

Etude d'un système de nanoparticules magnétiques pour la réalisation d'un Lab On Chip pour la détection multi pathogènes

Alati S., Djellaoui F., Talleb H., Le Bihan Y., Kokabi H.,

Sorbonne Université, CNRS, Laboratoire de Génie Electrique et Electronique de Paris, 75252, Paris, France

Université Paris-Saclay, CentraleSupélec, CNRS, Laboratoire de Génie Electrique et Electronique de Paris, 91192, Gif-sur-Yvette, France.

E-mail: samy.alati@sorbonne-universite.fr

Abstract - L'utilisation de nanoparticules magnétiques est devenue de plus en plus courante dans le domaine de la biologie et de la médecine. Ces nanoparticules peuvent être utilisées pour la détection de pathogènes tels que les virus et les bactéries. Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à l'utilisation de nanoparticules magnétiques dans la réalisation d'un Lab On Chip pour la détection multi pathogènes à l'aide de la méthode mixte de mélange de fréquences.

Keywords: nanoparticules magnétiques, méthode mixte de mélange de fréquences

I. INTRODUCTION

La détection précise et rapide d'agents biologiques est essentielle dans divers domaines, notamment la médecine, la sécurité alimentaire, l'agriculture et la défense [1-2]. Par conséquent, il est crucial de développer des dispositifs novateurs pour détecter ces agents biologiques. L'utilisation de nanoparticules magnétiques dans ces dispositifs offre une méthode de détection ciblée très prometteuse en raison de leur forte capacité de liaison avec les molécules biologiques. Le principe de détection repose sur la technique de mixage en fréquence, où un champ magnétique alternatif génère une réponse électrique proportionnelle à la susceptibilité magnétique des nanoparticules magnétiques [3-4].

Toutefois, les dispositifs traditionnels de détection développés en laboratoire présentent des limites en termes de coûts, de temps et d'équipements volumineux [4-5]. C'est pourquoi, cet article propose une solution portable « Lab-on-chip », miniature et légère à base de bobines micro-spirales qui viennent exciter une solution biologique à base de nanoparticules inoculée dans un système micro-fluidique. Cette solution offre des avantages tels que la sensibilité, la sélectivité, la rapidité, la portabilité et à moindre coût [6]. Ainsi, cette nouvelle solution ouvre la voie à une utilisation sur le terrain, dans des conditions difficiles ou dans des zones à ressources limitées.

II. PRINCIPE DE FONCTIONNEMENT

A. Principe d'excitation

La figure 1 montre le principe d'excitation qui se base l'envoi d'un champ magnétique \vec{H} (A/m) résultant d'une composante basse fréquence \vec{H}_{BF} et d'une haute fréquence \vec{H}_{HF} . Cette dernière est utilisée pour agiter les nanoparticules, tandis que la composante basse fréquence induit un signal magnétique détectable avec la loi de Lenz-Faraday :

$$V = -\frac{d\phi}{dt} \quad (1)$$

où $\phi = BS$ représente le flux magnétique (Wb), $B = \mu_0(H + M)$ est l'induction magnétique (Wb/m²), M la magnétisation (A/m), μ_0 la perméabilité du vide, et S la surface du flux.

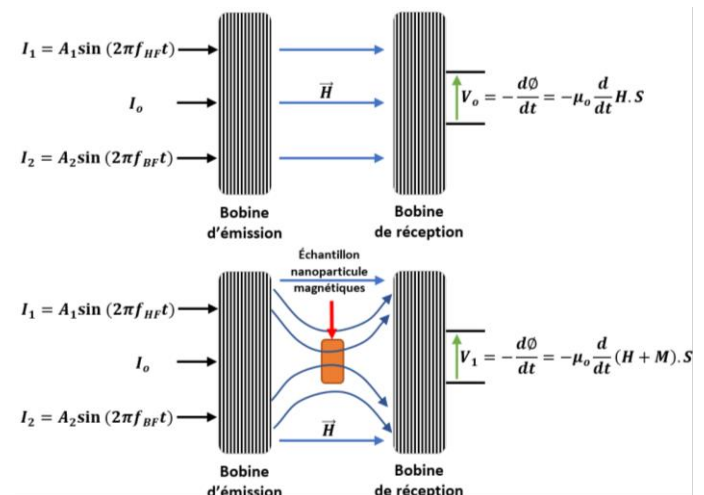


Figure 1. Principe d'excitation

En comparant les tensions induites avec et sans l'échantillon de nanoparticules on obtient :

$$\Delta V = V_1 - V_0 = \mu_0 \frac{d}{dt} \vec{M} \cdot \vec{S} = \mu_0 S_0 \frac{dM}{dt} \quad (2)$$

où S_0 est la surface de captation au niveau de l'échantillon.

La relation entre le potentiel ΔV et la magnétisation M permet de remonter sur la concentration des nanoparticules et donc de détecter les agents biologiques.

B. Magnétisation de l'échantillon

La magnétisation d'un fluide de nanoparticules peut être approximé par la fonction de Langevin telle que [7] :

$$M_f = \eta M_s (\coth(\alpha H) - 1/(\alpha H)) \quad (3)$$

Où η est la fraction volumique de nanoparticules dans le fluide α un coefficient qui dépend de la taille des nanoparticules et M_s représente la magnétisation de saturation de l'élément ferromagnétique qui compose la nanoparticule.

La figure 2 montre un exemple d'une courbe de magnétisation pour un fluide maghémite composé de nanoparticules Fe_2O_3 de taille 20 nm.

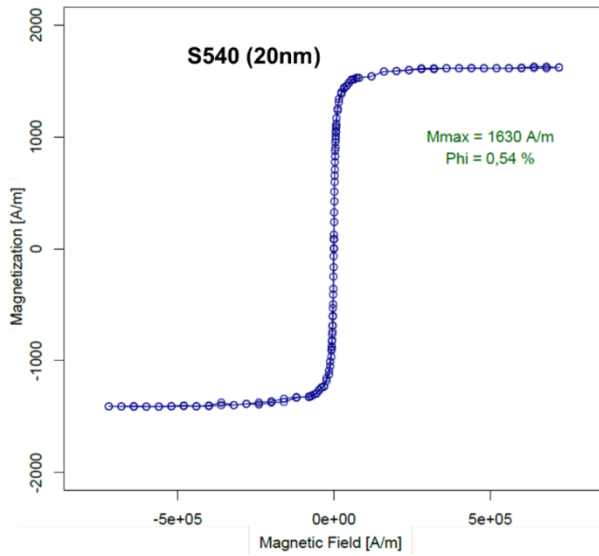


Figure 2. Courbe de magnétisation maghémite (Fe_2O_3) nanoparticules

C. La méthode mixte de mélange de fréquences

Le niveau du champ magnétique total qui arrive sur l'échantillon résulte de la superposition de la composante basse fréquence H_{BF} avec celle de la haute fréquence H_{HF} .

$$H = H_1 \sin(2\pi f_{HF}) + H_2 \sin(2\pi f_{BF}) \quad (4)$$

Ainsi

$$\Delta V = \mu_o S_o \frac{dM}{dt} = \mu_o S_o [\mathcal{A} \cdot \mathcal{B}] \quad (5)$$

où

$$\mathcal{A} = \frac{2\gamma\pi M_s}{\alpha} (f_{HF} H_1 \cos(2\pi f_{HF}) + f_{BF} H_2 \cos(2\pi f_{BF})) \quad (6)$$

et

$$B = -\alpha^2 \operatorname{csch}(\alpha(H_o + H))^2 + \frac{1}{(\alpha(H_o + H))^2} \quad (7)$$

La figure 3 montre le principe de détection pour $f_{BF} = 64$ Hz, $f_{HF} = 40$ KHz et $H_o = 0$ (A/m).

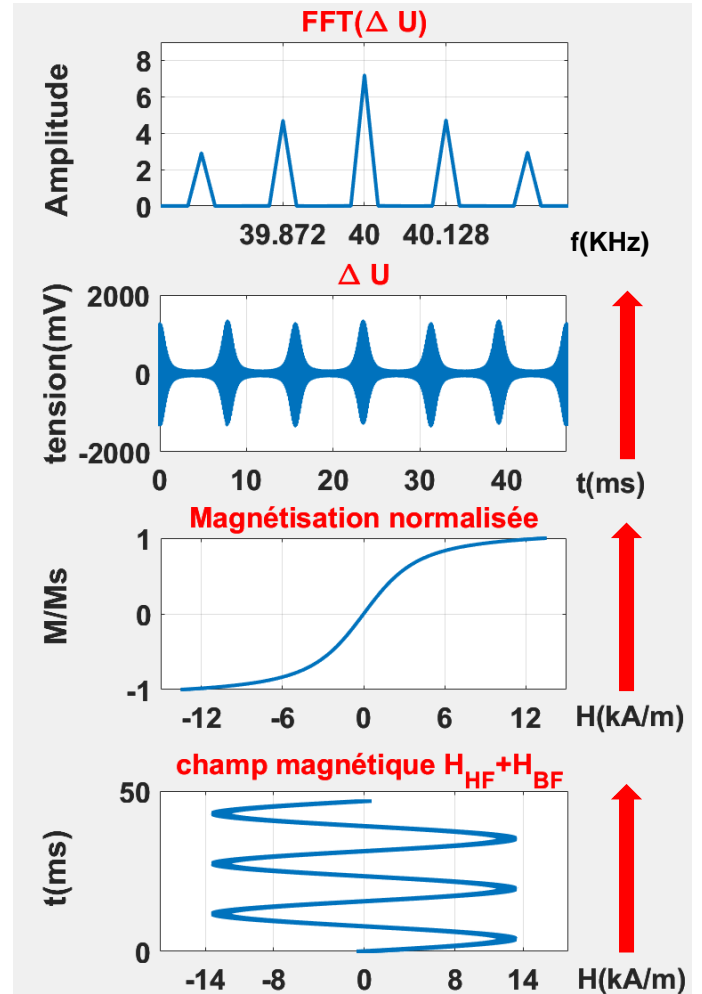


Figure 3. Principe de détection sans composante continue champ $H_{DC} = 0$ A/m

La détection se fera alors à l'aide du pic de l'harmonique $f_{HF} + 2f_{BF} = 40128$ Hz.

La figure 4 justifie ce choix puisqu'on peut noter que cette harmonique $f_{HF} + 2f_{BF}$ est prépondérante lorsque le champ magnétique statique H_o (A/m) est nul.

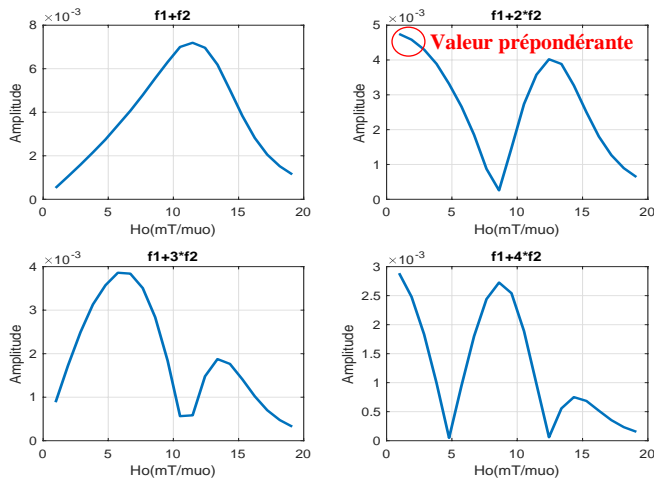


Figure 4. Comparaison des 4 premières harmoniques de la FFT de ΔU avec $f_1 = 40\text{KHz}$ et $f_2 = 64\text{Hz}$

Le lien entre la quantité d'agents biologiques et l'amplitude de cette seconde harmonique doit se faire en calibrant les données de mesures selon une loi de comportement non linéaire. Dans ce cas, une fonction non-linéaire du type celle de la fonction de Hill [8] peut être utilisée.

Dans le cas où le dispositif implique l'utilisation une composante continue non pas nulle, la détection se fait alors au niveau de l'harmonique $f_{HF} + 1f_{BF}$. La figure 5 illustre ce cas pour $f_{BF} = 64\text{Hz}$, $f_{HF} = 40\text{KHz}$ et $H_0 \neq 0$ (A/m).

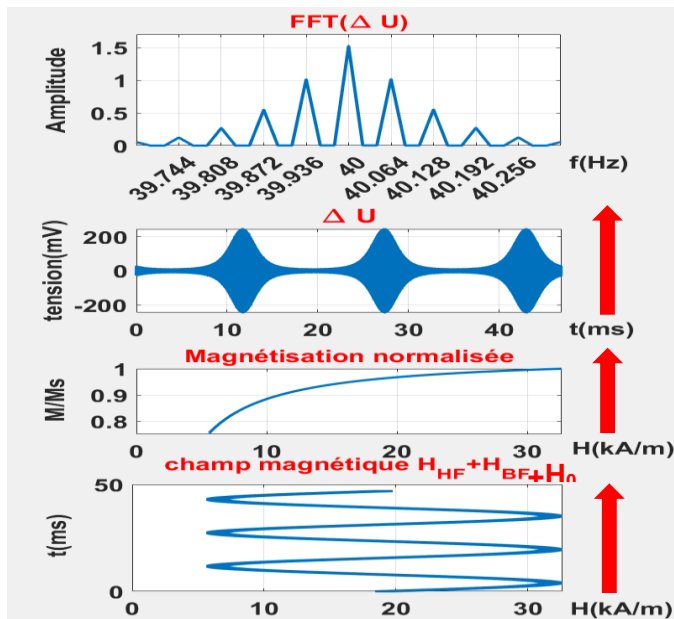


Figure 5. Principe de détection avec champ $H_{DC} \neq 0$ A/m

D. Choix des bobines

Les niveaux d'amplitude de H_1 et H_2 dépendent des bobines utilisées. Dans le cas de l'utilisation de bobines planaires telles qu'une spire ou une spirale, la distribution du champ magnétique

est plus intense au centre. Les expressions du champ au centre sont données par les expressions analytiques suivantes :

$$H(0) = \frac{I}{2R} \quad (9)$$

$$H(0) = \frac{I}{2\pi s} \ln(r_e/r_i) \quad (10)$$

avec $s = (r_e - r_i)/N_s$

où r_e , r_i sont les rayons interne et externe de la spirale et N_s est le nombre d'inter-spires.

A titre d'exemple, si on considère $r_e = 10$ mm et que $r_i = 1$ mm et $N_s = 30$, alors l'amplitude du champ magnétique pour un courant de $I = 1$ A est de 1220 A/m (soit une induction magnétique $B = 1.5$ mT) soit 24 fois plus élevé que pour une simple spire de rayon $R = r_e$. D'où la pertinence d'utiliser un dispositif à base de micro-spirales pour assurer au niveau de l'échantillon un fort champ magnétique proche des systèmes dispositifs macro actuellement utilisés.

E. Simulation électromagnétique

L'aspect analytique précédemment utilisé est une première approche pour comprendre et ajuster le principe de fonctionnement de la détection. En revanche, cela n'est pas suffisant comme outil de conception. Pour cela il est essentiel d'employer un outil de simulation tel que COMSOL pour se rapprocher de la solution portable et miniature visée.

La figure 6 montre la structure simulé sous COMSOL V5.6 et illustre la variation de la densité du flux magnétique en Tesla qui varie en fonction de la position à l'intérieur du capteur dans un milieu d'air.

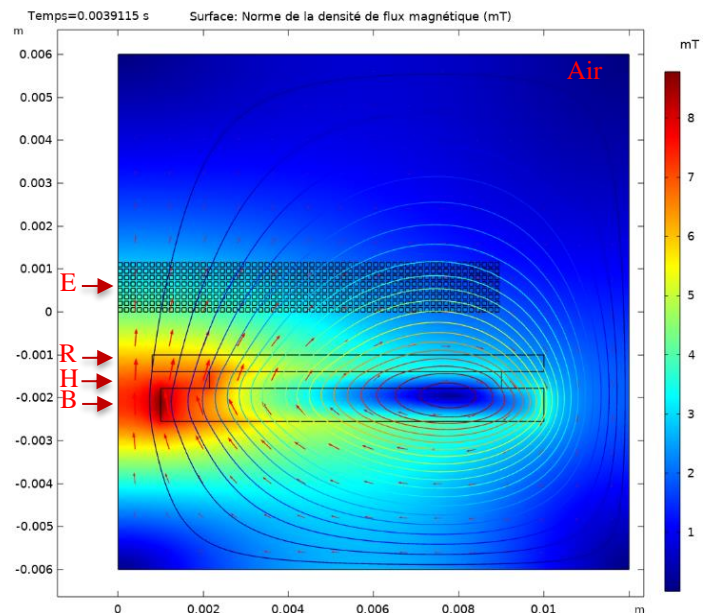


Figure 6. Simulation 2D en axisymétrique du capteur avec échantillon

En accord avec le modèle physique, il est observé que le capteur est constitué de trois types de bobines planaires : les bobines réceptrices (R), les bobines excitatrices haute fréquence à 40kHz avec une tension d'excitation de 35V crête à crête (H), les bobines excitatrices basse fréquence à 64Hz avec une tension d'excitation de 40V crête à crête (B), ainsi qu'un échantillon (E) contenant des nanoparticules magnétiques (NPM) de Fe₂O₃ S540 de taille 20nm.

Grâce à leur configuration en structure planaire, les bobines présentent une concentration des lignes de champ magnétique au niveau de leur centre, ce qui permet d'obtenir une intensité de champ plus élevée. Cette intensité de champ accrue est nécessaire pour exciter les nanoparticules magnétiques (NPM) et obtenir une réponse en tension plus élevée.

Les paramètres de dimensionnement du modèle simulé sont présentés dans le tableau I.

Tableau I.

Bobine	Rayon interne (mm)	Rayon externe (mm)	Hauteur (µm)	Nombres de tours
R	0.8	10	387.5	82
H	2.15	9	387.5	80
B	1	10	775	180

En ce qui concerne l'échantillon E, celui-ci est positionné à une distance de 1mm au-dessus de la bordure de la bobine R. Il est constitué d'une matrice comprenant 8 lignes et 60 colonnes de carrés, chaque carré ayant une longueur de côté de 0.1mm. Les carrés sont espacés de 150µm les uns des autres. Enfin, chaque carré de cette matrice présente une loi de comportement B(H) spécifique associée à nos NPM, laquelle est représentée dans la figure 7.

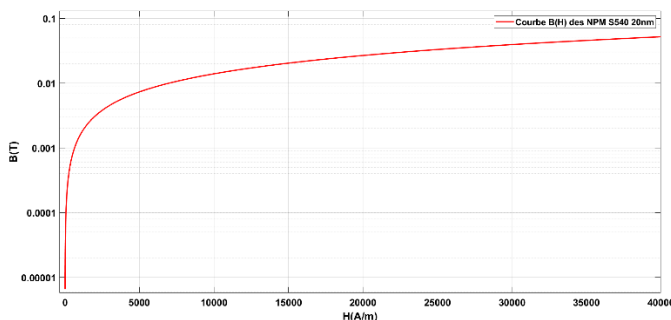


Figure 7. La loi de comportement B(H) des NPM de Fe₂O₃ S540 20nm mesurée expérimentalement et incorporée dans COMSOL

Dans notre approche de modélisation, nous avons effectué une simplification des bobines planaires en les remplaçant par des blocs de bobines multi-spires homogénéisées, dans le but de réduire la complexité du modèle. De plus, nous avons superposé

les bobines afin d'éviter la nécessité d'un maillage supplémentaire pour l'espace d'air entre les frontières de ces bobines. Cette stratégie a permis de réduire significativement le temps de calcul et l'espace de stockage requis. Ainsi, la seule différence par rapport au modèle physique réside dans ces modifications effectuées pour simplifier la représentation du système.

Afin de garantir la cohérence entre la théorie et la pratique, il est nécessaire d'effectuer deux simulations successives pour les mêmes paramètres d'excitation. En d'autres termes, pour des paramètres d'excitation donnés tels que $f_{HF} = 40kHz$ avec une amplitude de 35V crête à crête, et $f_{BF} = 64Hz$ avec une amplitude de 40V crête à crête, il est essentiel de réaliser une simulation en l'absence d'échantillon (simulation à vide) pour obtenir les résultats du signal de tension mesuré par les bobines réceptrices.

Ensuite, une deuxième simulation est effectuée avec l'échantillon, permettant ainsi de récupérer les résultats du signal de tension mesuré par les bobines réceptrices.

Enfin, la différence entre la tension mesurée avec l'échantillon et la tension mesurée à vide est calculée, et une transformation de Fourier de cette différence est réalisée pour obtenir la réponse des nanoparticules magnétiques présentes dans l'échantillon.

Il convient de noter que deux résultats différents peuvent être obtenus en fonction des paramètres des sources d'excitation :

1. Signal d'excitation alternatif AC sans composante continue DC

Cela conduit à l'apparition de produits d'intermodulation d'ordre pair uniquement entre les deux fréquences d'excitation : $f_{HF} + n \cdot f_{BF}$, où n est un entier positif pair. Cette relation peut être visualisée dans la Figure 8.

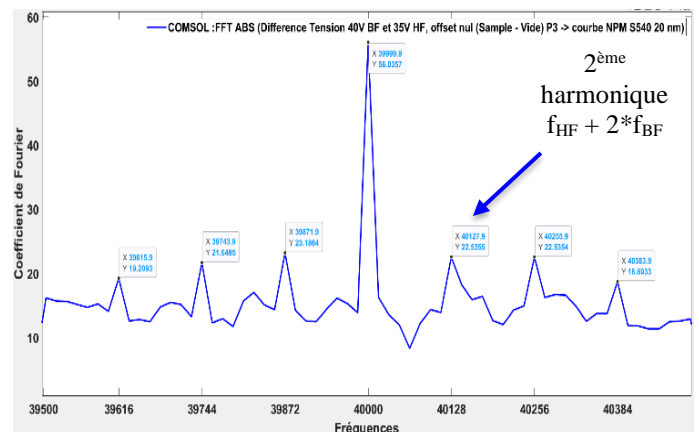


Figure 8. Post-traitement des résultats de simulations dans COMSOL, on observe la présence exclusive de produits d'intermodulation d'ordre pair à cause de l'absence d'un champ statique $H_0(A/m)$

Un récapitulatif des paramètres de la simulation est donné dans le tableau II.

Tableau II.

Bobine	Fréquence (Hz)	Tension (Vpp)	Offset (V)
HF	40 000	35	0
BF	64	40	0

2. Signal d'excitation alternatif AC avec une composante continue DC

Cela permet l'apparition de produits d'intermodulation d'ordre pair et impair entre les deux fréquences d'excitation : $f_{HF} + m.f_{BF}$, où m est un entier positif. Cette relation peut être visualisée dans la figure 9.

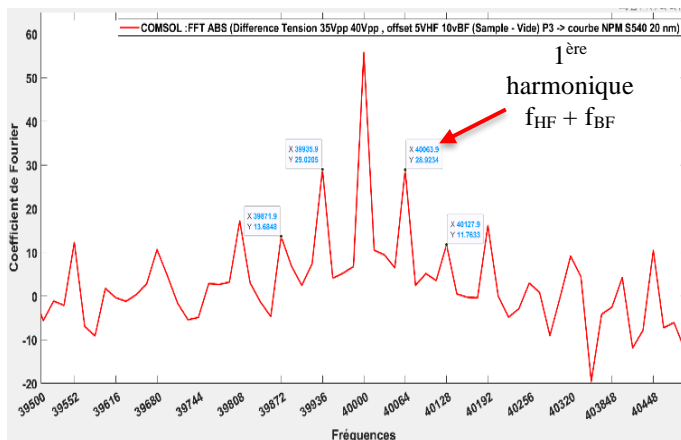


Figure 9. Post-traitement des résultats de simulations dans COMSOL, on observe la présence des produits d'intermodulation d'ordre pair et impaires dû à l'utilisation d'un champ statique $H_0(A/m)$

Un récapitulatif des paramètres de la simulation est donné dans le tableau III.

Tableau III.

Bobine	Fréquence (Hz)	Tension (Vpp)	Offset (V)
HF	40 000	35	5
BF	64	40	10

Remarque : il suffit qu'une seule source d'excitation ait une composante continue DC pour faire apparaître un champ statique $H_0(A/m)$ et induire des ordres pair et impair d'intermodulation.

Il est important de noter que, dans le cas d'utilisation d'une composante continue, l'harmonique impair $f_{HF} + f_{BF}$ sera considérée. En revanche, en l'absence de décalage, notre intérêt se porte exclusivement sur l'harmonique paire $f_{HF} + 2.f_{BF}$. En

effet, nos expérimentations ont démontré que ces harmoniques présentent les réponses les plus intenses en termes de tension.

F. Mesures expérimentales

Afin de faciliter la compréhension de la section subséquente, nous proposons d'illustrer le fonctionnement de notre capteur au moyen d'un schéma figuratif, présenté dans la figure 10.

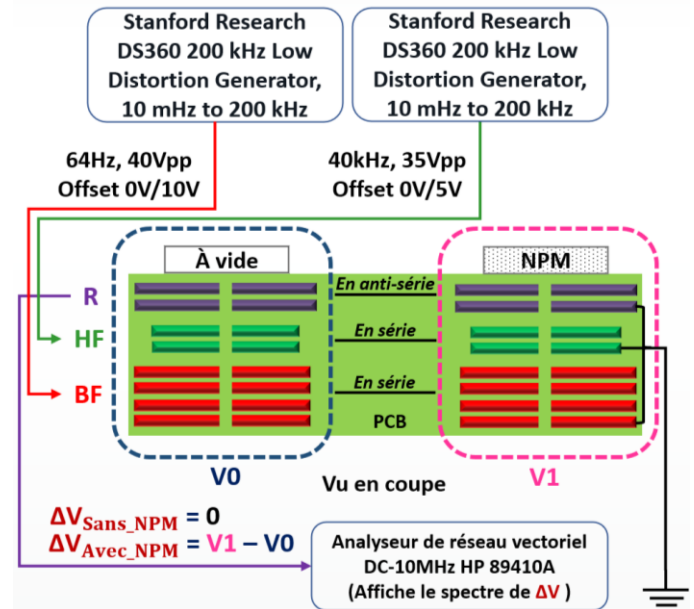


Figure 10. Schéma bloc du dispositif de détection et du banc de mesures

Notre capteur est composé de trois types de bobines distincts :

Premièrement, nous avons des bobines excitatrices désignées sous le nom de BF, qui sont alimentées par un signal alternatif de fréquence de 64Hz et une tension crête à crête de 40V. Deuxièmement, nous disposons de bobines excitatrices nommées HF, qui sont stimulées par un signal alternatif de fréquence de 40kHz et une tension crête à crête de 35V. Enfin, nous employons des bobines réceptrices, appelées R, qui sont responsables de la détection de la tension, correspondant à la densité du flux magnétique qui règne dans l'environnement grâce aux bobines excitatrices et traverse les bobines réceptrices.

Étant donné que les bobines excitatrices sont montées en série et partagent des paramètres électriques identiques (conformément au tableau III), elles génèrent deux champs magnétiques identiques de part et d'autre du capteur (un côté étant à vide et l'autre contenant des NPM).

En revanche, les bobines réceptrices sont disposées en configuration anti-série, ce qui permet d'obtenir en sortie une

tension correspondant à la différence des tensions mesurées de chaque côté, de manière instantanée et analogique (aucun traitement numérique postérieur n'est requis).

Grâce à cette configuration, nous parvenons à obtenir une tension différentielle ΔV qui reflète la magnétisation M présente dans l'environnement (équation 2). Par conséquent, notre système présente deux réponses possibles : la première correspond à $\Delta V = 0$ en l'absence de NPM ($V1 = V0 \rightarrow \Delta V = 0$), tandis que la deuxième réponse se produit lorsque $\Delta V \neq 0$ en présence des NPM ($V1 \neq V0 \rightarrow \Delta V \neq 0$).

En outre, le capteur que nous avons développé se compose de deux parties distinctes et identiques de bobines planaires multicouches, disposées en série pour les bobines excitatrices et en anti-série pour les bobines réceptrices, sur un circuit imprimé (PCB).

Grâce à la configuration en série des bobines excitatrices, il devient possible de générer un champ magnétique total résultant de la somme vectorielle des deux champs : le champ HBF généré par les bobines BF et le champ HHF généré par les bobines HF, tel que décrit par l'équation 11.

$$\vec{H}_{total} = \vec{H}_{BF} + \vec{H}_{HF} \quad (11)$$

En revanche, grâce à la configuration en anti-série, une soustraction analogique des tensions mesurées par les deux parties est réalisée sans aucun traitement numérique postérieur, comme le décrit l'équation 2. Cependant, conformément aux principes fondamentaux de la conception de notre capteur, l'association en anti-série des bobines réceptrices devrait normalement entraîner une réponse ΔV nulle en l'absence de NPM.

Toutefois, dans les faits, une tension résiduelle se manifeste, dont l'origine demeure incertaine. Nous émettons l'hypothèse qu'un défaut de fabrication a pu provoquer un alignement imparfait des bobines. De plus, la présence d'impuretés dans les matériaux utilisés peut générer une faible réponse magnétique, contribuant ainsi à cette tension résiduelle.

Il convient de noter que, actuellement, cette tension résiduelle n'a pas d'incidence significative sur nos mesures, bien qu'elle se manifeste sous la forme d'une faible source de décalage (offset) et induise l'apparition de produits d'intermodulation d'ordre pair et impair. Cependant, à l'avenir, il est possible qu'elle ait une influence potentielle sur la limite de détection de notre dispositif.

Par conséquent, des investigations supplémentaires seront nécessaires pour mieux comprendre et réduire cette tension résiduelle, afin d'optimiser les performances de notre capteur.

Après avoir exposé en détail le fonctionnement global de notre dispositif de détection, nous présentons dans la figure 11 notre dispositif, mettant en évidence ses dimensions ainsi que les différentes entrées et sorties des bobines. De plus, un échantillon contenant des NPM de Fe_2O_3 d'une taille de 20nm est également illustré.

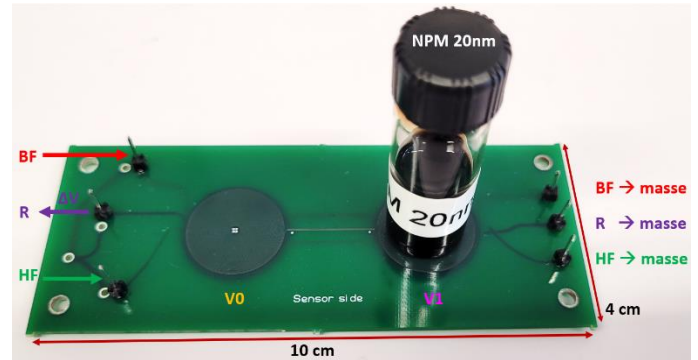


Figure 11. Photo du dispositif de détection indiquant ses dimensions ainsi que les différentes entrées, sorties des bobines et un échantillon de NPM Fe_2O_3 20nm

Le tableau III présente les paramètres électriques des trois types de bobines qui composent le capteur. Les paramètres inclus sont la résistance totale (R) en ohms (Ω), l'inductance (L) en nanohenries (nH), la capacitance (C) en picofarads (pF), et la fréquence de résonance ($f_{rés}$) en mégahertz (MHz).

Tableau III.

Bobines (3)	R (Ω)	L (nH)	C (pF)	$f_{rés}$ (MHz)
BF	160	1	68	0.605
HF	82	0.3	31	1.61
R	63	0.25	10	0.9

Pour mettre en pratique et valider expérimentalement notre prototype, nous avons adopté les mêmes paramètres que ceux utilisés lors des simulations.

Les bobines basse fréquence ont été excitées avec une amplitude crête à crête de 40V et une fréquence de 64Hz, tandis que les bobines haute fréquence ont été excitées avec une amplitude crête à crête de 35V et une fréquence de 40kHz.

Les résultats expérimentaux ont révélé une réponse maximale de la magnétisation des nanoparticules magnétiques (NPM) de Fe_2O_3 S540 de 20nm à une fréquence de 40064KHz (correspondant à la somme de la fréquence haute et une fois la fréquence basse), en raison de la présence de la tension résiduelle. Ces résultats sont illustrés dans la figure 12.

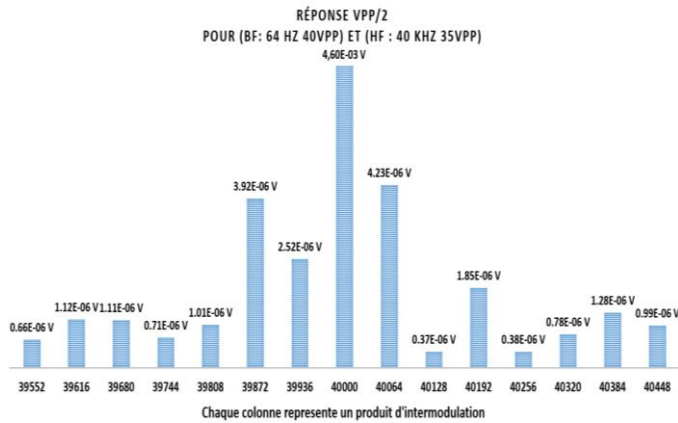


Figure 12. Résultats expérimentaux de la détection des NPM de Fe₂O₃ S540 20 nm

III. CONCLUSION AND PERSPECTIVES

En conclusion, cette étude a permis de démontrer le potentiel des nanoparticules magnétiques pour la réalisation d'un Lab On Chip efficace pour la détection de multiples pathogènes. Les simulations ont confirmé les résultats théoriques et les mesures expérimentales ont validé les performances du système.

Les avantages des nanoparticules magnétiques, tels que leur sensibilité élevée et leur capacité à détecter plusieurs pathogènes en même temps, en font un choix prometteur pour le développement de dispositifs de détection rapides et précis. Cette approche pourrait avoir des applications dans divers domaines, y compris la médecine, la biologie, l'environnement et l'agriculture.

La réalisation de systèmes de détection à base de nanoparticules magnétiques pourrait permettre de détecter rapidement et précisément les pathogènes, contribuant ainsi à la prévention et au contrôle des maladies.

En somme, cette étude montre l'intérêt de l'utilisation des nanoparticules magnétiques dans le domaine de la détection des pathogènes, ouvrant ainsi des perspectives prometteuses pour des applications futures.

REFERENCES

- [1] Satoh, A. (2017). Modeling of Magnetic Particle Suspensions for Simulations (1st ed.). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781315166094>
- [2] Wu, K., Su, D., Saha, R., Liu, J., Chugh, V. K., & Wang, J.-P. (2019). Magnetic Particle Spectroscopy: A Short Review of Applications Using Magnetic Nanoparticles. Journal of Applied Physics, 125(22), 220901.
- [3] I. Teliban, C. Thede, S. Chemnitz, C. Bechtold, W. J. Quadackers, M. Schütze, and E. Quandt, "Magnetic moment investigation by frequency mixing techniques", Review of Scientific Instruments 80, 115106 (2009) <https://doi.org/10.1063/1.3248359>
- [4] Pourshahidi AM, Achtsnicht S, Nambipareechee MM, Offenhäusser A, Krause HJ. Multiplex Detection of Magnetic Beads Using Offset Field Dependent Frequency Mixing Magnetic Detection. Sensors (Basel). 2021

Aug 31;21(17):5859. doi: 10.3390/s21175859. PMID: 34502749; PMCID: PMC8433651.

- [5] Daniel B Reeves and John B Weaver 2014 J. Phys. D: Appl. Phys. 47 045002.
- [6] A. Rabehi, B. Garlan, S. Achtsnicht, H.-J. Krause, A. Offenhäusser, K. Ngo, S. Neveu, S. Graff- Dubois and H. Kokabi, "Magnetic Detection Structure for Lab-on-Chip Applications Based on the Frequency Mixing Technique", Sensors, 18, 1747; doi: 10.3390/s18061747, (2018).
- [7] Krause H-J et al, Magnetic particle detection by frequency mixing for immunoassay applications, Journal of Magnetism and Magnetic Materials, Volume 311, Issue 1, 2007, Pages 436-444, ISSN 0304-8853, <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2006.10.1164>.
- [8] Achtsnicht S, Neundorff C, Faßbender T, Nolke G, Offenhäusser A, Krause H-J, et al. (2019) Sensitive and rapid detection of cholera toxin subunit B using magnetic frequency mixing detection. PLoS ONE 14(7): e0219356. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219356>