Biologie moléculaire de la cellule*, Bruxelles (Belgique): DeBoeck Université, 2005, pp. 1-28.
- [26] H. Lodish, A. Berk, P. Matsudaira, C. Kaiser, M. Krieger, M. Scott, S. Zipursky, et J. Danell, "Chapitre 13 : Signalisation cellulaire," *Biologie moléculaire de la cellule*, Bruxelles (Belgique): DeBoeck Université, 2005, pp. 533-570.
- [27] H. Dang, Z. Li, E.Y. Skolnik, et H. Fares, "Disease-related Myotubularins Function in Endocytic Traffic in *Caenorhabditis elegans*," *Molecular Biology of the Cell*, vol. 15, 2004, pp. 189-196.
- [28] P. Caravan, J.J. Ellison, T.J. McMurry, et R.B. Lauffer, "Gadolinium(III) Chelates as MRI Contrast Agents: Structure, Dynamics, and Applications," *Chem. Rev.*, vol. 99, Sep. 1999, pp. 2293–2352.
- [29] K.T. Cheng, "Gadobenate Gd-BOPTA," *Molecular Imaging and Contrast Agent Database*, pp. 1-8.
- [30] J. Behra-Miellet, B. Gressier, et C. Brunet, "Cytotoxicity study and effects of gadoterate meglumine and gadopentate dimeglumine on the oxidative metabolism of human polymorphonuclear neutrophils," *European Journal of Pharmacology and Biopharmacology*, vol. 41, 1995, pp. 354-360.
- [31] J. Behra-Miellet, B. Gressier, C. Brunet, T. Dine, M. Luyckx, M. Cazin, et J. Cazin, "Free gadolinium and Gadodiamide, a Gadolinium Chelate Used in Magnetic Resonance Imaging: Evaluation of Their In Vitro Effects on Human Neutrophil Viability," *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, vol. 18, 1996, pp. 437-442.

- [32] R. Docherty, “Gadolinium selectively blocks a component of calcium current in rodent neuroblastoma x glioma hybrid (NG108-15) cells,” *Journal of Physiology*, vol. 398, 1988, pp. 33-47.
- [33] T. Grobner, “Gadolinium a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis?,” *Nephrol Dial. Transplant.*, vol. 21, 2006, pp. 1104–1108.
- [34] H.S. Thomsen, “Nephrogenic systemic fibrosis: a serious late adverse reaction to gadodiamide,” *European Radiology*, vol. 16, 2006, pp. 2619–2621.
- [35] O. Deurer, “Fibrose Systemique et Néphrogénique, un coupable identifié?,” *Le journal faxé de la dermatologie*, Mai. 2007.
- [36] M.A. Perazella, “Nephrogenic Systemic Fibrosis, Kidney Disease, and Gadolinium: Is There a Link?,” *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 2, 2007, pp. 200–202.
- [37] M. Port, J. Idee, C. Medina, A. Dencausse, et C. Corot, “Stability of gadolinium chelates and their biological consequences: new data and some comments,” *The British Journal of Radiology*, vol. 81, 2008, pp. 258–259.
- [38] H. Watarai et M. Namba, “Magnetophoretic Behavior of Single Polystyrene Particles in Aqueous Manganese(II) Chloride,” *Analytical Sciences*, vol. 17, 2001, pp. 1233-1236.
- [39] P. Pham, “Modélisation d'un dispositif de diagnostic moléculaire ultrasensible : étapes de concentration de nanoparticules superparamagnétiques et hybridation d'oligonucléotides sur support fonctionnalisé par micropompe Marangoni,” Thèse, INPG, 2001.
- [40] C. Pigot, “La lévitation diamagnétique à l'échelle micrométrique: applications et possibilités,” Thèse, Grenoble-INP, 2008.



## **Chapitre 6 : Vers l'actionnement diélectrophorétique de gouttes en lévitation diamagnétique dans l'air**

<b>CHAPITRE 6 : VERS L'ACTIONNEMENT DIELECTROPHORETIQUE DE GOUTTES EN LEVITATION DIAMAGNETIQUE DANS L'AIR .....</b>	<b>- 197 -</b>
<b>INTRODUCTION AU CHAPITRE .....</b>	<b>- 198 -</b>
<b>I. PRINCIPE DE LA DIELECTROPHORESE : CAS D'UNE GOUTTE D'EAU DANS L'AIR ..</b>	<b>- 199 -</b>
I-1 POLARISATION DES DIELECTRIQUES REELS ET ELECTROCINETIQUE COMPLEXE .....	- 199 -
I-1.1 Une définition de la polarisation vue par une approche continue .....	- 199 -
I-1.2 Les différents mécanismes de polarisation .....	- 200 -
I-2 EQUATION DE L'ELECTROCINETIQUE COMPLEXE (EC) .....	- 206 -
I-2.1 Cas général .....	- 206 -
I-2.2 Approximation ponctuelle : l'équation de Laplace .....	- 207 -
I-3 CALCUL DE LA FORCE DIELECTROPHORETIQUE : COMPARAISON DE DEUX METHODES .....	- 208 -
I-3.1 Approximation dipolaire ponctuelle .....	- 208 -
I-3.2 Le Tenseur de Maxwell .....	- 214 -
I-3.3 Comparaison de la méthode du dipôle ponctuel avec celle du tenseur de Maxwell .....	- 215 -
I-4 CONCLUSION PARTIELLE .....	- 218 -
<b>II. SIMULATION DE L'ACTIONNEMENT PAR DEP D'UNE GOUTTE D'EAU EN LEVITATION DIAMAGNETIQUE DANS L'AIR.....</b>	<b>- 218 -</b>
II-1 PRESENTATION DU SYSTEME.....	- 219 -
II-1.1 Description du système hybride .....	- 219 -
II-1.2 Dimensionnement du système.....	- 219 -
II-1.3 Conditions aux limites du problème.....	- 220 -
II-1.4 Résumé .....	- 221 -
II-2 RESULTATS SUR L'ACTIONNEMENT D'UNE GOUTTE D'EAU EN LEVITATION DIAMAGNETIQUE.....	- 222 -
II-2.1 Stabilité verticale de la particule .....	- 222 -
II-2.2 Actionnement d'une goutte.....	- 223 -
II-2.3 Echauffement dans la goutte .....	- 225 -
II-3 COMPARAISON AVEC UN ACTIONNEMENT MAGNETOPHORETIQUE .....	- 225 -
II-3.1 Modèle mathématique d'un actionnement magnétophorétique.....	- 226 -
II-3.2 Résultat pour un actionnement magnétophorétique.....	- 227 -
II-3.3 Echauffement.....	- 228 -
II-4 CONCLUSIONS PARTIELLES .....	- 229 -
<b>CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>- 229 -</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>- 231 -</b>

## **Introduction au chapitre**

Dans les précédents chapitres, nous avons traité du piégeage diamagnétique pour positionner et maintenir en lévitation des objets diamagnétiques tels que des gouttes, des cellules ou encore des microbilles. La maîtrise de l'actionnement horizontal de ces objets piégés est nécessaire pour élargir les perspectives d'applications de la lévitation diamagnétique à des laboratoires sur puce (lab-on-a-chip) en gouttes, ou encore à certaines méthodes de tri sur puce comme nous l'avons suggéré au chapitre 5.

Dans le cadre restreint de l'actionnement de microgouttes en lévitation dans l'air, à notre connaissance, seul un actionnement magnétophorétique a été envisagé dans la littérature [1-3]. Cette méthode consiste à faire circuler un courant électrique dans des conducteurs traversant une rainure magnétique dans laquelle lévite un objet diamagnétique. L'induction magnétique non-uniforme résultante permet d'actionner la particule le long de la rainure.

Une autre méthode comparable est la diélectrophorèse (DEP). Au lieu de faire circuler un courant dans des conducteurs, une tension est appliquée à des électrodes. Un champ électrique non-uniforme est alors créé partout dans l'espace et donc aussi au niveau de la goutte. Il peut engendrer des forces diélectrophorétiques de déplacement. Très largement utilisée pour la manipulation de particules diélectriques (cellules biologiques, billes de latex, colloïdes) dans des électrolytes, la diélectrophorèse permet, selon la fréquence appliquée et les propriétés de polarisation des milieux, d'appliquer une force attractive ou répulsive.

Alors que la magnétophorèse est généralement obtenue avec des courants continus, la diélectrophorèse utilise des champs électriques alternatifs. Cette spécificité de la diélectrophorèse est un atout significatif par rapport à d'autres moyens d'actionnement électriques, comme par exemple l'électrophorèse. En effet, l'utilisation de champs électriques alternatifs permet de minimiser significativement l'apparition de réactions électrochimiques aux électrodes (électrolyse de l'eau par exemple).

Dans ce chapitre, nous étudions plus particulièrement la diélectrophorèse appliquée au cas d'une goutte d'eau dans l'air. Découverte en 1951 par Pohl [4], c'est grâce à l'avènement de la miniaturisation que ce phénomène est devenu exploitable dans les microsystèmes. Dans une première partie, nous rappellerons les bases de la diélectrophorèse. Les différents mécanismes de polarisation sont présentés puis l'équation de l'électrocinétique complexe qui permet d'obtenir la distribution de potentiel et de champ électrique dans le système. Enfin, le calcul de la force DEP est abordé par deux méthodes : la méthode du dipôle ponctuel, habituellement utilisée, et la méthode du tenseur de Maxwell plus précise mais plus lourde à mettre en oeuvre.

Dans une deuxième partie, nous simulons le cas de l'actionnement d'une goutte d'eau en lévitation diamagnétique dans l'air. On y montre la nécessité d'un réglage judicieux de la tension pour conserver la lévitation tout en permettant un actionnement horizontal de la goutte le long d'une rainure magnétique. Un tel actionnement est ensuite comparé à l'actionnement magnétophorétique, utilisé dans la littérature pour manipuler des gouttes en lévitation diamagnétique.

## I. Principe de la diélectrophorèse : cas d'une goutte d'eau dans l'air

Le but de cette partie est de rappeler les principes fondamentaux de la diélectrophorèse appliqués au cas d'une goutte dans l'air. Nous citons les différents mécanismes de polarisation présents dans les diélectriques parfaits et dans les diélectriques réels. Pour chacun des cas, on s'attachera à associer, à la description microscopique de la polarisation, une vision macroscopique qui nous permettra d'introduire les différentes propriétés électriques utilisées dans les modèles.

### I-1 Polarisation des diélectriques réels et électrocinétique complexe

Magnétophorèse et diélectrophorèse présentent une similarité : la première est basée sur l'aimantation induite des matériaux magnétiques par un champ magnétique non-uniforme, la seconde sur la polarisation électrique induite des matériaux diélectriques par un champ électrique non-uniforme.

Dans un premier temps, seul le cas des diélectriques parfaits sera étudié. Ces matériaux considérés comme isolants disposent seulement de charges liées qui se polarisent sous l'effet d'un champ électrique. Nous analyserons les différents mécanismes de polarisation et nous en déduirons une définition de grandeurs macroscopiques telles que le vecteur de déplacement et les charges de surface.

Cependant, suivant les fréquences du champ électrique, les diélectriques ne peuvent pas toujours être considérés comme des isolants parfaits. Il faut alors prendre en compte leur propriété conductrice. On qualifie alors de diélectriques réels, les milieux à la fois polarisables et conducteurs. Nous discuterons donc dans une deuxième partie de la migration des charges. La notion de conductivité et l'influence de courants électriques sur un éventuel couplage électromagnétique seront abordées.

Mais avant tout, définissons plus précisément ce que nous entendons par polarisation.

#### I-1.1 Une définition de la polarisation vue par une approche continue

La polarisation peut être vue comme le déplacement relatif de charges de signe opposé, sous l'effet d'un champ électrique  $E$  [5]. **Ces charges sont dites liées.** En effet, celles-ci sont reliées entre elles par une force de rappel. Elles voient donc leur déplacement relatif se limiter à une distance  $d$ . A l'équilibre, les deux nuages de charges opposées forment un dipôle. Mathématiquement, la polarisation peut s'exprimer sous la forme d'un moment dipolaire par unité de volume noté  $P$  :

$$\vec{P} = \rho_0 \vec{d} \quad (6.1)$$

où  $d$  représente la distance entre les deux barycentres des nuages de charge  $+\rho_0$  et  $-\rho_0$ .  $P$  s'exprime en  $C/m^2$ .

D'un point de vue macroscopique, la permittivité diélectrique  $\epsilon$  représente la capacité de polarisation d'un matériau :

$$\epsilon = \epsilon_0 \epsilon_r \quad (6.2)$$

où  $\epsilon_0$  et  $\epsilon_r$  représentent respectivement la permittivité diélectrique du vide et la permittivité diélectrique relative du milieu. Elle permet une définition macroscopique de  $\vec{P}$  :

$$\vec{P} = (\epsilon - \epsilon_0) \vec{E} \quad (6.3)$$

Analysons brièvement les mécanismes de polarisation sous-jacents à cette permittivité.

## I-1.2 Les différents mécanismes de polarisation

Ici nous rappelons, par une approche qualitative, les différents mécanismes de polarisation diélectrique (électronique, ionique et orientation). Ensuite nous traitons le cas des diélectriques réels avec la polarisation de Maxwell-Wagner.

### I-1.2.1 Cas des diélectriques parfaits

#### I.1.2.1.a Etude microscopique

Il existe différents types de polarisation, qui apparaissent chacun sur des bandes de fréquences qui leur sont propres. Le type de polarisation induit une modification de la permittivité relative  $\epsilon_r$  du milieu. Celle-ci dépend donc de la fréquence du champ électrique. Pour des fréquences inférieures au MHz, nous considérons 3 types principaux de polarisation [4] :

##### I.1.2.1.a.1 La polarisation électronique

La polarisation électronique intervient au sein des atomes ou des ions. Elle résulte du déplacement du nuage électronique par rapport au noyau (figure 6.1). Lorsque le nuage se déplace sous l'action d'un champ électrique extérieur, le centre du noyau ne se situe plus au barycentre des charges du nuage électronique. Le mouvement des électrons étant considéré comme celui d'une particule quasi-infinitésimale dans le vide, ce mécanisme de polarisation se poursuit jusqu'aux très hautes fréquences ( $10^{15}$  Hz).

De manière générale, lorsque le numéro atomique de l'atome augmente, le nuage électronique croît, ce qui entraîne une augmentation de la polarisabilité électronique de ce dernier. Pour les composés inorganiques avec un numéro atomique élevé, comme le silicium ou encore le germanium, la permittivité relative est élevée ( $\epsilon_{rSi} = 12$ ,  $\epsilon_{rGe} = 16$ ). *A contrario*, pour des composés organiques tels que le carbone diamant ou encore le benzène, les permittivités relatives sont plus faibles ( $\epsilon_{rCdia} = 5$ ,  $\epsilon_{rCBen} = 2,3$ ).

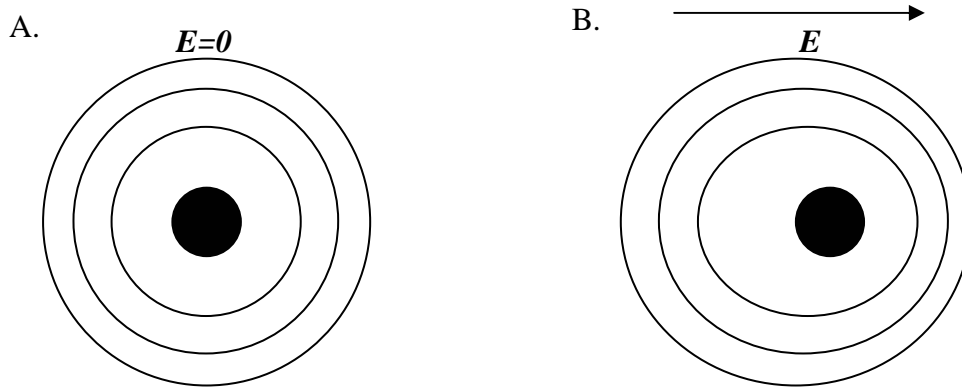


figure 6.1: Mécanisme de polarisation électronique dans les ions ou dans les atomes neutres : (A) Sans champ électrique, (B) Déformation des orbitales atomiques sous l'effet d'un champ électrique.

Au sein d'un atome, les électrons sont liés au noyau par des intensités de champ électrique très élevées ( $E = 10^{11}$  V/m) en comparaison de celles que l'on peut obtenir expérimentalement ( $E < 10^8$  V/m). Par conséquent, le déplacement de l'électron reste faible. La polarisation électronique considérée ici, est donc négligeable en pratique.

#### I.1.2.1.a.2 La polarisation ionique

La polarisation ionique est due, comme son nom l'indique, au déplacement d'ions les uns par rapport aux autres, au sein d'un même cristal ionique (*i.e* NaCl) (figure 6.2). Négligeable dans les cristaux non-ioniques, ce type de polarisation peut donner lieu à des permittivités très importantes pour des cristaux ioniques : par exemple, BaTiO<sub>3</sub> a une permittivité relative de 4000.

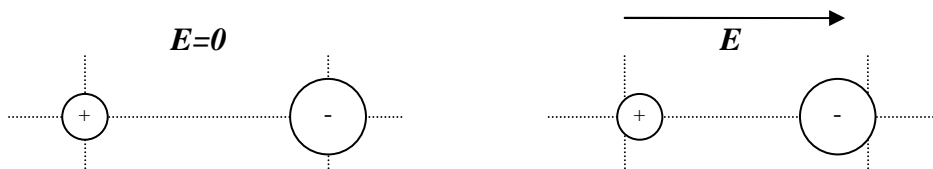


figure 6.2 : Mécanisme de polarisation ionique d'un cristal ionique : (A) Sans champ électrique, (B) Déplacement des ions au sein du cristal sous l'effet d'un champ électrique.

#### I.1.2.1.a.3 La polarisation d'orientation

Debye a montré que des molécules possédant plusieurs atomes de différentes électronégativités peuvent afficher un moment dipolaire électrique (ex : H<sub>2</sub>O, HF, NO). Sans champ électrique, les dipôles moléculaires s'orientent dans l'espace de manière aléatoire du fait de leur mouvement brownien. Sous l'effet d'un champ, ces dipôles vont s'orienter préférentiellement dans la direction du champ : c'est la polarisation d'orientation (figure 6.3). A l'instar du paramagnétisme, on supposera ici que le comportement de polarisation du matériau reste linéaire pour les intensités de champs utilisées. Notons que la théorie de Langevin exposée en section II-2 du chapitre 2 s'applique parfaitement aux phénomènes d'orientation dipolaire électrique.



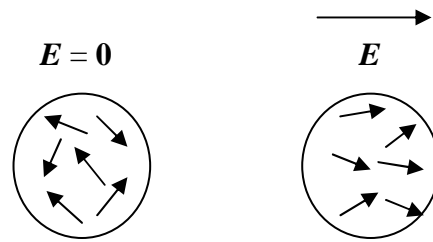


figure 6.3 : Polarisation d'orientation : sans champ électrique, les moments dipolaires s'orientent aléatoirement, tandis que sous l'effet d'un champ, les moments dipolaires s'orientent préférentiellement dans le sens du champ, sans toutefois faire apparaître de phénomènes de saturation.

Dans un environnement liquide, la rotation des dipôles est freinée par le frottement visqueux. La polarisation d'orientation est donc limitée en fréquence : au fur et à mesure que la fréquence du champ électrique appliqué augmente, les molécules n'arrivent plus 'à suivre' les oscillations du champ électrique. Elles ne s'orientent donc plus de manière organisée, la polarisation d'orientation diminue pour finir par s'annuler.

Pour le cas de matériaux très polaires comme l'eau, ce type de polarisation est prédominant pour des fréquences inférieures à une vingtaine de GHz. Ceci explique sa permittivité relative élevée de l'ordre de 80 à ces fréquences. *A contrario*, aux fréquences du visible ( $\sim 10^{15}$  Hz), la permittivité relative de l'eau n'est plus due essentiellement qu'à la polarisabilité électronique et diminue, par conséquent, à 1,8.

### 1.1.2.1.b Définition des grandeurs macroscopiques employées

La vision microscopique indiquée ci-dessus est utile pour pouvoir étudier le comportement du matériau selon la fréquence du champ appliqué. La permittivité diélectrique permet d'introduire la réponse macroscopique de polarisation du matériau au champ électrique  $E$ .

Dans notre cas, la fréquence appliquée étant inférieure à la dizaine de MHz, nous considérons que la permittivité résulte des 3 types de polarisation (ionique, d'orientation et électronique). Cette réponse définit non seulement la polarisation du matériau mais aussi le vecteur déplacement  $D$  qui résulte du champ électrique appliqué et de la réponse du matériau. Définissons ces grandeurs.

#### 1.1.2.1.b.1 Vecteur déplacement

Pour les matériaux diamagnétiques, nous avons montré au chapitre 2 (section III-1) que l'aimantation de la particule était négligeable devant le champ magnétique excitateur. Au contraire, pour les diélectriques, la polarisation ne peut être négligée devant le champ électrique. La présence d'un diélectrique déforme significativement les lignes de champ électrique. On appelle vecteur déplacement la résultante du champ électrique  $E$  et de la polarisation du milieu  $P$  :

$$\vec{D} = \vec{P} + \epsilon_0 \vec{E} = \epsilon \vec{E} \quad (6.4)$$

#### 1.1.2.1.b.2 Courant de déplacement

Dans le cas d'un champ électrique alternatif, Maxwell a introduit les courants de déplacement qui proviennent de l'oscillation des dipôles résultant du déplacement relatif des charges au sein du diélectrique. Ils s'expriment de la manière suivante :

$$\vec{j}_d = \epsilon \omega \vec{E} \quad (6.5)$$

où  $\epsilon$  est la permittivité du diélectrique, et  $\omega$  la pulsation du champ électrique.

### I.1.2.1.b.3 Notion de charges de surface

La polarisation d'un matériau peut être modélisée de manière macroscopique, par l'apparition d'un excès de charges liées aux interfaces : on les appelle 'charges de surface' telles que  $\sigma = \mathbf{P} \cdot \mathbf{n}$ , où  $\mathbf{P}$  est le vecteur polarisation, et  $\mathbf{n}$  le vecteur normal à la surface (figure 6.4).  $\sigma$  est la densité surfacique de charges liées, en  $C \cdot m^{-2}$ . En vérité, ces charges de surface caractérisent le vecteur polarisation qui lui-même résulte de la somme des dipôles microscopiques, s'annulant dans le volume les uns avec les autres.

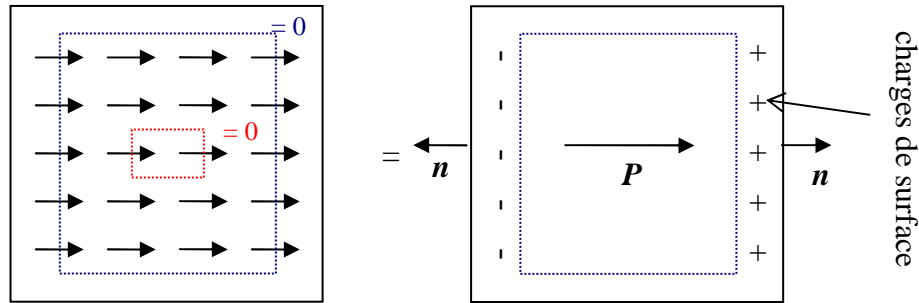


figure 6.4 : Représentation d'un dipôle issu d'un phénomène de polarisation, par des charges de surface liées  $\sigma = \mathbf{P} \cdot \mathbf{n}$

## I-1.2.2 Cas des diélectriques réels

### I.1.2.2.a Polarisation interfaciale : l'effet Maxwell-Wagner

Jusqu'alors, nous avons considéré la polarisation dans les diélectriques parfaits. Le contact entre deux diélectriques ayant une conductivité non nulle (diélectriques réels), entraîne une polarisation d'interface appelée effet Maxwell-Wagner. L'effet Maxwell-Wagner est dû à la présence de charges libres dans l'un ou dans les deux diélectriques en contact [6]. Il apparaît lorsque les deux diélectriques réels sont tels que :

$$\sigma_1 \epsilon_1 \neq \sigma_2 \epsilon_2 \quad (6.6)$$

où  $\epsilon_i$  est la permittivité diélectrique du matériau diélectrique réel  $i$ , et  $\sigma_i$  sa densité surfacique de charges.

Lorsque l'un des diélectriques est un milieu liquide et l'autre un solide, il se forme également une Double Couche Electrique dans le liquide au voisinage immédiat du solide, du fait de l'attraction électrique des contre-ions du liquide vers la surface chargée. L'effet Maxwell-Wagner et l'effet Double Couche Electrique s'additionnent alors pour ce cas particulier.

Comme tous les phénomènes d'interface, l'effet Maxwell-Wagner est un phénomène dont l'influence augmente avec la réduction d'échelle. Cet effet est cependant plus limité en fréquence que la polarisation d'orientation, car, au-dessus d'une certaine fréquence appelée fréquence de Maxwell-Wagner, les charges libres n'ont plus le temps de migrer aux interfaces.

Pour le cas particulier de nanoparticules de latex plongées dans un électrolyte aqueux, Green *et al.* ont considéré l'effet Maxwell-Wagner via une conductivité surfacique de la particule [7]. Dans le cas où cette contribution surfacique est déterminée expérimentalement, on peut penser qu'elle intègre également la contribution de la Double Couche Electrique.

### ***1.1.2.2.b Cas particulier de la goutte dans l'air***

Pour le cas particulier d'une goutte d'eau salée dans l'air, le problème s'en trouve considérablement simplifié. En effet, l'air étant considéré comme un isolant parfait, la référence [6] montre qu'en l'absence de charges libres dans l'un des deux milieux, seuls les mouvements de charges au sein du milieu conducteur sont à prendre compte.

### ***1.1.2.2.c Courant de conduction***

La présence de charges libres dans le diélectrique revient à considérer la présence de courants de conduction. Selon la loi d'Ohm, la densité de courant  $\vec{j}_c$  est donnée par :

$$\vec{j}_c = \sigma \vec{E} \quad (6.7)$$

où  $\sigma$  représente la conductivité volumique du milieu (à savoir la goutte, dans notre cas). Cette conductivité dépend de la concentration des ions et de leur charge ainsi que de leur mobilité dans l'eau.

Dans un diélectrique réel soumis à un champ électrique sinusoïdal, ces courants de déplacement évoqués en section I.1.2.1.b.2, deviennent prédominants lorsque la pulsation du champ devient supérieure à la pulsation critique  $\omega_0$  :

$$\|\vec{j}_d\| \gg \|\vec{j}_c\| \text{ lorsque } \omega > \omega_0, \text{ avec } \omega_0 = \frac{\sigma}{\epsilon} \quad (6.8)$$

Une justification mathématique de ces courants est donnée ci-après.

## **I-1.2.3 L'hypothèse quasi-statique**

D'après le théorème d'Ampère, la présence de courants électriques variables crée des champs magnétiques. Inversement, un champ magnétique variable crée des courants électriques dans un matériau conducteur (courants de Foucault). Se placer dans le cadre d'une hypothèse quasi-statique revient à considérer comme négligeable ce dernier couplage électromagnétique. Une méthode consiste à comparer l'énergie magnétique, produite par les courants de Foucault, à l'énergie électrique [8] :

$$\frac{W_m}{W_e} = \frac{\frac{1}{2} \mu H^2}{\frac{1}{2} \epsilon E^2} \quad (6.9)$$

Selon la loi d'Ampère, le courant de Foucault est égal à la circulation du champ magnétique  $H$  sur un contour  $\Gamma$  tel que :

$$\oint_{\Gamma} \vec{H} \cdot d\vec{l} \sim \iint_S \vec{j} \cdot d\vec{S} \quad (6.10)$$

$dS$  représente la section à travers laquelle les courants circulent. Lorsque les courants de conduction prédominent, l'ordre de grandeur de  $H$  est inférieur à :

$$H \sim j_c l \sim \sigma E l \quad (6.11)$$

où  $l$  représente le diamètre de la goutte de PBS<sup>1</sup> (30  $\mu\text{m}$ ) dans l'air. Le PBS possède une conductivité  $\sigma = 1,6 \text{ S.m}^{-1}$ , une permittivité relative  $\epsilon_r = 78$  et une perméabilité magnétique  $\mu \sim 1$ . On a donc :

$$\frac{W_m}{W_e} = \frac{\mu l^2 \sigma^2}{\epsilon} \approx 4.10^{-6} \quad (6.12)$$

Lorsque les courants de déplacement prédominent. On a donc, selon l'expression (6.5) , un champ  $H$  inférieur à :

$$H \sim j_d l \sim \epsilon \omega E l \quad (6.13)$$

Pour des fréquences de champ électrique inférieures à 10 MHz (fréquence de travail maximale envisagée) on obtient:

$$\frac{W_m}{W_e} = \mu l^2 \omega^2 \epsilon \approx 3.10^{-7} \quad (6.14)$$

Les courants induits dans la goutte d'eau sont, de fait, négligeables. Nous pouvons nous placer sous l'hypothèse quasi-statique, ce qui revient à considérer que :

$$\vec{\nabla} \otimes \vec{E} = \vec{0} \quad (6.15)$$

Mathématiquement, on peut alors introduire le potentiel électrique  $\phi$  tel que :

$$\vec{E} = -\vec{\nabla}\phi \quad (6.16)$$

---

<sup>1</sup> Le PBS, de l'expression anglaise Phosphate Buffer Saline, est un milieu salin tamponné au phosphate. Il est souvent utilisé comme tampon physiologique en biologie, notamment dans le cas de la manipulation de cellules, puisqu'il permet d'avoir des conditions d'osmolarité identiques à celle requise pour le maintien de la viabilité cellulaire.

## I-2 Equation de l'électrocinétique complexe (EC)

### I-2.1 Cas général

Dans bon nombre de problèmes d'électrostatique, la distribution spatiale du vecteur  $\mathbf{E}$  ne peut être résolue directement, ce dernier n'étant pas une grandeur continue si l'on passe d'un milieu à un autre. Nous utilisons donc le potentiel électrique  $\phi$  comme variable (Eq. (6.16) ). Dans notre application, les tensions appliquées aux électrodes sont sinusoïdales. Les équations de Maxwell sont linéaires, l'utilisation du formalisme complexe est donc possible. Le potentiel électrique peut s'écrire dans l'espace complexe de la manière suivante :

$$\phi(\vec{x}, t) = \phi(\vec{x}) \cos(\omega t + \varphi) = \Re\{\bar{\phi}(\vec{x})e^{i\omega t}\} \quad (6.17)$$

Désormais, toutes les grandeurs utilisées sont les formes complexes des grandeurs physiques. L'équation de la conservation de la charge devient alors :

$$\vec{\nabla} \cdot \bar{j}_c + \frac{\partial \bar{\rho}_l}{\partial t} = 0 \quad (6.18)$$

où  $\bar{j}_c$  représente la densité volumique de courant des charges libres, et  $\bar{\rho}_l$  est la densité volumique des charges libres.

En régime harmonique,  $\bar{j}_c$  et  $\bar{\rho}_l$  sont considérés, à l'instar de  $\bar{\phi}(\vec{x})$ , comme des grandeurs complexes. Avec la loi d'Ohm définie en (6.7) , on obtient :

$$\vec{\nabla} \cdot (\sigma \vec{E}) + i\omega \bar{\rho}_l = 0 \quad (6.19)$$

Grâce à la loi de Maxwell-Gauss, qui relie le flux du champ électrique à la densité de charges libres, on peut écrire :

$$\vec{\nabla} \cdot (\epsilon \vec{E}) = \bar{\rho}_l \quad (6.20)$$

Soit :

$$\vec{\nabla} \cdot (\sigma \vec{E}) + \vec{\nabla} \cdot (i\omega \epsilon \vec{E}) = 0 \quad (6.21)$$

Avec l'expression (6.16) , on obtient l'équation de l'Electrocinétique Complexe (EC) :

$$\vec{\nabla} \cdot (-(\sigma + i\omega \epsilon) \nabla \bar{\phi}) = 0 \quad (6.22)$$

qui utilise une conductivité complexe définie par :

$$\bar{\sigma} = \sigma + i\omega\epsilon \quad (6.23)$$

L'EC permet de tenir compte, en régime sinusoïdal, non seulement des courants de conduction  $\mathbf{j}_c = \sigma \mathbf{E}$  mais aussi des courants de déplacement  $\mathbf{j}_d = \omega\epsilon \mathbf{E}$ .

De la même manière que pour (6.23), on peut introduire la notion de permittivité complexe. On distingue alors la partie réelle qui caractérise les phénomènes de polarisation et la partie imaginaire associée aux phénomènes de dissipation :

$$\bar{\epsilon} = \epsilon - i \frac{\sigma}{\omega} \quad (6.24)$$

## I-2.2 Approximation ponctuelle : l'équation de Laplace

Lorsque la particule diélectrique a une taille négligeable devant celle des électrodes, la présence de la particule peut être négligée dans le calcul de la distribution du potentiel électrique. Cela revient à considérer que la particule ne perturbe pas le champ électrique appliqué. Le domaine de calcul peut alors être considéré comme un milieu homogène. L'équation (6.22) devient alors une équation de Laplace [9] :

$$\nabla^2 \bar{\phi} = 0 \quad (6.25)$$

Le potentiel étant complexe, cette équation peut être décomposée en deux équations indépendantes, l'une pour la partie réelle et l'autre pour la partie imaginaire :

$$\nabla^2 \phi_R = 0 \quad \text{et} \quad \nabla^2 \phi_I = 0 \quad (6.26)$$

Il est à noter que plusieurs résolutions analytiques de l'équation de Laplace ont déjà été proposées pour le cas d'électrodes interdigitées. Pour ce cas particulier, la résolution analytique de l'équation de Laplace est disponible : elle a été obtenue avec le théorème de Green [10], la fonction de Green [11] et une approximation par séries de Fourier [12]. Ces travaux analytiques, quoique élégants, ont l'inconvénient de considérer une condition aux limites de Dirichlet dans le gap (espace entre les électrodes) et notamment une variation linéaire du potentiel sur cette frontière. La condition aux limites naturelle est ici une condition de Neumann Homogène (elle traduit le caractère isolant de la surface sur laquelle sont déposées les électrodes). Sun *et al.* ont réussi à surmonter cette difficulté en proposant une solution prenant en compte cette condition aux limites de Neumann [13].

Pour pouvoir étudier l'influence de l'approximation ponctuelle, la Méthode des Eléments Finis a été choisie. Cette méthode nous permettra de résoudre l'EC en tenant compte de la présence de la particule et de la perturbation qu'elle engendre sur le champ électrique appliqué.

### **I-3 Calcul de la force diélectrophorétique : comparaison de deux méthodes**

Les forces diélectrophorétiques (DEP) sont calculées à partir de la solution de l'EC qui concerne le potentiel électrique. Dans la communauté scientifique travaillant sur la diélectrophorèse, la force DEP est généralement calculée au moyen de l'approximation ponctuelle. L'approximation ponctuelle ne se justifie que pour des objets sphériques beaucoup plus petits que la non-uniformité du champ électrique. Cette hypothèse, sous-jacente au modèle ponctuel, est omise dans beaucoup d'articles portant sur la diélectrophorèse. Pour montrer la faiblesse de l'hypothèse ponctuelle, nous comparerons cette méthode à celle du tenseur de Maxwell, qui tient compte implicitement de la présence de la particule et reste la méthode la plus rigoureuse en matière de calcul de la force électromagnétique [14].

#### **I-3.1 Approximation dipolaire ponctuelle**

L'approximation dipolaire ponctuelle consiste à approximer la particule diélectrique par un dipôle. Calculons dans un premier temps la force appliquée sur un dipôle  $\mathbf{p}$ . Nous verrons ensuite comment calculer ce dipôle lorsqu'il provient d'une sphère diélectrique uniformément polarisée. Le cas sera ensuite étendu aux diélectriques réels.

##### **I-3.1.1 Notions générales concernant le dipôle**

Considérons deux centres de charge opposée, séparés par une distance  $d$  faible devant la longueur caractéristique d'inhomogénéité du champ. Ce dipôle s'est formé sous l'influence d'un champ électrique  $\mathbf{E}(\mathbf{r})$ . La force DEP notée  $F_{\text{DEP}}$  qui s'exerce sur le dipôle est la résultante des forces coulombiennes s'appliquant sur chacune des charges.

En présence d'un champ uniforme, les charges opposées du dipôle se voient appliquer des forces de même intensité et de direction opposée. La résultante est donc nulle. La particule ne bouge pas.

Cependant, lorsque le champ est non-uniforme, les charges sont soumises à deux forces d'intensité différentes (figure 6.5). La résultante est de ce fait non nulle, entraînant ainsi le déplacement de la particule. Ce mouvement a été appelé diélectrophorèse par Pohl en 1951 [4].

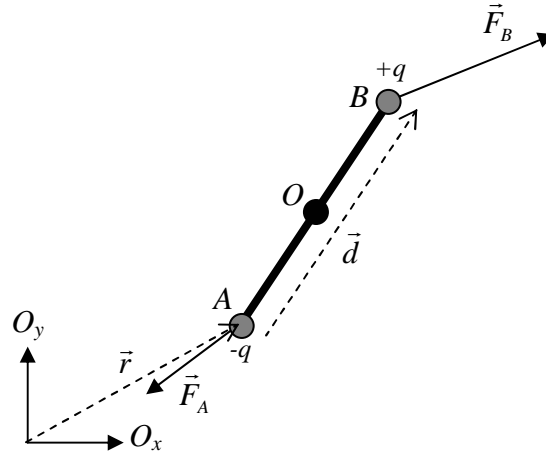


figure 6.5 : Forces coulombiennes s'appliquant sur chacune des charges d'un dipôle soumis à un champ inhomogène  $E(\mathbf{r})$ .

La force DEP qui s'applique sur le dipôle peut être calculée de la manière suivante :

$$\vec{F}_{DEP} = q\vec{E}(\vec{r} + \vec{d}) - q\vec{E}(\vec{r}) \quad (6.27)$$

Ce qui en première approximation représente :

$$\vec{F}_{DEP} = q(\vec{d} \cdot \vec{\nabla})\vec{E}(\vec{r}) = (\vec{p} \cdot \vec{\nabla})\vec{E}(\vec{r}) \quad (6.28)$$

où  $\mathbf{p}$  représente le moment dipolaire qui inclut la charge et la distance entre les charges.

Pour établir cette formule, nous avons eu recours à un développement limité du premier ordre. Ceci sous-entend qu'une erreur est commise. Elle est d'autant plus élevée que le dipôle est grand devant la distance caractéristique de variation du champ. Utiliser l'expression (6.28) revient à considérer la taille de la particule diélectrique comme négligeable devant la taille caractéristique des électrodes.

### I-3.1.2 Polarisation d'une sphère : cas des diélectriques parfaits

Le moment dipolaire  $\mathbf{p}$  peut provenir d'un milieu polaire et/ou être induit par le champ électrique. La grande force de l'approche dipolaire ponctuelle est de pouvoir dissocier le calcul du champ électrique  $\mathbf{E}$  délivré par les électrodes de celui du dipôle. On peut donc d'abord calculer le champ  $\mathbf{E}$  pour ensuite en « post-traitement » exprimer le dipôle induit et la force DEP qui en découle. Aussi dans cette partie, nous retraçons les grandes étapes de la démonstration l'expression du dipôle créé par la polarisation d'un diélectrique parfait (2) de forme sphérique et de permittivité  $\epsilon_p$  plongé dans un milieu diélectrique parfait (1) de permittivité  $\epsilon_m$ , dans un champ électrique uniforme (figure 6.6).



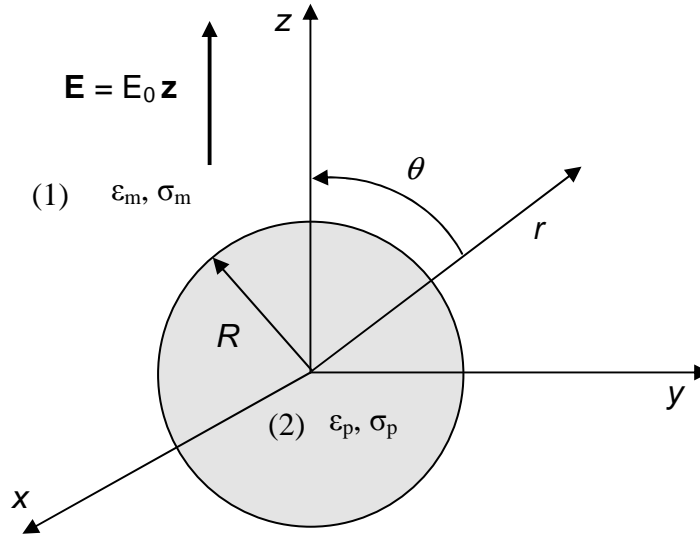


figure 6.6 : Particule sphérique soumise à un champ électrique uniforme.

Les charges libres de volume dans la particule sont supposées nulles :  $\rho = 0$ .  $V_1$  et  $V_2$  sont les potentiels à l'extérieur et à l'intérieur de la sphère : ils sont solutions de l'équation de Laplace (6.25) . On peut montrer, que les potentiels sont de la forme [14-16] :

$$V_1(r, \theta) = -E_0 r \cos \theta + \frac{a_1 \cos \theta}{r^2} \quad (6.29)$$

$$V_2(r, \theta) = -b_2 r \cos \theta \quad (6.30)$$

A l'interface entre la particule et le milieu extérieur, la continuité du potentiel et de la composante normale du vecteur déplacement permet de déduire les valeurs des paramètres  $a_1$  et  $b_2$  :

$$b_2 = \frac{3\epsilon_m}{\epsilon_p + 2\epsilon_m} E_0 \quad (6.31)$$

$$a_1 = \frac{\epsilon_p - \epsilon_m}{\epsilon_p + 2\epsilon_m} R^3 E_0 \quad (6.32)$$

Ce qui donne les potentiels suivants :

$$V_1(r, \theta) = \frac{\epsilon_p - \epsilon_m}{\epsilon_p + 2\epsilon_m} \frac{R^3}{r^2} E_0 \cos(\theta) - E_0 r \cos(\theta) \text{ pour } r > R \quad (6.33)$$

$$V_2(r, \theta) = \frac{-3\epsilon_m}{\epsilon_p + 2\epsilon_m} E_0 r \cos(\theta) \text{ pour } r < R \quad (6.34)$$

En présence d'un milieu extérieur contenant des charges, on peut montrer que le potentiel induit par un dipôle s'exprime suivant son moment dipolaire effectif  $p_{eff}$  qui tient compte de la contribution du milieu extérieur sur le dipôle [15] :

$$V_{dip}(r, \theta) = \frac{p_{eff} \cos(\theta)}{4\pi\epsilon_m r^2} \quad (6.35)$$

Des expressions (6.33) et (6.35), on peut déduire la valeur du dipôle effectif représentant la sphère polarisée :

$$p_{eff} = 4\pi\epsilon_m KR^3 E_0 \quad \text{avec} \quad K = \frac{\epsilon_p - \epsilon_m}{\epsilon_p + 2\epsilon_m} \quad (6.36)$$

On appellera K le facteur de Clausius Mossotti. Ce dernier est directement associé à la polarisabilité effective de la particule, au facteur de volume près. Faisons quelques remarques à ce sujet :

- ⇒ A l'image du contraste magnétique étudié au chapitre 2, la polarisation effective fait intervenir la notion de contraste en polarisation entre la particule et son milieu. Si les permittivités relatives des matériaux sont proches de 1, K pourra être approximé par la formule suivante :

$$K = \frac{\epsilon_p - \epsilon_m}{3} \quad (6.37)$$

- ⇒ Lorsque la particule est plus polarisable que son milieu ( $\epsilon_p > \epsilon_m$ ), le moment dipolaire effectif s'oriente dans le sens du champ. Il concentre alors le champ à l'intérieur de la particule et crée un champ induit à l'extérieur qui s'oppose au champ extérieur, comme le montre la figure 6.7.a.
- ⇒ A l'inverse, si le moment effectif est négatif, le champ pénétrant à l'intérieur du diélectrique est repoussé à l'extérieur de la particule (figure 6.7.b).

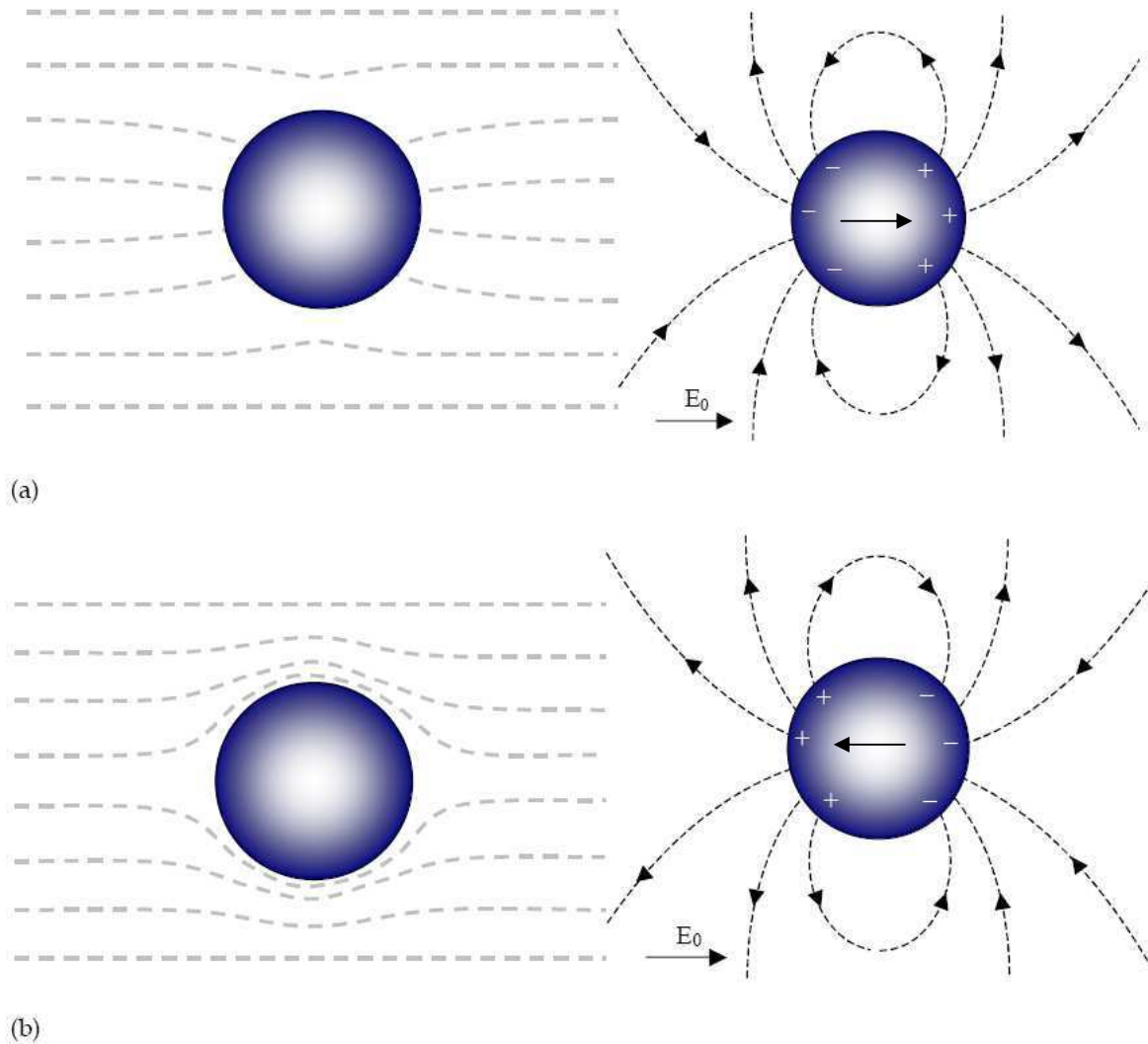


figure 6.7 : Les charges induites sous l'effet du champ  $E_0$  génèrent à leur tour un champ induit (représenté à droite). (a) Cas d'une particule plus polarisable que son milieu d'immersion ( $\epsilon_p > \epsilon_m$ ). Le moment dipolaire est orienté dans le sens du champ appliqué. (b) Cas d'une particule moins polarisable que son milieu d'immersion ( $\epsilon_p < \epsilon_m$ ). Le moment dipolaire est orienté dans la direction opposée au champ appliqué [10].

### I-3.1.3 Extension au cas des diélectriques réels

Il faut noter que le résultat précédent peut être transposé au cas de milieux conducteurs et au cas des diélectriques réels. Dans ce dernier cas, on peut utiliser la même démarche pour redémontrer la formule du facteur de Clausius Mossotti. Cette formule reste la même, seules les notations changent :

$$K = \frac{\bar{\sigma}_p - \bar{\sigma}_m}{\bar{\sigma}_p + 2\bar{\sigma}_m} \text{ avec } \bar{\sigma} = \sigma + i\omega\epsilon \quad (6.38)$$

Comme le montre Jones dans le chapitre 2 de son livre « Electromechanics of Particles » [14], cette expression peut être modifiée pour faire apparaître le temps de relaxation de Maxwell-

Wagner qui représente le temps de relaxation du mouvement des charges libres au sein des diélectriques réels :

$$\tau_{MW} = \frac{\sigma_p + 2\sigma_m}{\varepsilon_p + 2\varepsilon_m} \quad (6.39)$$

Ainsi, aux basses fréquences ( $\omega \ll 1/\tau_{MW}$ ), les courants de conduction dominant par rapport aux courants de polarisation. Le facteur de Clausius-Mossotti, qui décrit la polarisabilité effective de la sphère à un facteur près, tend à s'écrire :

$$\lim_{\omega\tau \rightarrow 0} K \rightarrow \frac{\sigma_p - \sigma_m}{\sigma_p + 2\sigma_m} \quad (6.40)$$

Aux plus hautes fréquences ( $\omega \gg 1/\tau_{MW}$ ), ce sont les courants de déplacement qui prédominent, le facteur :

$$\lim_{\omega\tau \rightarrow \infty} K \rightarrow \frac{\varepsilon_p - \varepsilon_m}{\varepsilon_p + 2\varepsilon_m} \quad (6.41)$$

Au regard de ces expressions limites du facteur de Clausius-Mossotti, on comprend que le sens de la polarisation de la sphère est donné par le signe du contraste en conductivité entre la particule et son milieu, à basse fréquence. A haute fréquence, la polarisation est donnée par le contraste en permittivité (figure 6.8).

Pour le cas d'une goutte d'eau salée, sa conductivité étant de  $1,6 \text{ S.m}^{-1}$ , sa permittivité relative de 78, alors que la conductivité de l'air est nulle et la permittivité relative de l'air vaut 1, le facteur de Clausius-Mossotti est quasiment constant et égal à 1 (figure 6.8).

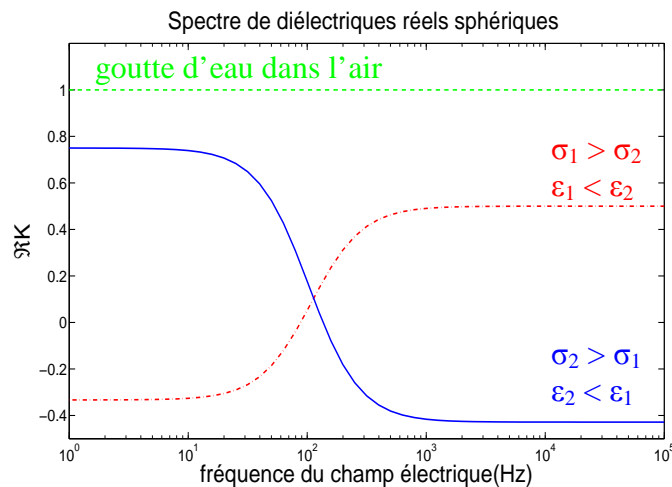


figure 6.8 : Spectre de  $\text{Re}(K)$  pour deux diélectriques réels sphériques :

En rouge :  $\varepsilon_{r1}=2,5$ ,  $\varepsilon_{r2}=10$ ,  $\sigma_1=4.10^{-8} \text{ S.m}^{-1}$ ,  $\sigma_2=10^{-8} \text{ S.m}^{-1}$ .

En bleu :  $\varepsilon_{r1}=10$ ,  $\varepsilon_{r2}=1$ ,  $\sigma_1=10^{-8} \text{ S.m}^{-1}$ ,  $\sigma_2=10^{-7} \text{ S.m}^{-1}$ .

Dans le cas de champs sinusoïdaux, la force moyennée sur le temps s'écrit à partir de la partie réelle du facteur de Clausius-Mossotti [14,17]. La force diélectrophorétique s'écrit de la manière suivante :

$$F_{DEP} = 2\pi R^3 \varepsilon_m \Re(K) \nabla E_{rms}^2 \quad (6.42)$$

Lorsque  $\text{Re}(K) > 0$ , la force agit par **attraction**, elle est dirigée vers les zones de champs **électriques intenses**. On parle de mode diélectrophorétique **positif** ou encore de mode **attractif**. Au contraire, lorsque  $\text{Re}(K) < 0$ , la force DEP agit par répulsion, elle repousse le diélectrique vers les zones de champs faibles. On parle de mode de diélectrophorèse **négative** ou **mode répulsif**.

*Une goutte d'eau dans l'air est, quant à elle, toujours attirée par les zones de champ électrique intense quelle que soit la fréquence appliquée (diélectrophorèse positive).* En effet, l'air étant supposé de conductivité nulle (pour un champ électrique très inférieur au champ de claquage) et de permittivité relative égale à **1**, le milieu extérieur a donc une permittivité et une conductivité toujours inférieures à celle de l'eau. La polarisation du milieu extérieur est de fait quasi négligeable par rapport à celle de l'eau. Ceci exclut toute polarisation effective inverse (figure 6.8) et donc toute possibilité de répulsion de la goutte par DEP.

### I-3.2 Le Tenseur de Maxwell

La méthode la plus précise pour calculer les forces diélectrophorétiques reste la méthode du tenseur électromécanique dérivé du tenseur de Maxwell. Landau et Lifshitz [18] ont démontré, pour le cas d'un fluide placé entre deux électrodes maintenues à potentiel constant, que la contrainte appliquée à la surface de norme  $i$  dans une direction  $j$  s'écrit :

$$\sigma_{ij} = P \delta_{ij} + \varepsilon \left( E_i E_j - \frac{1}{2} \sum_k E_k^2 \delta_{ij} \right) + \frac{\rho}{2} \frac{\partial \varepsilon}{\partial \rho} \Big|_T \sum_k E_k^2 \delta_{ij} \quad (6.43)$$

où  $\delta_{ij}=1$  si  $i=j$ , 0 sinon P représente la pression lorsque le champ électrique est nul. Le deuxième terme correspond aux forces appliquées au diélectrique, tandis que le troisième terme est associé à l'électrostriction qui dépend de la variation de la permittivité avec la densité de charges libres. Nos milieux étant considérés, en première approximation, comme homogènes et incompressibles, ce troisième terme est négligé ici. On obtient alors la formulation du tenseur de Maxwell suivante :

$$\overline{\overline{T}} = \varepsilon \left( \overline{\overline{E}} \cdot \overline{\overline{E}} - \frac{1}{2} (\overline{\overline{E}} \cdot \overline{\overline{E}}) \overline{\overline{I}} \right) \quad (6.44)$$

où  $\overline{\overline{I}}$  est le tenseur unité. Le tenseur de Maxwell représente le tenseur des contraintes électromagnétiques appliquées à un corps de volume V. En s'appuyant sur le théorème

d'Ostrogradsky, on peut alors calculer les forces s'appliquant sur ce corps en intégrant le tenseur des contraintes sur une surface qui l'englobe<sup>2</sup>. On obtient alors la relation suivante :

$$\vec{F} = \iiint_v (\nabla \cdot \vec{T}) dv = \oiint_s \vec{T} \cdot \vec{dS} \quad (6.45)$$

En passant en notation complexe, on peut calculer directement la moyenne temporelle de la force diélectrophorétique de la manière suivante [10,19] :

$$\langle \vec{F} \rangle = \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} \left( \oiint_s \vec{T} \cdot \vec{dS} \right) d(\omega t) \quad (6.46)$$

$$\langle \vec{F} \rangle = \oiint_s \vec{T}_{moy} \cdot \vec{dS} \quad \text{avec} \quad \vec{T}_{moy} = \frac{1}{2} \epsilon_m \Re \left( \vec{E} \cdot \vec{E}^* - \frac{1}{2} (\vec{E} \cdot \vec{E}^*) \vec{I} \right) \quad (6.47)$$

La méthode du tenseur de Maxwell est une méthode extrêmement précise pour le calcul des forces diélectrophorétiques appliquées à des milieux homogènes. Cependant, cette méthode va généralement de pair avec un calcul du champ par Eléments Finis qui, lui, est une approximation. De plus, cela en fait une méthode de calcul assez lourde à mettre en œuvre. En effet, pour un diélectrique en mouvement, la carte de distribution du potentiel doit être calculée pour chacune des positions.

### I-3.3 Comparaison de la méthode du dipôle ponctuel avec celle du tenseur de Maxwell

Nous disposons maintenant de l'expression de la force DEP obtenue par une approximation ponctuelle d'une part, et par le tenseur de Maxwell d'autre part. Ces deux méthodes sont comparées pour différentes tailles de goutte d'eau.

Comme il a été expliqué plus haut, l'équation de l'électrocinétique complexe donnée par la relation (6.22) sera résolue par la Méthode des Eléments Finis. Commençons par décrire brièvement les géométries utilisées ainsi que les conditions aux limites associées.

#### I.3.3.1.a Description de la géométrie de calcul

La cellule et la goutte sont considérées, en première approximation, comme sphériques : la déformation de la cellule due au champ électrique n'est pas prise en compte<sup>3</sup>. On considère donc un objet diélectrique réel sphérique soumis à un champ créé par des électrodes interdigitées déposées sur un substrat isolant (verre). Les deux géométries représentées sur la figure 6.9 ont été considérées dans nos simulations :

⇒ Pour l'approximation dipolaire ponctuelle, une géométrie 2D a été utilisée. Elle résulte d'un plan de coupe vertical. Cela revient à considérer les électrodes de

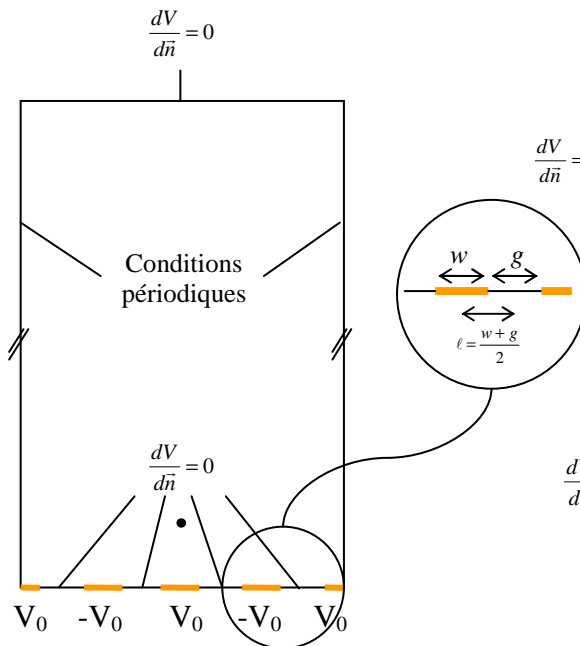
<sup>2</sup> Il est à noter que la présence de l'objet déformant le champ, la surface d'intégration ne doit pas être confondue avec la surface de l'objet. Dit autrement, la surface d'intégration doit traverser un milieu homogène.

<sup>3</sup> La déformation due à la gravité peut également être négligée à ces échelles-là (cf. chapitre 2).

longueur infinie en négligeant les effets de bords. C'est une approximation correcte, pour des électrodes que nous supposons 10 à 100 fois plus longues que la cellule ou la goutte d'eau.

- ⇒ *A contrario*, utiliser la méthode du tenseur de Maxwell impose d'utiliser une géométrie 3D. En effet, faire le calcul avec une géométrie 2D reviendrait à considérer que la cellule et la goutte ont une forme cylindrique de longueur infinie, de même que les électrodes ce qui ne représenterait en rien la réalité.

Approximation dipolaire : géométrie 2D



Tenseur de Maxwell : géométrie 3D

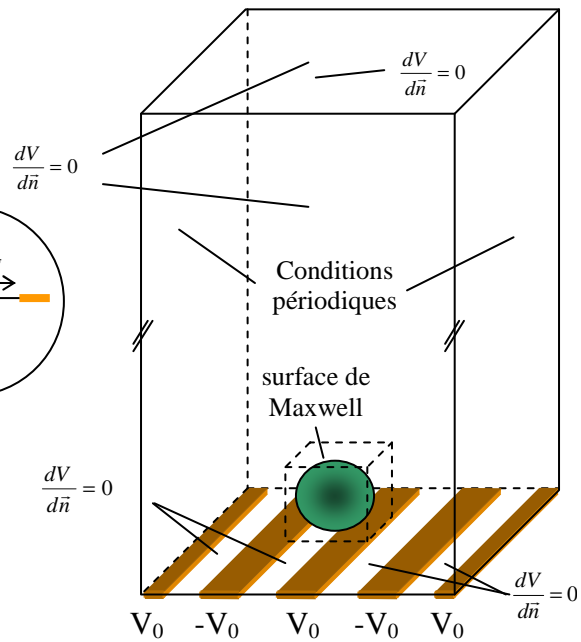


figure 6.9 : Description des géométries utilisées pour le calcul des forces DEP exercées sur une cellule par l'approximation dipolaire (gauche) et par la méthode du tenseur de Maxwell (droite).

### 1.3.3.1.b Conditions aux limites

Considérons désormais les conditions aux limites à associer à l'EC :

- ⇒ L'électrode est supposée isopotentielle, son épaisseur est négligée, elle est remplacée par une condition de Dirichlet (potentiel =  $\pm V_0$ ).
- ⇒ Les électrodes sont déposées sur un isolant : la composante normale du courant est nulle, on peut donc imposer des conditions de Neumann homogènes dans la séparation inter-électrodes (gap).
- ⇒ Le potentiel imposé aux électrodes est sinusoïdal. Des conditions périodiques sont imposées sur les frontières latérales de la géométrie. Ces frontières coupent les électrodes dans leur plan médian. Notons que, pour la méthode du tenseur de Maxwell, le potentiel impose de tenir compte de la présence de la goutte qui est intégrée au domaine de calcul. Du fait de la géométrie représentée sur la figure 6.9, on considère alors une goutte présente toutes les 5 électrodes.
- ⇒ Tout comme le substrat, le couvercle est considéré comme un isolant : il est représenté par une condition de Neumann homogène.

⇒ De même, les effets de bords sont négligés, ce qui nous permet d'imposer, sur les frontières en face avant et arrière, des conditions de Neumann homogènes. Ceci revient à dire qu'il n'y a pas de variation de potentiel parallèlement aux électrodes, loin de la sphère.

### 1.3.3.1.c Cas d'une goutte d'eau salée dans l'air.

Nous étudions maintenant l'influence de la taille de la goutte de PBS ( $\sigma = 1,6 \text{ S.m}^{-1}$ ,  $\epsilon_r = 78$ ) dans l'air ( $\sigma = 0$ ,  $\epsilon_r = 1$ ), par rapport à la taille caractéristique  $\ell$  des motifs d'électrode. Durant toute la suite du problème,  $\ell$  est associée à la moyenne des largeurs des électrodes ( $w$ ) et des rainures les séparant ( $g$ ) (figure 6.9). On appelle  $\alpha$  le rapport diamètre de la goutte sur taille caractéristique. Dans le cas présent, la force appliquée à une goutte par des électrodes interdigitées de largeur  $w = 15 \mu\text{m}$  espacées de  $g = 15 \mu\text{m}$ , est calculée au moyen d'une approximation dipolaire, du tenseur de Maxwell 2D intégré sur une ligne fermée et du tenseur de Maxwell 3D intégré sur une surface fermée.

Comme le montre la figure 6.10, l'erreur faite sur la force diélectrophorétique augmente avec la taille de la goutte. De manière générale, à proximité des électrodes, les gradients augmentant, l'erreur commise avec l'approximation ponctuelle devient de plus en plus importante. Au contraire, l'erreur due à l'approximation 2D du tenseur de Maxwell reste constante. Pour des tailles de goutte de l'ordre de grandeur de  $\ell$ , l'erreur commise avec l'approximation ponctuelle est environ de 100 %. L'approximation dipolaire donne toutefois des résultats avec une bonne précision (<1%) pour des objets petits devant les dimensions des électrodes ( $\sim 1/10 \ell$ ), suffisamment éloignés ( $h > 1/3 \ell$ )

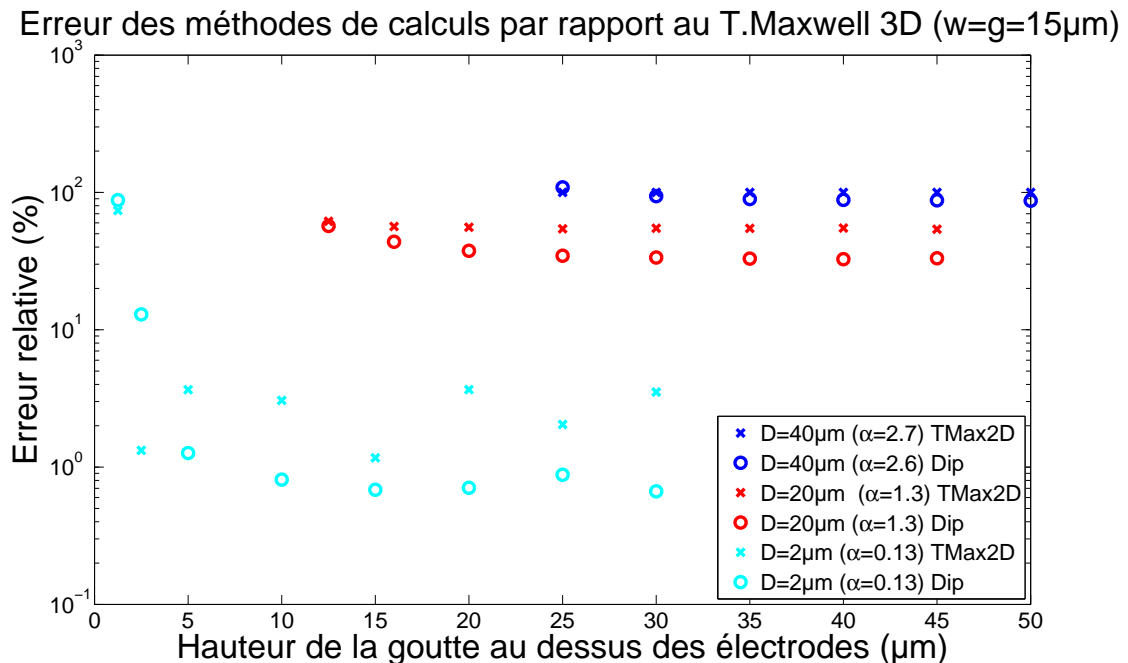


figure 6.10 : Calcul de l'erreur relative sur la force par l'approximation dipolaire ponctuelle (o) et l'approximation 2D du tenseur de Maxwell (x) par rapport à la méthode du tenseur de Maxwell 3D. En bleu est affiché le cas d'une goutte de  $40 \mu\text{m}$  ( $d=2,7 \ell$ ), en rouge une goutte de  $20 \mu\text{m}$  de diamètre ( $d=1,3 \ell$ ), en bleu turquoise une goutte de  $2 \mu\text{m}$  ( $d=0,13 \ell$ ).



## **I-4 Conclusion partielle**

Le but de cette partie était d'introduire la diélectrophorèse pour le cas particulier d'une goutte d'eau dans l'air. Une première partie a permis de rappeler les différents mécanismes de polarisation et les grandeurs macroscopiques qui en découlent. La présence de courant circulant dans la goutte nous a conduits à discuter de la présence d'un éventuel couplage électromagnétique. Celui-ci étant négligeable, nous nous sommes, de fait, placés sous l'approximation quasi-statique.

Cette dernière approximation nous a conduits à redémontrer l'équation de l'électrocinétique complexe. Celle-ci utilise les notations complexes pour lesquelles les parties réelles représentent les grandeurs physiques. Cette équation peut être simplifiée en une équation de Laplace, lorsque la particule est de taille négligeable devant celle des électrodes. Dans notre cas, cette hypothèse n'étant pas valable, nous avons choisi de résoudre l'équation de l'électrocinétique complexe par la Méthode des Eléments Finis et de tenir compte de la présence de la goutte.

Dans une troisième partie, deux méthodes de calcul de la force diélectrophorétique ont été étudiées. L'une est basée sur l'approximation dipolaire ponctuelle, l'autre sur le tenseur de Maxwell. Elles ont été comparées pour notre cas. Cela a notamment permis de quantifier l'erreur relative commise avec le modèle ponctuel qui peut s'élever jusqu'à 100 % lorsque la taille de la goutte n'est pas négligeable devant les dimensions des électrodes.

Dans la suite de ce chapitre, la goutte ne pouvant faire l'objet d'une approximation ponctuelle, seule la méthode du Tenseur de Maxwell est utilisée.

## **II. Simulation de l'actionnement par DEP d'une goutte d'eau en lévitation diamagnétique dans l'air**

Agir par répulsion sur un diélectrique réel dans un électrolyte est possible. Cependant, pour le cas d'une goutte dans l'air, n'ayant aucune possibilité d'obtenir un contraste négatif en polarisation, agir par attraction est la seule alternative possible. Jusqu'alors, nous pensions que la manipulation par diélectrophorèse d'une goutte d'eau en lévitation dans l'air était impossible [1,2]. Nous avons envisagé l'utilisation de la diélectrophorèse uniquement pour la manipulation de billes de latex et de cellules piégées magnétiquement, dans le but de faire du tri par exemple (chapitre 5 Section III.2).

Ce n'est que récemment, en partenariat avec le Laboratoire des Techniques de la Microélectronique (LTM) que nous avons montré qu'il devait être possible de déplacer par diélectrophorèse des gouttes d'eau en lévitation diamagnétique dans l'air sans rompre leur équilibre. La réalisation des microsystèmes correspondants est en cours dans le cadre des thèses de Thibault Honegger (LTM) et d'Alain Masse (G2Elab). Ils s'appuient sur les calculs montrant la faisabilité d'un tel procédé, présentés dans cette partie.

Dans une première partie, nous décrivons le système mis en œuvre. Nous présentons ensuite les résultats de simulation numérique obtenus avec un tel système. Ces résultats sont enfin comparés avec la méthode d'actionnement magnétophorétique.

## II-1 Présentation du système

Le système modélisé est composé de plusieurs couches : magnétique, fluïdique, électrique. Dans le cadre de l'actionnement de gouttelettes d'eau salée, ne sont considérés que les réseaux d'aimants et d'électrodes. Conformément à ce qui a été expliqué dans la section VI du chapitre 2 et en première partie de ce chapitre 6, les forces magnétiques sont simulées de manière analytique, tandis que les forces diélectrophorétiques sont modélisées par la Méthode des Eléments Finis. La structure d'aimants étant similaire à celle présentée à la fin du chapitre 2, l'accent est ici mis sur la modélisation électrique.

### II-1.1 Description du système hybride

Nous commençons par présenter le principe du microsystème qui est en train d'être conçu entre l'Institut Néel, le G2Elab, et le LTM. Une couche de NdFeB de 50  $\mu\text{m}$  a été déposée sur une plaquette de silicium, préalablement gravée, conformément à la méthode exposée à la section II du chapitre 3. Par ailleurs, des électrodes transparentes (ITO, Indium Tin Oxide) sont déposées sur une lame de verre. La lame de verre et la plaquette aimantée prennent en étai une couche de PDMS photoréticulable décrivant un canal microfluidique de 200  $\mu\text{m}$  de largeur et de 45  $\mu\text{m}$  d'épaisseur comme le montre la figure 6.11.

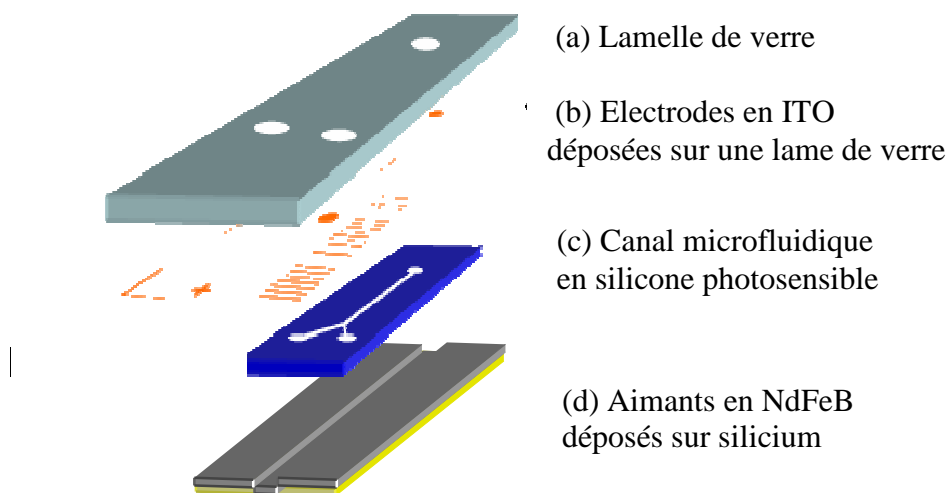


figure 6.11 : Schéma des différentes couches du microsystème.

Le but de ce microdispositif est de contrôler la position d'une goutte de PBS de 30  $\mu\text{m}$  en lévitation dans un canal magnétique et ce par activation d'électrodes. Dans notre cas, le canal magnétique est considéré de longueur infinie. Le puits magnétique est donc « plat » suivant la direction du canal ; autrement dit, il n'y a aucune force de rappel magnétique suivant cet axe horizontal. La goutte peut donc léviter de manière indifférenciée en tout point du canal. On veut parvenir à contrôler la position de la goutte par les potentiels imposés aux électrodes.

### II-1.2 Dimensionnement du système

Conformément à la taille limite des gouttes décrite au chapitre 2 (Section V.2.3.2) et à l'étude réalisée sur la génération de gouttes au chapitre 4 (Section II), le diamètre des gouttes sera supposé égal à 30  $\mu\text{m}$ .

Les aimants ont été dimensionnés pour permettre une lévitation stable le long du canal comme le montre l'exemple abordé au chapitre 2 (Section VI). La rainure magnétique a une largeur de 50  $\mu\text{m}$ . L'aimant a une épaisseur de 50  $\mu\text{m}$  (limite maximale du dépôt d'aimant réalisable actuellement à l'Institut Néel). Une telle structure magnétique offre un puits magnétique capable de retenir une goutte de 30  $\mu\text{m}$  en chute libre.

Pour le dépôt d'électrode, le masque a été réalisé par Thibault Honegger au LTM. Initialement dessinées pour des colloïdes micrométriques en flux [20], les électrodes font 10  $\mu\text{m}$  de largeur, séparées de 10  $\mu\text{m}$ . L'épaisseur de la couche de silicone photosensible a été calculée de manière à ce que les électrodes soient situées à 45  $\mu\text{m}$  au-dessus des aimants.

Goutte	Diamètre de la goutte	30 $\mu\text{m}$
Aimant NdFeB	Épaisseur c	50 $\mu\text{m}$
	Largeur a	200 $\mu\text{m}$
	Largeur de la rainure (gap)	50 $\mu\text{m}$
PDMS	Épaisseur h	45 $\mu\text{m}$
	Largeur du canal microfluidique l	200 $\mu\text{m}$
Electrodes	Séparation g	10 $\mu\text{m}$
	Largeur w	10 $\mu\text{m}$

tableau 6.1 : Dimensions du microsysteme.

Les grandeurs physiques de la goutte et de l'air sont définies au paragraphe I.3.3.1.c. La rémanence des aimants est considérée égale à 1,2 T et la tension appliquée aux électrodes est égale à  $V_0$ . Elle est prise égale à 1 V, valeur que l'on justifiera ultérieurement. La fréquence a été choisie suffisamment basse pour que le PDMS ne court-circuite pas les électrodes. Ainsi, en raison de la taille du canal microfluidique (200  $\mu\text{m}$ ) par rapport à la goutte (30  $\mu\text{m}$ ) et de ses caractéristiques électriques, la présence du PDMS sera négligée.

Goutte	Permittivité relative $\epsilon_p$	78,8
	Conductivité $\sigma_p$	1,6 $\text{S.m}^{-1}$
Air	Permittivité relative $\epsilon_m$	1
	Conductivité $\sigma_m$	0 $\text{S.m}^{-1}$
Aimant NdFeB	Rémanence J	1,2 T
	Permittivité $\epsilon_a$	1
	Conductivité $\sigma_a$	6.25 $10^6 \text{ S.m}^{-1}$
PDMS	Permittivité $\epsilon_{\text{Si}}$	2.5
	Conductivité $\sigma_{\text{Si}}$	2.5 $10^{-14} \text{ S.m}^{-1}$
Electrodes	Tension	1 V
	Fréquence	10 kHz

tableau 6.2 : Paramètres physiques des matériaux constitutifs du microsysteme.

### II-1.3 Conditions aux limites du problème

Les conditions aux limites sont ici justifiées. Notons que des conditions aux limites similaires avaient été justifiées au paragraphe I.3.3.1.b.

- ⇒ Pour les mêmes raisons que celles citées au paragraphe I.3.3.1.b, on néglige l'épaisseur des électrodes. Elles apparaissent donc sous la forme d'une frontière sur laquelle est imposé un potentiel  $\pm V_0$  ou nul.

- ⇒ Le verre, ainsi que le silicium, sont considérés comme isolants à la fréquence de travail choisie de 10 kHz. On applique donc des conditions de Neumann homogènes (NH) entre les électrodes et à la surface de contact entre le silicium et la couche magnétique.
- ⇒ Les électrodes étant considérées de longueur infinie devant la goutte, les effets de bords sont négligés. Des conditions de Neumann Homogène sont donc appliquées sur ces deux surfaces extérieures parallèles à la rainure magnétique.
- ⇒ Le plan perpendiculaire au substrat passant entre les électrodes est un plan d'antisymétrie, le potentiel est égal à 0 V. Les limites avant et arrière du système ont donc été choisies de manière à ce que le potentiel y soit nul. Notons qu'il existe un plan de symétrie au centre des électrodes. Ce plan n'est pas exploité ici.
- ⇒ La surface de Maxwell entourant la goutte est sphérique et a un rayon de quelques micromètres supérieur au rayon de la goutte.

Toutes ces conditions aux limites sont résumées sur la figure 6.12.

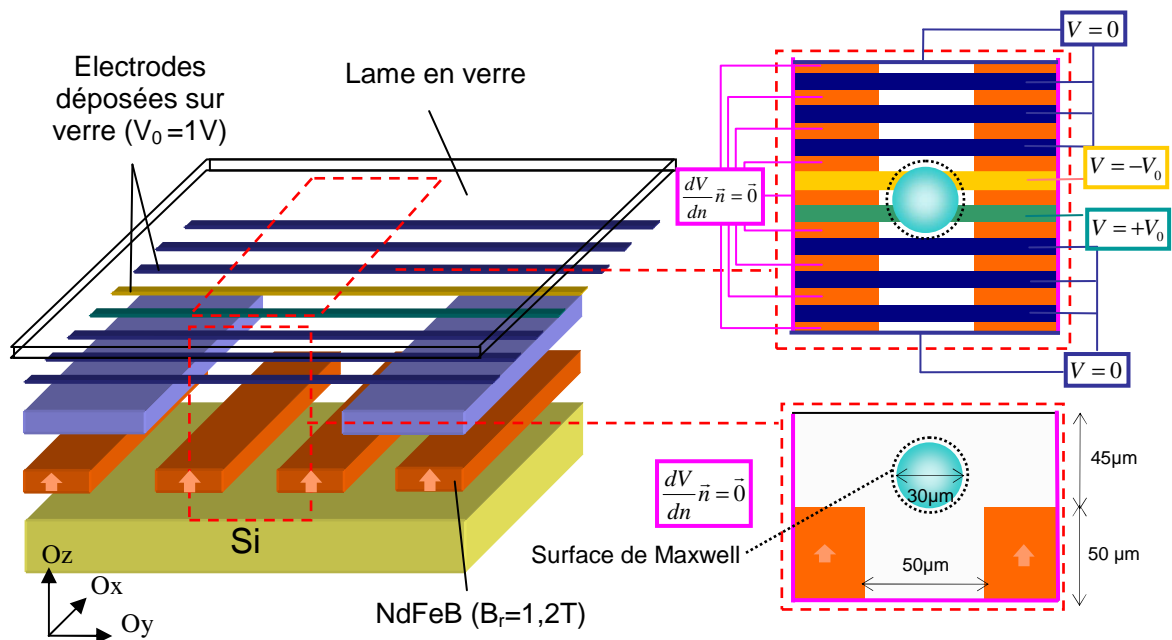


figure 6.12 : Schéma présentant la géométrie et les conditions aux limites utilisées pour la modélisation numérique.

## II-1.4 Résumé

Nous avons présenté ici le microsystème qui est actuellement en cours de fabrication. Il est composé d'un réseau d'aimant et d'un réseau d'électrodes déposées respectivement sur silicium et sur verre. Ces deux substrats sont séparés par un canal microfluidique en PDMS photoréticulable.

Le calcul des forces magnétiques est réalisé analytiquement par la méthode décrite au chapitre 2 (Section VI). Pour le calcul des forces diélectrophorétiques, on passe par la Méthode des Eléments Finis. L'équation aux dérivées partielles est définie par la relation (6.22). Les conditions aux limites ont été définies en considérant les propriétés isolantes des substrats et

les plans d'antisymétrie présents dans la géométrie. Nous présentons ci-après les résultats obtenus.

## II-2 Résultats sur l'actionnement d'une goutte d'eau en lévitation diamagnétique

Dans cette partie, nous évaluons la tension critique au-delà de laquelle la lévitation est rompue. Une méthode pour déplacer la goutte est ensuite proposée. Les forces optimales ainsi que la vitesse moyenne sont ensuite évaluées.

### II-2.1 Stabilité verticale de la particule

Comme l'a montré la simulation faite en exemple au chapitre 2 (Section VI), une goutte d'eau de 30  $\mu\text{m}$ , soumise à son poids et à la force diamagnétique, lévite de manière stable au centre de la rainure magnétique à une hauteur de 20  $\mu\text{m}$ . Si on applique une tension sur les électrodes, la goutte est attirée vers les arrêtes des électrodes. Si le champ est trop fort, la stabilité de la goutte sera rompue comme le montrent les courbes en marron de la figure 6.13. Pour cette étude, les électrodes sont toutes polarisées, en opposition de phase une électrode sur deux.

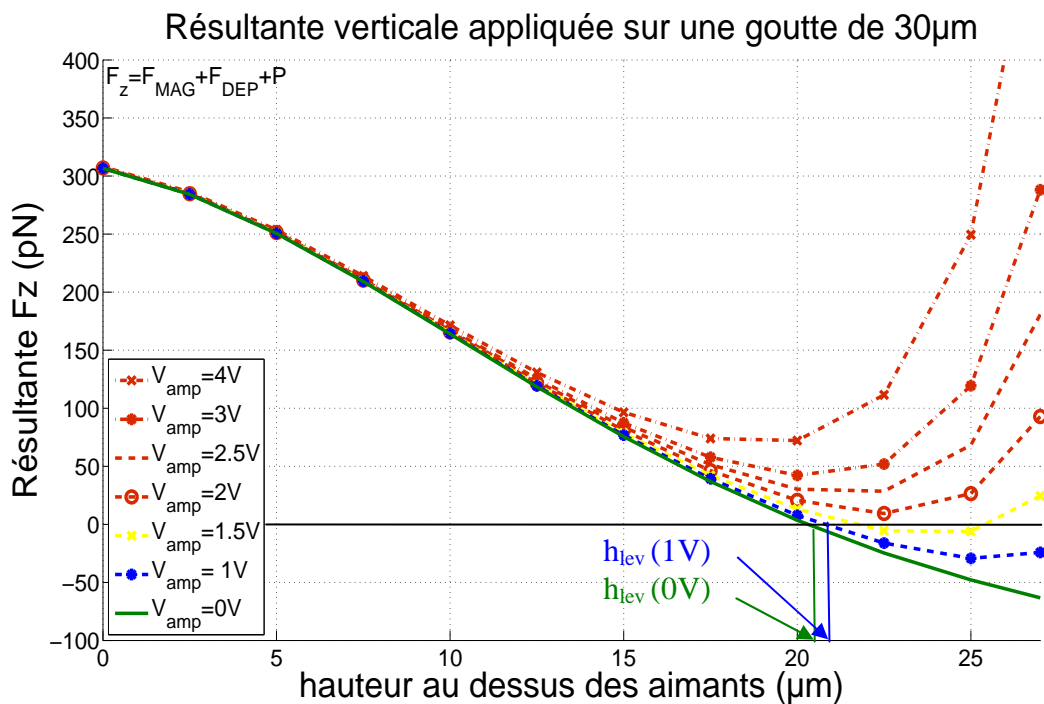


figure 6.13 : Calcul de la résultante totale des forces appliquées à la goutte. Au-delà de 1 V, la stabilité est susceptible d'être rompue.

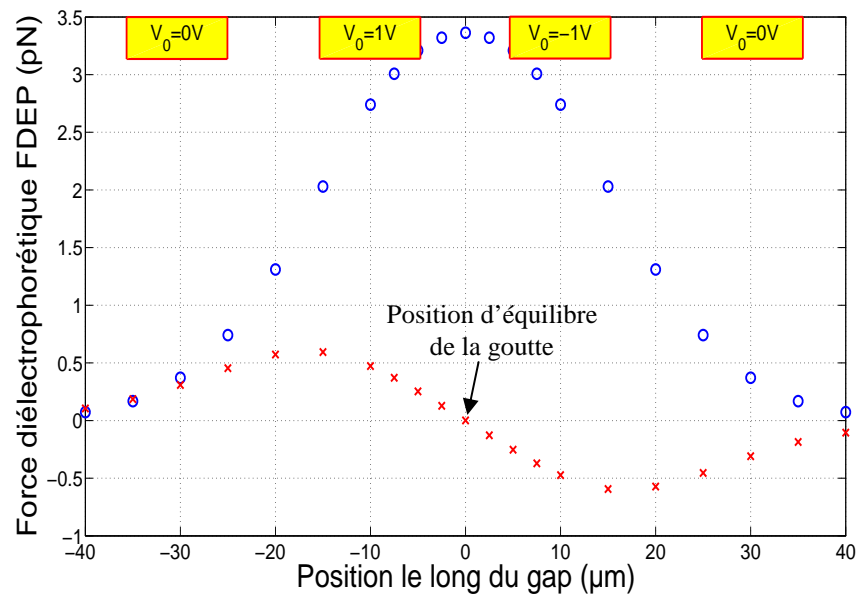
Sur la figure 6.13, sont représentées les résultantes totales des forces appliquées à la goutte pour différentes tensions d'actionnement. En vert est affichée la force de répulsion diamagnétique, en bleu, la courbe pour une tension de 1 V, pour laquelle il n'y a pas de rupture de lévitation. La hauteur de lévitation reste sensiblement la même : elle passe de 20,5  $\mu\text{m}$  à 21  $\mu\text{m}$ . A 1,5 V, la hauteur de lévitation augmente et la stabilité est rompue pour une

hauteur excédant 25  $\mu\text{m}$ . Au-delà de cette tension, la stabilité verticale est systématiquement rompue.

1V et -1V seront considérées comme étant les tensions d'actionnement dans la suite de l'étude. Dans le cas de deux électrodes adjacentes séparées de 10  $\mu\text{m}$ , elles forment un champ électrique maximum de  $2 \cdot 10^5 \text{ V}\cdot\text{m}^{-1}$ . Ce champ reste inférieur au champ disruptif dans l'air.

## II-2.2 Actionnement d'une goutte

Pour actionner la goutte, 1 V et -1 V sont appliquées à deux électrodes adjacentes. Sur toutes les autres, le potentiel est nul. Les composantes verticale et horizontale de la force diélectrophorétique sont affichées sur la figure 6.14.



○ Composante verticale de la force DEP  $F_{\text{DEP}z}$     × Composante horizontale de la force DEP  $F_{\text{DEP}x}$

figure 6.14 : Composantes verticales et horizontales des forces diélectrophorétiques le long de la rainure.

La composante verticale de la force diélectrophorétique est de l'ordre du poids de la goutte puisqu'elle peut rompre la lévitation. En revanche, la composante horizontale n'excède pas **0,6 pN** pour une goutte de 30  $\mu\text{m}$ . Ceci équivaut à une force volumique de **42  $\text{N}\cdot\text{m}^{-3}$** . Les forces d'actionnement horizontales sont donc environ 230 fois inférieures au poids de la goutte (139 pN).

Le signal électrique appliqué aux électrodes est représenté sur la figure 6.15.A. Les électrodes sont actionnées deux par deux : la première à +1 V et la deuxième à -1 V. La goutte, attirée par les gradients de champ électrique, se déplace le long de la rainure. Le signal électrique est décalé d'une électrode avant que la goutte n'atteigne son point d'équilibre. Ceci permet d'appliquer à la goutte une force moyenne optimale (représentée en bleu sur la figure 6.15.B) sur la particule tout au long de son déplacement.

### Actionnement d'une goutte en lévitation par diélectrophorèse

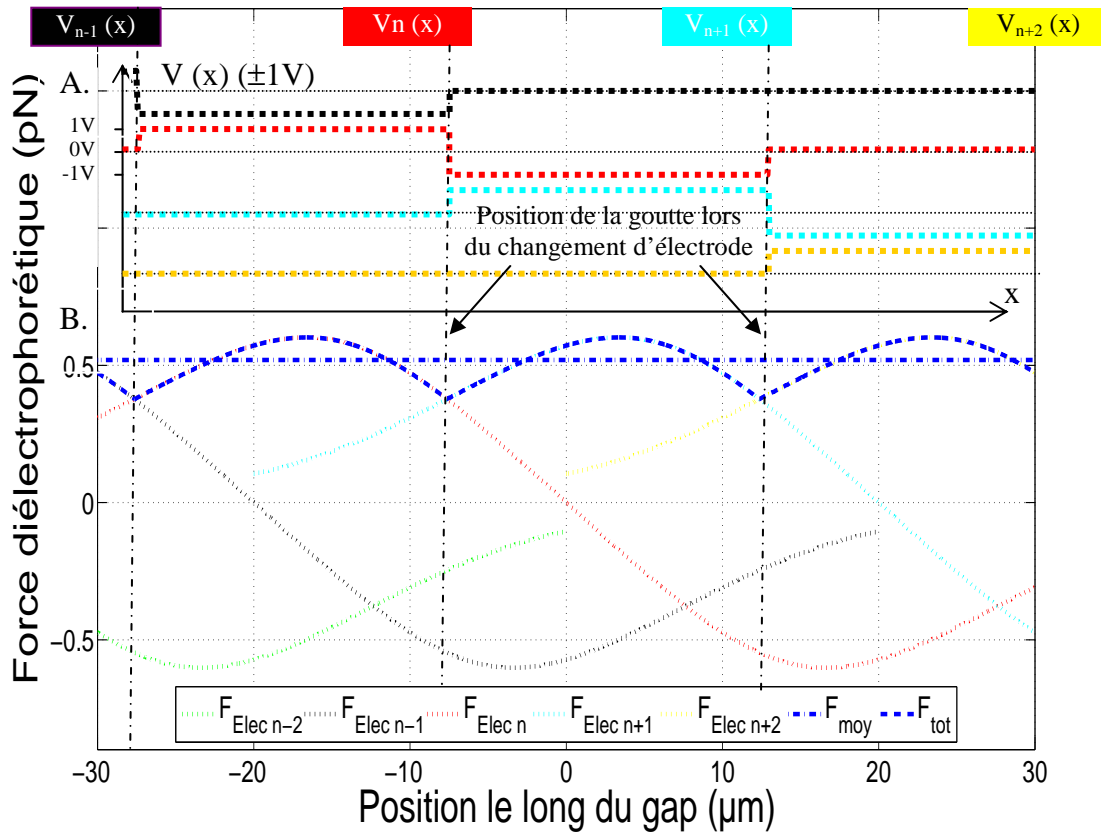


figure 6.15 : Actionnement par diélectrophorèse d'une goutte en lévitation diamagnétique : A. Séquence de la tension au fur et à mesure du déplacement de la goutte pour chaque électrode. B. Séquence des forces créées pour l'activation de chaque paire d'électrodes.

A supposer que le régime transitoire soit négligeable, la vitesse de la particule s'exprime de la manière suivante (chapitre 2 Section IV.3.4) :

$$v_{\text{lim}} = \frac{F}{6\pi\eta r} \quad (6.48)$$

Lorsque la séquence des signaux de tension est optimisée, la vitesse de la goutte peut atteindre  $v_{\text{lim}} \sim 100 \mu\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ . Le temps que la goutte prend pour passer d'une électrode à la suivante est supérieur à :

$$T_{\text{min}} = \frac{w + g}{v_{\text{lim}}} = 200\text{ms} \quad (6.49)$$

Ce temps est cent fois supérieur au temps caractéristique d'établissement de la vitesse de la goutte  $\tau$  défini au chapitre 2 (Section IV.3.4) qui est de 3 ms :

$$\tau = \frac{m}{6\pi\eta r} \approx 3ms \quad (6.50)$$

L'hypothèse initiale d'un régime immédiatement établi est donc vérifiée a posteriori ; l'état transitoire est bien négligeable.

### II-2.3 Echauffement dans la goutte

Les courants générés par les champs électriques ne sont présents que dans la goutte en raison de la conductivité nulle de l'air. On s'attend donc à un échauffement très faible. Cela a été confirmé par une simulation numérique calculant l'élévation de la température à partir de l'énergie dissipée dans la goutte par un modèle de conduction thermique. Aux interfaces goutte/air, des conditions de convection libre ont été imposées :  $Q = h\Delta T$ , où  $Q$  représente le flux de chaleur en  $W.m^{-3}$ ,  $h=10W.m^{-3}K^{-1}$ , le coefficient de convection et  $\Delta T$  la différence de température entre la goutte et le milieu ambiant. L'échauffement est estimé à  $10^{-2}K$ .

### II-3 Comparaison avec un actionnement magnétophorétique

Nous comparons l'actionnement diélectrophorétique présenté ci-dessus à l'actionnement magnétophorétique développé par Lyuksyutov *et al.* [3]. Ce dernier utilise des conducteurs pour générer des champs non uniformes et ainsi déplacer les gouttes dans les rainures avec des forces magnétophorétiques. Pour cette comparaison, nous reprenons la géométrie du système décrite au tableau 6.1. Nous transformons uniquement les électrodes en conducteurs. Un schéma de principe est donné à la figure 6.16. Nous expliquerons brièvement le modèle mathématique puis nous estimerons les forces et la vitesse.

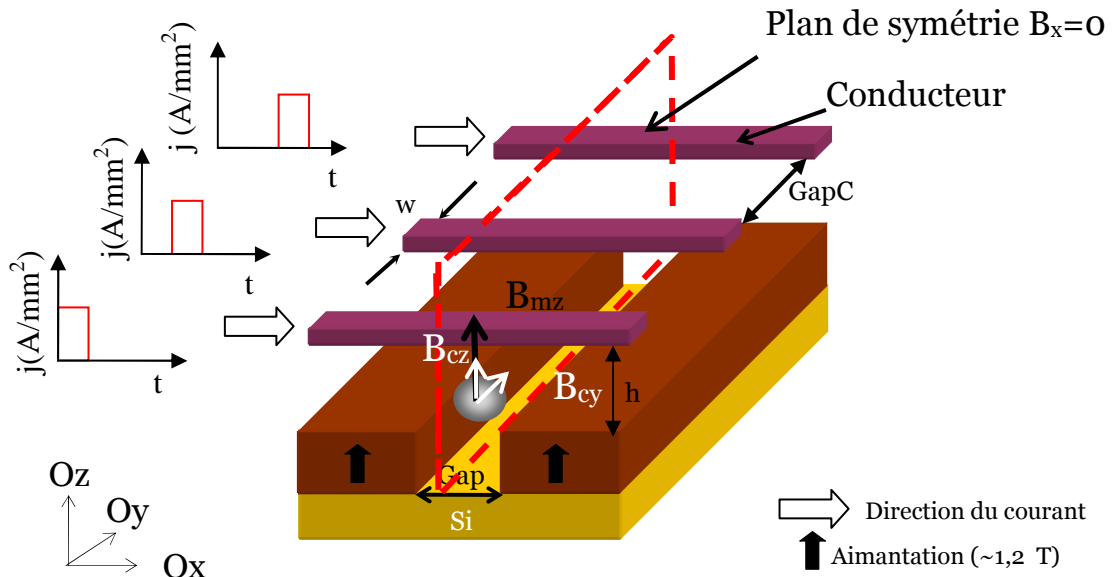


figure 6.16 : Schéma de principe de l'actionnement magnétophorétique d'une goutte en lévitation : on applique une impulsion en courant, représentée à gauche, dans les conducteurs (en violet). Ceci génère une induction magnétique non-uniforme  $B_c$  suivant l'axe  $Oy$  de la rainure magnétique, créant une force magnétophorétique qui déplace la goutte le long de la rainure.



### II-3.1 Modèle mathématique d'un actionnement magnétophorétique

Le courant appliqué dans les conducteurs génère un champ non-uniforme qui s'exprime suivant la loi de Biot et Savart :

$$\vec{B}_c = \frac{\mu_0}{4\pi} \oint_c \frac{j.S.d\vec{l} \wedge \vec{r}}{r^3} \quad (6.51)$$

La force magnétique induite s'exprimant de manière quadratique, le théorème de superposition ne peut être appliqué. On ne peut donc pas calculer indépendamment la force créée par les conducteurs et la force de lévitation diamagnétique pour ensuite les sommer. Le théorème de superposition s'applique cependant pour l'induction magnétique  $\mathbf{B}$  (cf. chapitre 2 Section I-2). La force est alors calculée à partir de l'induction totale résultante. Considérons  $\mathbf{B}_m$  l'induction créée par l'aimant, et  $\mathbf{B}_c$ , celle créée par les conducteurs. La force magnétique d'actionnement de la particule s'exprime en fonction de  $\nabla B^2 = \nabla(B_c + B_m)^2$ .

Avant d'établir la formule, plusieurs simplifications peuvent être faites :

- ⇒ La rainure est considérée comme quasi-infinie par rapport à la goutte.
  - L'induction  $B_{my}$  créée par l'aimant suivant l'axe Y, est donc nulle.
  - L'induction magnétique  $\mathbf{B}_m$  créée par l'aimant est uniforme le long de la rainure.
- ⇒ De la même manière, les conducteurs étant supposés infinis,  $B_{cx}$  est nulle.
- ⇒ Un plan de symétrie vertical se situe au milieu de la rainure, là où la goutte lévite,  $B_{mx}$  est donc nul.
- ⇒ Enfin, l'induction magnétique  $\mathbf{B}_c$  créée par les conducteurs reste petite devant l'induction  $\mathbf{B}_m$  créée par les aimants.

En conséquence, plusieurs simplifications peuvent être faites lors du calcul de  $\nabla B^2$  :

$$\frac{dB^2}{dy} = \underbrace{2B_{mz} \frac{dB_{mz}}{dy}}_{\frac{dB_{mz}}{dy} \ll \frac{dB_{cz}}{dy}} + 2B_{mz} \frac{dB_{cz}}{dy} + \underbrace{2B_{cz} \frac{dB_{mz}}{dy} + 2B_{cz} \frac{dB_{cz}}{dy} + 2B_{cy} \frac{dB_{cy}}{dy}}_{B_{cz} \ \& \ B_{cy} \ll B_{mz}} \quad (6.52)$$

Ce qui entraîne :

$$\frac{dB^2}{dy} \approx 2.B_{mz} \cdot \frac{dB_{cz}}{dy} \quad (6.53)$$

Au regard de la formule (6.53) , le champ créé par l'aimant attire la particule vers le haut, tandis que la direction horizontale de la force est donnée par la composante horizontale du gradient de l'induction créé par le conducteur. En conséquence, deux informations peuvent être déduites :

- ⇒ La présence de l'aimant accroît considérablement la force magnétophorétique par rapport à celle que l'on aurait avec les conducteurs seuls.
- ⇒ Par une simple inversion du courant, la force peut être inversée. Ceci ne serait pas possible sans la présence de l'aimant.

### II-3.2 Résultat pour un actionnement magnétophorétique

La force d'actionnement magnétique  $F_y$  le long de la rainure est calculée pour une densité de courant de  $1000 \text{ A/mm}^2$  (représentée en rouge sur la figure 6.17)<sup>4</sup>. Cette force positive permet de pousser la particule vers la droite. Lorsque la goutte est au milieu des deux conducteurs, le courant dans le conducteur est arrêté pour passer dans le conducteur suivant (figure 6.17.A). Ceci permet d'obtenir un profil de force optimal affiché en tirets bleus dans la figure 6.17.B. De ce profil, peut être déduite une valeur de force moyenne équivalente à  $0,05 \text{ pN}$ , ce qui représente une vitesse de  $10 \text{ }\mu\text{m.s}^{-1}$ , soit dix fois inférieure à l'actionnement diélectrophorétique.

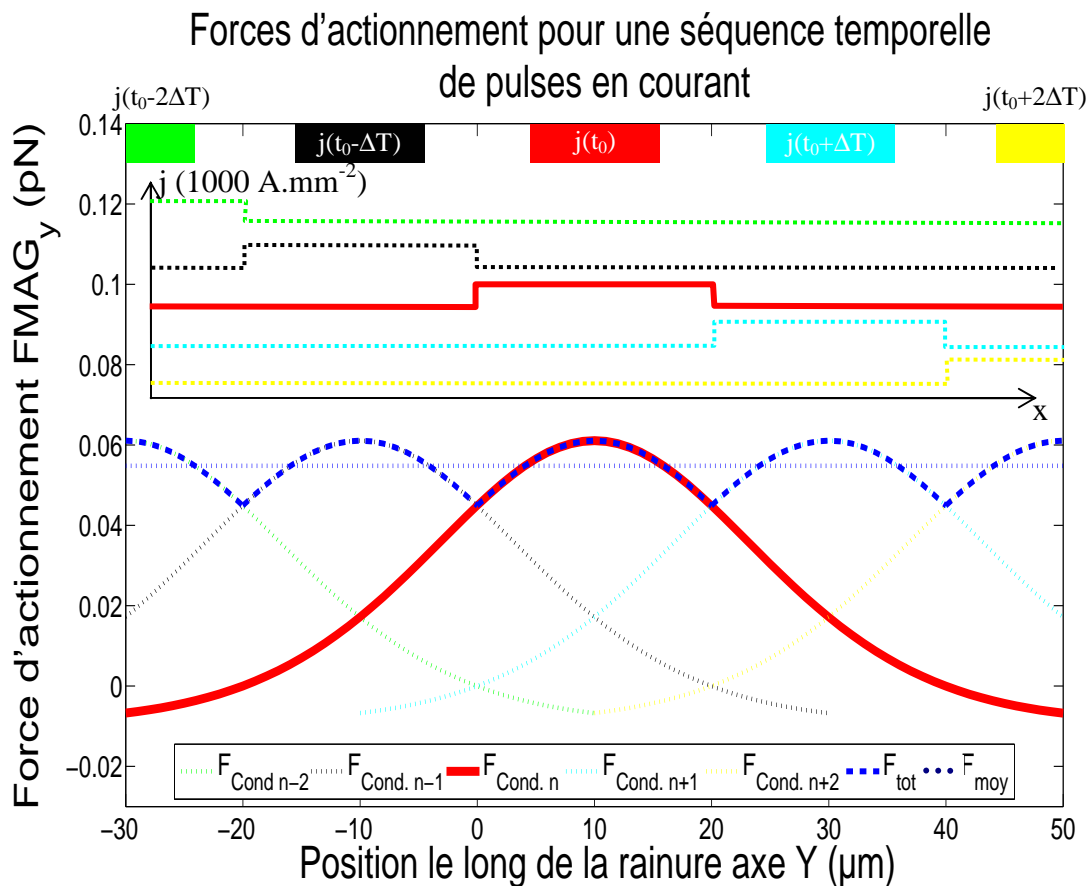


figure 6.17 : Représentation des forces d'actionnement lorsqu'une impulsion de courant est appliquée en synchronisation avec le passage de la particule.

<sup>4</sup> La valeur de cette densité de courant pourrait paraître très élevée, mais elle ne représente dans un conducteur de  $20 \text{ }\mu\text{m}^2$  qu'un courant de 20 mA.

Ici, un seul conducteur est actionné à la fois. Néanmoins, il existe des séquences de courant plus complexes générant des forces d'actionnement un peu plus élevées ou plus lissées dans le temps [1,2]. Pour parfaire l'étude comparative, il faudrait aussi étudier les deux méthodes pour des géométries optimisées.

### II-3.3 Echauffement

Le passage de courants suppose des pertes Joules au sein des conducteurs. Pour les estimer, la cinétique de l'élévation de la température a été simulée dans le plan de coupe dans l'axe de la rainure magnétique au moyen d'un modèle de conduction thermique. Des conditions de convection thermique ( $Q = h.\Delta T$ ,  $h = 10 \text{ W.m}^{-2}.\text{K}^{-1}$ ) ont été imposées aux limites du système.

Pour éviter un maillage trop important, l'épaisseur de la plaquette et de la lame de verre a été réduite d'un facteur 100. En conséquence, la conduction des matériaux est diminuée d'un facteur 100 tandis que leur capacité calorifique est augmentée du même facteur.

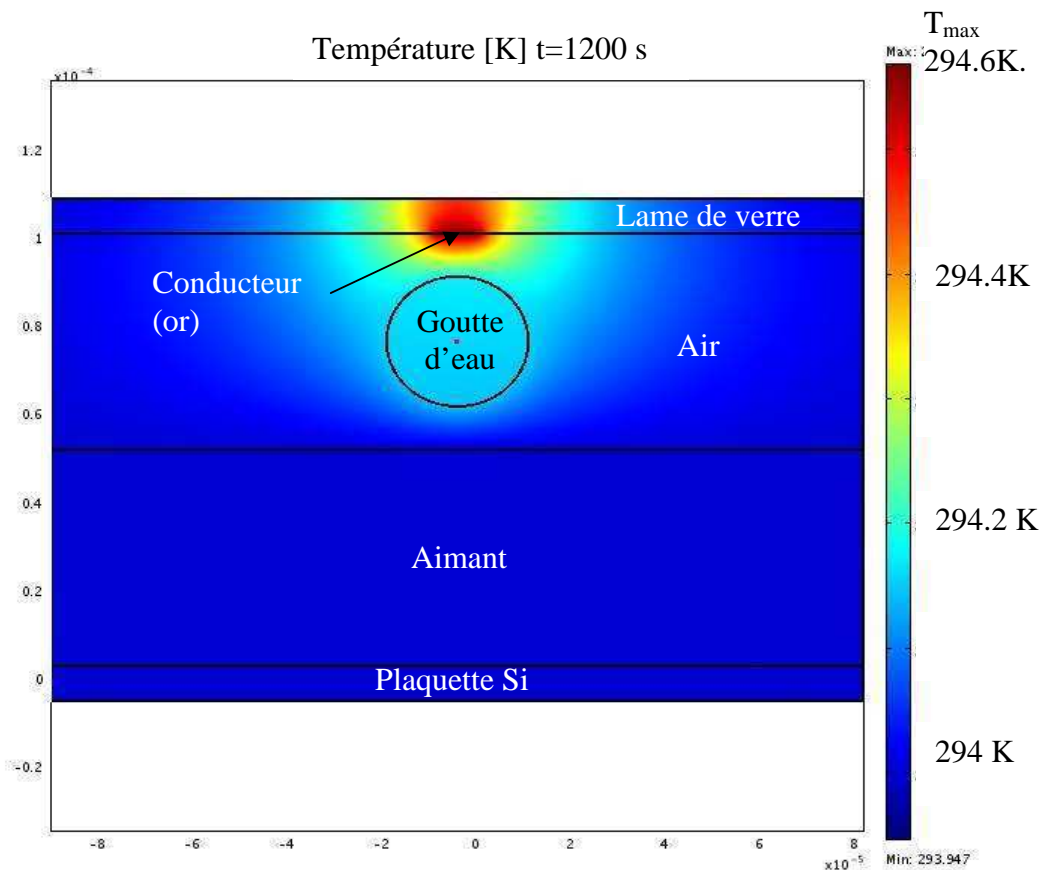


figure 6.18 : Simulation numérique de l'élévation de la température à proximité de l'électrode.

La figure 6.18 rapporte un échauffement au sein de la goutte de 1°C au bout d'une minute. Ceci invite à faire deux remarques :

- ⇒ Cette élévation de température peut très vite augmenter. En effet, cette variation de température varie en  $j^2$ , ce qui limite très fortement les densités de courants qui peuvent être appliquées.

- ⇒ Toutefois, la cinétique est lente : le temps caractéristique a été mesuré à 150 secondes. En conséquence, pour des échauffements équivalents, il est possible d'appliquer des courants beaucoup plus intenses mais beaucoup plus courts [21]. Lyuksyutov *et al.* utilisent cette même méthode pour appliquer la force magnétophorétique [3]. Une étude d'optimisation de l'impulsion de courant reste à faire pour compléter notre étude comparative.

## **II-4 Conclusions partielles**

Dans cette partie, nous avons étudié l'actionnement par diélectrophorèse de gouttes en lévitation diamagnétique. Suite à une collaboration avec le LTM, il a été envisagé d'utiliser un microsystème constitué de plusieurs couches :

- ⇒ des rails magnétiques en NdFeB qui ont été réalisés à l'Institut Néel et qui sont en train d'être testés.
- ⇒ Un canal microfluidique en PDMS photoréticulable.
- ⇒ Des électrodes en ITO déposées sur une plaquette de verre.

Grâce à ce système hybride, couplant l'actionnement diélectrophorétique à la lévitation diamagnétique, nous avons montré qu'il est envisageable d'actionner une goutte en ajustant les tensions aux électrodes de manière à ce que l'équilibre ne soit pas rompu. Pour le cas du système hybride qui est en train d'être conçu, les tensions ne doivent pas dépasser 1 V et devraient permettre un déplacement de gouttes de l'ordre de  $100 \mu\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ .

Dans ce cas précis, l'actionnement DEP se révèle 10 fois plus important qu'un actionnement magnétophorétique. Celui-ci résulte du passage du courant dans un conducteur perpendiculaire à la rainure, créant ainsi une force le long de la rainure magnétique. Suivant l'intensité et la durée des impulsions employées, l'actionnement magnétophorétique peut présenter un échauffement significatif. Ces échauffements peuvent toutefois être réduits en diminuant la durée de l'impulsion tout en augmentant son intensité, ou en plaçant les conducteurs sur un substrat plus conducteur, tel que le silicium, et éventuellement refroidi. Un substrat de silicium avec une grande surface de contact avec l'air peut alors jouer le rôle d'un radiateur pour réguler la température du système [22].

## **Conclusions et perspectives**

Tout au long de ce manuscrit, nous avons essentiellement parlé de positionnement sans contact de micro-objets par lévitation diamagnétique. La mise en lévitation de gouttes sur des micro-aimants et des aimants millimétriques a été évoquée au chapitre 4. Une perspective intéressante de ce travail pourrait consister à déplacer ces gouttes une fois en lévitation. Seul un actionnement magnétophorétique avait été jusque là été démontré dans la littérature. Dans ce chapitre, nous avons montré par le biais de la simulation numérique la possibilité de déplacer sans contact une goutte en lévitation diamagnétique par diélectrophorèse.

Pour ce faire, les bases de la diélectrophorèse ont été étudiées pour le cas spécifique d'une goutte d'eau dans l'air. Il a notamment été revu les différents mécanismes de polarisation et les grandeurs macroscopiques qui en découlent.

Ces considérations ont permis d'établir l'équation aux dérivées partielles de l'électrocinétique complexe. La réduction de cette équation à une équation de Laplace suppose que le milieu est homogène et donc que la taille de la goutte est négligeable par rapport aux dimensions caractéristiques des électrodes.

Deux méthodes de calcul de la force diélectrophorétique ont ensuite été étudiées :

- ⇒ La première consiste à faire une approximation ponctuelle de la particule.
- ⇒ La deuxième utilise le tenseur de Maxwell qui est intégrée sur une surface englobant la particule.

Dans notre cas, la taille des objets étant du même ordre de grandeur que celle des électrodes, l'approximation ponctuelle s'est révélée être très imprécise, avec une erreur pouvant atteindre 100 %.

La méthode du tenseur de Maxwell impose cependant d'utiliser une méthode numérique (*e.g.* les Eléments Finis) et de recalculer la distribution du potentiel pour chaque position de l'objet. L'avantage de l'approximation ponctuelle permet, en négligeant la taille de la particule, d'estimer la force en tout point de l'espace. Un bon intermédiaire entre ces deux méthodes serait peut-être une approximation multipolaire [23-25] ou encore l'emploi du tenseur de Maxwell par des méthodes analytiques comme le proposent Wang *et al.* [26].

Dans une deuxième partie, l'actionnement d'une goutte d'eau en lévitation diamagnétique a été étudié plus particulièrement. Le système envisage d'utiliser 3 couches : l'une magnétique permettant la lévitation des gouttes dans une rainure, l'autre est un réseau d'électrodes qui permet la création de champs électriques non-uniformes ; ces deux couches sont séparées par un canal microfluidique moulé dans du PDMS photoréticulable.

Il a été montré qu'en-dessous d'une tension critique, la diélectrophorèse pouvait permettre l'actionnement d'une goutte sans rompre sa lévitation. Dans le cas de cette géométrie, qui n'est pas initialement optimisée pour le déplacement de gouttes, on peut obtenir des vitesses de gouttes de  $100 \mu\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ , pour des échauffements totalement négligeables. Dans notre cas, les forces DEP s'avèrent être 10 fois plus importantes que celles générées par la méthode magnétophorétique initialement envisagée qui consiste à faire passer du courant à travers des conducteurs pour engendrer des forces d'actionnement le long de la rainure.

La comparaison de l'actionnement diélectrophorétique avec l'actionnement magnétophorétique n'a toutefois été faite qu'à géométrie équivalente. Si les expériences s'avèrent fructueuses, une étape d'optimisation sera nécessaire. Elle permettra notamment d'optimiser la géométrie des électrodes et celle des conducteurs. La composante horizontale de la force diélectrophorétique pourra ainsi être augmentée comparativement à la composante verticale. Réduire la composante verticale de la force DEP est favorable pour la stabilité de la lévitation. De même, la disposition des conducteurs au même titre que le temps et l'intensité des impulsions de courant peuvent être à mon sens considérablement améliorés pour générer des forces magnétophorétiques plus importantes.

Les résultats de simulation obtenus sont encourageants. Les systèmes sont sur le point d'être packagés. A l'heure actuelle, les deux principales difficultés résident dans la génération des gouttes et dans leur évaporation. Cette dernière n'a pas été prise en compte dans nos simulations. On peut toutefois espérer que l'environnement confinant la goutte entre la lame de verre et la plaquette en silicium puisse limiter son évaporation. Les microaimants pourront être par ailleurs, placés sur un système Peltier qui permettra de refroidir l'air et donc la goutte.

Il serait intéressant de prendre en compte l'évaporation de la goutte dans le calcul des forces, en analysant l'évolution des forces diamagnétiques et diélectrophorétiques en fonction de la diminution de la goutte. Enfin, une alternative pourrait être d'utiliser un liquide qui ne s'évapore pas, ou très lentement, dans l'air (huile, glycérol,...).

Par ailleurs, la coalescence des gouttes de PBS évoquée lors de la conclusion du chapitre 4 n'implique pas forcément la neutralité de la goutte. Il faudrait donc pouvoir prendre en compte dans le calcul des forces la charge de la goutte qui va nécessairement déformer le champ électrique. Si la présence de charges connues était avérée au sein de la goutte, on pourrait envisager de déplacer les gouttes par électrophorèse.

Enfin, dans notre étude, les gouttes étaient supposées sphériques, un couplage électromécanique pourrait permettre de prendre en compte la déformation de la goutte qui pourrait s'avérer importante, compte tenu des fortes inhomogénéités du champ électrique.

## Bibliographie

- [1] H. Chetouani, "Microsystèmes et micromanipulation à lévitation diamagnétique : Conception, réalisation et application à la microfluidique digitale et à la biologie," Thèse, INPG, 2007.
- [2] P. Kauffmann, H. Chetouani, P. Pham, V. Haguët, et G. Reyne, "Magnetophoretic and dielectrophoretic actuations coupled with diamagnetic trapping in air and liquids," *Sensor Letters*, vol. 7, 2009, pp. 1-5.
- [3] I.F. Lyuksyutov, D.G. Naugle, et K.D.D. Rathnayaka, "On-chip manipulation of levitated femtodroplets," *Applied Physics Letters*, vol. 85, 2004, pp. 1817-1819.
- [4] H. Pohl, *Dielectrophoresis The behavior of neutral matter in nonuniform electric fields*, London (UK): Cambridge University Press, 1978.
- [5] J. Peuzin et D. Gignoux, *Physique des diélectriques*, Ulis (France): EDP Sciences, 2009.
- [6] S. Grimnes et O.G. Martinsen, *Bioimpedance and bioelectricity basics*, San Diego, Californie (USA): Academic Press, 2000.
- [7] N.G. Green et H. Morgan, "Dielectrophoresis of submicrometer latexesSpheres 1. Experimental results," *The Journal of Physical Chemistry. B*, vol. 103, 1999, pp. 41-50.
- [8] A. Castellanos, A. Ramos, A. Gonzales, N.G. Green, et H. Morgan, "Electrohydrodynamics and dielectrophoresis in microsystems: scaling law ," *Journal of Physics D: Applied Physics*, vol. 36, 2003, pp. 2584-2597.
- [9] N.G. Green, A. Ramos, et H. Morgan, "Numerical solution of the dielectrophoretic and travelling wave forces for interdigitated electrode arrays using the finite element method," *Journal of Electrostatics*, vol. 56, 2002, pp. 235-254.
- [10] X. Wang, X. Wang, F.F. Becker, et P.R.C. Gascoyne, "A theoretical method of electrical field analysis for dielectrophoretic electrode arrays using Green's theorem," *Journal of Physics D: Applied Physics*, vol. 29, 1996, pp. 1649-1660.
- [11] D.S. Clague et E.K. Wheeler, "Dielectrophoretic manipulation of macromolecules: The electric field," *Physical Review E*, vol. 64, 2001, p. 026605.
- [12] H. Morgan, A.G. Izquierdo, D. Bakewell, N.G. Green, et A. Ramos, "The dielectrophoretic and travelling wave forces generated by interdigitated electrode arrays: analytical solution using Fourier series," *Journal of Physics D: Applied Physics*, vol. 34, 2001, pp. 1553-1561.
- [13] T. Sun, H. Morgan, et N.G. Green, "Analytical solutions of ac electrokinetics in interdigitated electrode arrays: Electric field, dielectrophoretic and traveling-wave

- dielectrophoretic forces,” *Physical Review E (Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics)*, vol. 76, 2007, pp. 046610-18.
- [14] T.B. Jones, *Electromechanics of Particles*, Cambridge University Press, 1995.
- [15] A.M. Benselama, “Modélisation numérique du comportement d'une particule sous un champ électrique dans les microsystèmes : de la déformation au déplacement.,” PhD Thesis, Université Joseph Fourier, 2005.
- [16] M. Frénéa-Robin, “Micromanipulation de particules par diélectrophorèse : application au rangement matriciel et au tri de cellules sur puces.,” thèse, Ecole Nationale Supérieure de Cachan, 2003.
- [17] L. Benguigui et I. Lin, “More about the dielectrophoretic Force,” *Applied Physics Letters*, vol. 53, 1982, pp. 1141-1143.
- [18] L. Landau et E. Lifchitz, *Electrodynamiques des milieux continus*, Mir, 1969.
- [19] A.M. Benselama, P. Pham, et P. Atten, “Calcul de la force diélectrophorétique dans les microsystèmes biologiques: comparaison du modèle dipolaire avec le modèle du tenseur de Maxwell,” *Journal of Electrostatics*, vol. 64, 2006.
- [20] T. Honegger, K. Berton, T. Pinedo-Rivera, et D. Peyrade, “Design and realization of a microfluidic system for dielectrophoretic colloidal handling,” *Microelectronic Engineering*, vol. 86, 2009, pp. 1401-1403.
- [21] H. Rostaing, “Conception, modélisation et fabrication d'un micro-actionneur bistable, hors-plan et magnétique,” Thèse, INPG, 2004.
- [22] O. Cugat, *Micro-actionneurs électromagnétiques MAGMAS*, Cachan (France): Hermès, 2002.
- [23] T. Jones, “Mutipole Corrections to Dielectrophoretic Force,” *IEEE Transactions on Industry Applications*, vol. IA-21, 1985, pp. 930-934.
- [24] T.B. Jones et M. Washizu, “Generalized mutimpolar dielectrophoretic force and electrorotationnal torque calculation,” *Journal of Electrostatics*, vol. 38, 1996, pp. 199-211.
- [25] T.B. Jones, “Basic theory of dielectrophoresis and electrorotation,” *Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE*, vol. 22, Déc. 2003, pp. 33-42.
- [26] X. Wang, X. Wang, et P.R.C. Gascoyne, “General expressions for dielectrophoretic force and electrorotational torque derived using the Maxwell stress tensor method,” *Journal of Electrostatics*, vol. 39, 1997, pp. 277-295.







## Conclusions et Perspectives

### I. Conclusions

L'ensemble de ces travaux de thèse réalisés entre le G2Elab et le laboratoire Biopuces, en étroite collaboration avec l'Institut Néel et le Département microTechnologies pour la Biologie et la Santé du LETI, a porté sur l'étude de la lévitation diamagnétique de gouttes dans l'air et de cellules en milieu paramagnétique sur des micro-aimants. Si la lévitation de tels objets diamagnétiques a déjà été explorée à l'échelle macroscopique par plusieurs équipes au cours des vingt dernières années, l'originalité de ces travaux de recherche réside dans la mise au point de microsystèmes magnétiques avec pour objectif d'arriver à manipuler sans contact des gouttes et des cellules au sein d'un laboratoire sur puce entièrement intégrable.

Deux types d'applications sont à ce jour envisagées : l'une consiste à développer une nouvelle technique de microfluidique digitale pour manipuler sans contact des gouttes dans l'air. Une autre application vise la manipulation de cellules sans contact, avec pour objectifs de développer de nouvelles techniques de matricage et de tri.

Ces travaux de thèse, qui se veulent résolument tournés vers l'application, ont toutefois permis de visualiser des phénomènes originaux auxquels on ne s'attendait pas, qui ont été interprétés, et dans la plupart des cas confrontés à une modélisation analytique ou numérique suivant le problème posé. Pour rendre compte de tous ces résultats, ce manuscrit a été traité en six chapitres.

Dans un premier chapitre, le contexte de la microfluidique et ses récentes applications aux laboratoires sur puce ont été décrits. Les divers travaux exposés s'inscrivent autour des deux applications potentielles de la lévitation diamagnétique : la microfluidique digitale et la micromanipulation de cellules. La manipulation sans contact de gouttes pourrait contribuer à maintenir l'intégrité des échantillons dans les gouttes, réduisant par exemple les problèmes de contamination qui représentent un réel enjeu aux échelles sub-millimétriques. En ce qui concerne les applications aux cellules, leur piégeage diamagnétique sur microaimant pourrait offrir une alternative simple et efficace aux techniques de pinces optiques, diélectrophorétiques, acoustiques et magnétiques (par marquage). Le piégeage diamagnétique de cellules peut être réalisé en absence de marquage des cellules, de façon passive (*i.e.* par simple sédimentation des cellules sur les micro-aimants), avec une résolution micrométrique, et de manière parallèle sur une surface de quelques  $\text{mm}^2$  voire au-delà.

Le deuxième chapitre a exposé les principes fondamentaux de la magnétophorèse. Tout objet soumis à un champ magnétique non-uniforme est soumis à une force magnétophorétique. Cette force permet de repousser les objets diamagnétiques dans les zones où le carré de l'induction magnétique est minimum. Pour obtenir la lévitation d'un objet diamagnétique, la force magnétique doit compenser le poids de manière stable. Une manière d'y parvenir est de réduire l'échelle des aimants et de la particule manipulée. Une analyse de la loi de réduction d'échelle des forces appliquées à une goutte a été détaillée. Elle a ainsi montré la possibilité d'obtenir une lévitation de manière stable à l'échelle micrométrique et permis d'appréhender

tout l'intérêt de la lévitation diamagnétique aux microsystèmes mais aussi toutes les contraintes imposées par la réduction d'échelle.

Le troisième chapitre a décrit les différentes étapes de fabrication que nous avons suivies pour obtenir les réseaux de microaimants de NdFeB. Le principe général consiste à déposer une couche magnétique épaisse sur une plaquette préalablement structurée par gravure profonde. Compte tenu de la complexité des motifs dessinés sur le masque, les étapes de lithographie et de gravures profondes ont dû être optimisées. Certaines améliorations sont encore à faire pour augmenter la profondeur des gravures. Des couches d'aimant de 20, 30 et 50  $\mu\text{m}$  ont ensuite été déposées par pulvérisation cathodique triode à l'Institut Néel. Le dépôt a été effectué de deux manières différentes : à 650°C, ou à 400°C suivi d'un recuit à 750°C. La deuxième méthode permet l'obtention d'une couche magnétique moins rugueuse et de meilleure qualité. Des méthodes pour caractériser la rémanence sont actuellement en cours d'élaboration.

Le quatrième chapitre aborde les résultats obtenus sur la lévitation de gouttes, qui a été réalisée dans le cadre du stage de fin d'étude de Jérémie Nussbaumer que j'ai encadré au cours de ma thèse. La mise en lévitation de gouttes, démontrée lors de la thèse d'Hichem Chetouani, nécessite des gouttes de rayon inférieur à 30  $\mu\text{m}$  et générée à une vitesse suffisamment faible pour permettre le piégeage en lévitation. Nous avons cherché à rendre une telle technique reproductible en générant des gouttes d'eau à l'aide d'une buse piézoélectrique dont nous avons optimisé les paramètres d'éjection.

Si la lévitation peut se révéler intéressante en matière de microfluidique digitale, elle l'est tout autant pour l'étude d'interaction entre gouttes. Nous avons à ce titre observé la répulsion électrostatique de gouttes en lévitation diamagnétique. En étalonnant les forces de rappel diamagnétiques, la force de répulsion entre deux gouttes a été estimée comme étant légèrement supérieure à une dizaine de pN, ce qui nous a permis de retrouver la charge des gouttes.

Le cinquième chapitre traite du piégeage de cellules Jurkat dans un milieu paramagnétique. Le piégeage diamagnétique de cellules requiert l'ajout de sels paramagnétiques dans le milieu afin de former un contraste magnétique suffisant entre les cellules et leur milieu. Le confinement des cellules dans des puits magnétiques virtuels de différents types a été démontré. Par ailleurs, une rupture du piégeage des cellules se produit au bout de quelques dizaines de minutes, probablement en raison de l'internalisation des sels paramagnétiques. Deux arguments justifient une telle hypothèse : la vitesse d'internalisation du gadolinium décrite dans la littérature concorde avec le temps de rupture du piégeage, et la présence de vésicules attribuée à l'internalisation de l'agent de contraste a été observée dans les cellules.

La principale interrogation quant à une telle technique a résidé dans l'effet de l'agent de contraste employé, sur la viabilité cellulaire. Nous avons montré à ce titre qu'il était possible de réduire l'impact sur la viabilité des cellules Jurkat en employant des agents de contraste peu nocifs comme le Gd-HP-DO3A et en optimisant la géométrie des aimants pour diminuer considérablement la concentration en agent de contraste requise. Ces résultats originaux

montrent ainsi la possibilité de piéger diamagnétiquement des cellules sans affecter leur viabilité ni leur prolifération.

De telles études ouvrent le champ d'application au tri diamagnétique de billes et de cellules : nous avons montré qu'il était possible de séparer des billes de susceptibilité et de densité différentes. De plus, un concept de séparation de billes suivant la taille sur la base d'une excitation extérieure, a été ébauché lors du stage de Yedukondala Raju Prathikantom.

Si les chapitres 4 et 5 ont montré expérimentalement la possibilité de micro-positionner sans contact des gouttes et des cellules, le dernier chapitre a ouvert la voie au déplacement de gouttes en lévitation dans l'air en combinant la lévitation diamagnétique et la diélectrophorèse. Pour aborder la simulation d'un tel phénomène, il a été rappelé dans une première partie les principes fondamentaux de la diélectrophorèse. Nous avons montré par ailleurs que, dans notre cas, l'approximation dipolaire utilisée dans la littérature est source d'erreurs importantes en comparaison de la Méthode du Tenseur de Maxwell. Cette dernière méthode de calcul a été utilisée pour modéliser le déplacement d'une goutte en lévitation dans l'air par diélectrophorèse.

Sans rompre la lévitation diamagnétique en utilisant des champs électriques trop importants, une goutte de 30  $\mu\text{m}$  peut se déplacer à des vitesses allant jusqu'à 100  $\mu\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ . Ces vitesses sont 10 fois supérieures à la méthode magnétophorétique qui a déjà été utilisée dans la littérature pour manipuler des gouttes en lévitation.

En résumé, trois objectifs ont été atteints durant cette thèse à savoir :

- ⇒ La possibilité de manipuler des gouttes dans l'air et de mesurer des forces d'interaction coulombienne, ce qui permet de revenir par le calcul à la charge des gouttes.
- ⇒ La possibilité de manipuler des cellules dans un environnement faiblement paramagnétique, ce qui offre des perspectives de piégeage différentiel basé sur la taille, le contraste en susceptibilité ou encore les propriétés endocytotiques des cellules.
- ⇒ La possibilité éventuelle de déplacer par diélectrophorèse des gouttes en lévitation diamagnétique dans l'air le long de rainures magnétiques.

## **II. Perspectives**

Si la lévitation diamagnétique offre des perspectives intéressantes et novatrices en matière de manipulation sans contact, un travail de recherche important reste encore à développer. A l'heure actuelle, ces travaux peuvent se décliner suivant plusieurs axes de recherche théorique ou pratique :

En matière de recherche théorique, nous pouvons signaler :

- L'étude de l'interaction des gouttes avec le champ magnétique :

- ⇒ Jusque-là, les gouttes ont été considérées comme sphériques. Nous avons négligé la déformation des gouttes. Un travail intéressant pourrait être d'analyser leur déformation due au champ magnétique.
- ⇒ Ce travail pourrait trouver son application dans l'étude du mouillage voire du décollement d'une goutte sur une surface magnétique superhydrophobe, c'est-à-dire une surface combinant les propriétés de répulsion diamagnétique et un revêtement superhydrophobe. Cela pourrait éventuellement permettre de renforcer les propriétés hydrophobes au moyen d'une surface « diamagnétophobe » (*i.e.* répulsive diamagnétiquement). A l'heure actuelle, des micromotifs magnétiques ont été fabriqués pour étudier le mouillage de la goutte, un dépôt de  $C_4F_8$  sur ces motifs est envisagé prochainement pour les rendre hydrophobes.
- ⇒ L'évaporation de gouttes chargées pourrait permettre d'étudier expérimentalement l'instabilité de Rayleigh.

- L'étude de l'interaction des cellules avec les gradients de champ magnétique :

- ⇒ L'interaction des cellules avec le champ magnétique n'a été étudiée dans la littérature que dans le cas d'un champ magnétique uniforme pour l'imagerie IRM. Une étude sur l'influence des gradients de champ magnétique pourrait être envisagée. Une possibilité serait de créer des micromotifs de protéines d'adhésion sur des microaimants afin de permettre aux cellules d'adhérer dans des zones de forts gradients et d'étudier ensuite leur viabilité.

- Plus pratiquement, les perspectives à la microfluidique digitale nécessitent :

- ⇒ de générer des gouttes en lévitation de manière parfaitement reproductible.
- ⇒ de développer des couches d'aimants encore plus épaisses. A l'heure actuelle, la couche d'aimant est limitée à une cinquantaine de microns. Aussi la taille maximale des gouttes est-elle réduite à un diamètre légèrement supérieur à 30  $\mu\text{m}$ . Le dépôt de couches plus épaisses permettrait la lévitation de gouttes de taille supérieure.
- ⇒ Si dans l'huile il est possible de manipuler des gouttes de taille bien inférieure à 30  $\mu\text{m}$ , dans l'air l'évaporation reste la principale limite à une manipulation pérenne de gouttes. Quatre techniques sont actuellement envisagées pour la maîtriser :
  - La première solution est de saturer l'air en humidité (pression de vapeur saturante).
  - Par ailleurs, l'air pourrait être refroidi, par exemple à 4°C, afin de réduire la vitesse d'évaporation des gouttes.
  - Une autre approche possible est de réalimenter régulièrement les gouttes lévitant avec de fines gouttelettes afin de compenser continuellement leur évaporation. Cette technique requiert néanmoins d'ajuster le flux de réalimentation en liquide à la vitesse réelle d'évaporation afin d'éviter une dilution ou une concentrations excessives des composants présents dans la goutte lévitante.

- Une dernière technique serait d'encapsuler les gouttes d'eau dans des gouttes d'huile elles-mêmes en lévitation.
- ⇒ Enfin, le déplacement des gouttes par diélectrophorèse sera testé expérimentalement dans les mois qui viennent.

- La manipulation sans contact de cellules offre de nombreuses perspectives de recherche :

- ⇒ Des dispositifs microfluidiques imposant un flux laminaire sur les cellules pourraient permettre de les séparer en flux par magnétophorèse. Des tests de séparation en flux continu devraient voir le jour dans les mois à venir. Une démonstration de séparation pourrait être réalisée avec des globules rouges et des globules blancs qui diffèrent par leur taille et leur susceptibilité.
- ⇒ L'endocytose du milieu paramagnétique pourrait être amoindrie en plaçant les cellules dans un environnement à 4°C. Le piégeage des cellules à froid pourrait permettre de confirmer l'hypothèse de l'endocytose du milieu paramagnétique.
- ⇒ Bien loin d'être un inconvénient, l'internalisation d'agent de contraste peut être considérée comme une nouvelle manière de marquer magnétiquement les cellules suivant leur vitesse d'internalisation ou suivant leur temps d'exposition à l'agent de contraste. Un tel procédé pourrait trouver des applications pour détecter des dysfonctionnements de l'endocytose de cellules qui peuvent être sources de pathologies.



## **LEVITATION DIAMAGNETIQUE SUR MICRO-AIMANTS : APPLICATIONS A LA MICROFLUIDIQUE DIGITALE ET A LA BIOLOGIE.**

**Résumé :** La lévitation diamagnétique est un des rares phénomènes permettant de soustraire des corps à la gravité. Si la répulsion diamagnétique est négligeable à nos échelles, elle devient significative aux petites dimensions, allant jusqu'à entraîner, sous certaines conditions, la mise en lévitation de micro-objets diamagnétiques. A travers le développement de microaimants, de modèles numériques et analytiques ainsi que de réalisations expérimentales, ces travaux explorent les potentialités de la lévitation diamagnétique de microgouttes et du piégeage de cellules en milieu paramagnétique. Ils démontrent notamment la possibilité de mesurer précisément l'interaction entre gouttes chargées en lévitation. Ces travaux analysent par ailleurs, le comportement des cellules piégées dans un environnement paramagnétique. Cette étude ouvre de nouvelles perspectives pour le tri de cellules basé sur leur taille, leur susceptibilité voire même leur propriété endocytotique. Enfin, la possibilité d'actionner sans contact des microgouttes dans l'air est explorée par la modélisation d'un système innovant couplant la diélectrophorèse à la lévitation diamagnétique.

---

**Mots Clés :** Diamagnétisme, microsystèmes magnétiques, gouttes, cellules, capteurs, actionneurs, diélectrophorèse

---

## **DIAMAGNETIC LEVITATION ABOVE MICROMAGNETS: APPLICATIONS TO DIGITAL MICROFLUIDICS AND BIOLOGY**

**Abstract :** Diamagnetic levitation is one of the rare way to compensate action of gravity. This kind of repulsion is negligible at our scale. However, at microscale, this effect becomes significant and can achieve levitation of diamagnetic objects. Through the development of micromagnets, analytical and numerical models, and experiments, applications of diamagnetic levitation of microdroplets and trapping of cells in paramagnetic media is explored. It is shown that diamagnetic levitation allows quantifying interactions between levitating charged droplets. The behaviour of cells trapped in paramagnetic medium is also analysed. This study opens attractive alternatives to cells sorting, based on size, magnetic susceptibilities and endocytotoxicity. Finally, remote handling of levitating droplets is proposed and simulated by coupling diamagnetic levitation and dielectrophoresis.

---

**Keywords:** Diamagnetism, magnetic microsystems, droplets, cells, sensors, actuators microsystèmes magnétiques, dielectrophoresis.

---