

TABLE DES MATIERES

Introduction générale	1
------------------------------	----------

1. Manipulation de microbilles magnétiques dans un réseau microfluidique : état de l'art	
Introduction	7
1.1. La microfluidique : contexte et enjeux	8
1.1.1. Fondements	9
1.1.2. Les différents procédés de microfabrication	14
1.1.3. Utilisation d'un polymère particulier : la SU-8	23
1.2. Les billes magnétiques : propriétés et utilisations	27
1.2.1. Propriétés	27
1.2.2. Réponse d'une microbille magnétique à l'excitation d'un champ magnétique	31
1.2.3. Domaines d'applications : en biologie et en médecine	32
1.2.4. Manipulation des microbilles magnétiques en microfluidique	37
1.3. Bilan bibliographique et choix technologiques	45
1.3.1. Etat des techniques de microfabrication	45
1.3.2. Manipulation des microbilles magnétiques dans des systèmes microfluidiques	46
1.3.3. Choix technologiques	46
En conclusion 1	48

2. Simulation et conception d'un microactionneur magnétique pour la manipulation de microbilles	
Introduction	53
2.1. Equations, bilans et designs étudiés	54
2.1.1. Expression de la force magnétique	54
2.1.2. Les différentes géométries étudiées	57
2.2. Simulation du comportement magnétique des différentes structures	58
2.2.1. Influence du design sur le champ magnétique	58
2.2.2. Influence du design sur le gradient de champ magnétique	61
2.2.3. Influence du dimensionnement des spires	62
2.2.4. Influence du nombre de spires	66
2.2.5. Influence de l'intensité d'alimentation	67

2.2.6. Bilan des résultats de simulation	68
2.3. Détermination de la force magnétique exercée sur une microbille magnétique	70
2.4. Forces exercées sur une microbille magnétique en suspension dans un liquide	74
2.4.1. La force gravitationnelle	74
2.4.2. La force d'Archimède	74
2.4.3. La force de Stokes	74
2.4.4. Le bilan	75
2.4.5. Comparaison entre force magnétique et force de traînée	75
En conclusion 2	78

3. Développement d'une plateforme microfluidique instrumentée

Introduction	84
3.1. Technologie d'intégration multi-niveaux	85
3.1.1. Présentation du procédé de fabrication	85
3.1.2. Fabrication de la structure ouverte	86
3.1.3. Capotage de la structure	90
3.1.4. Optimisation du procédé de laminage	94
3.1.5. Réseaux microfluidiques multi-niveaux	97
3.1.6. Vers l'intégration système	99
3.2. Intégration de microactionneurs magnétiques dans un canal microfluidique	100
3.2.1. Les différentes topologies de microbobines de forme spirale à réaliser	101
3.2.2. Les différentes topologies de microbobines de forme méandre à réaliser	101
3.2.3. Présentation du jeu de masques utilisés	103
3.3. Description du procédé de fabrication du système intégré	105
3.3.1. La couche isolante	106
3.3.2. Masque TI-1 : la prise de contact électrique	107
3.3.3. Masque TI-2 : vias électriques et couche isolante	110
3.3.4. Masque TI-3 : croissance électrolytique du cuivre	111
3.3.5. Masque TI-4 : couche de passivation et ouverture des contacts électriques	115
3.3.6. Masques TI-5/TI-6 : canal microfluidique et ouverture des contacts électriques	116
3.3.7. Evaluation de l'approche	118
3.4. Les connectiques	119
3.4.1. Connectique fluidique	119
3.4.2. Connectique électrique	120
En conclusion 3	122

4. La manipulation des microbilles magnétiques

Introduction	127
4.1. Détermination de la réponse thermique des microstructures	128
4.1.1. Présentation du banc de test	128
4.1.2. Influence de la géométrie des structures sur la réponse thermique	129
4.2. Caractérisation des résistances électriques	132
4.2.1. Présentation du banc de test	132
4.2.2. Mesures de l'ensemble des topologies retenues	133
4.3. Evaluation de l'efficacité des microactionneurs magnétiques	136
4.3.1. Présentation des structures tests	136
4.3.2. Présentation du banc de test microfluidique	136
4.3.3. Préparation de la solution de billes	137
4.3.4. Actionnement en mode statique	138
4.3.5. Actionnement en mode dynamique	148
4.4. Du microsystème au concept de laboratoire-sur-puce	153
4.4.1. Réalisation d'un système d'aiguillage	153
4.4.2. Ecoulement laminaire et tri sur billes magnétiques	154
4.4.3. Module de tri magnéto-fluidique multi-niveaux	156
4.4.4. Présentation des résultats préliminaires et perspectives	157
En conclusion 4	159

Conclusion générale	163
Annexe A - Publications	169
Annexe B - Synoptique carte électronique	171
Annexe C - Technologie de report SU-8	173
Bibliographie	177

INTRODUCTION GENERALE

Un microsystème est un composant intégré, dont la taille varie de la dizaine de micromètres jusqu'à quelques millimètres. L'utilisation des techniques de fabrication perfectionnées et abouties issues de la microélectronique, a permis la mise au point et la production en masse de nombreux microsystèmes qui sont autant de nouveaux outils miniaturisés.

Une des applications les plus marquantes à avoir émergé dans le milieu industriel, est certainement le micro-accéléromètre, capable de détecter les chocs et déclencher les coussins gonflables de sécurité pour automobile (*airbags*). Un autre débouché très prometteur est le domaine des radio-fréquences. Les filtres à base de microsystèmes pourraient à terme, devenir incontournables dans la téléphonie mobile comme sélecteurs de fréquences. Ces avancées sont soutenues et complétées par l'émergence en parallèle de l'électronique sur substrat souple qui constituera à terme un élément primordial et incontournable de l'intégration microsystème

Malgré tout, le plus vaste sujet d'exploration est encore à venir. Un intérêt tout particulier s'est porté sur les laboratoires sur puces, famille de microsystèmes, permettant, sur des surfaces réduites, de réaliser des processus biologiques, chimiques ou médicaux (déplacement de liquide, mélange, chauffage, séparation, détection de molécules, etc.) en utilisant de très faibles quantités de réactifs ou en réduisant fortement les temps d'utilisation. De nombreux mini-laboratoires, dont nous ne soupçonnons pas l'innovation technologique, sont présents autour de nous. Les systèmes de mesure de la glycémie sont utilisés par les diabétiques, depuis près de vingt ans, pour contrôler de façon routinière le niveau de glucose présent dans le sang. Un protocole simple et efficace permet au patient de connaître en moins de 10 secondes son taux de glycémie. La goutte de sang, de l'ordre du microlitre, est en général directement prélevée à l'extrémité du doigt à l'aide d'un autopiqueur, puis déposée sur une bandelette de test. Le taux de réaction électrochimique entre le biocapteur, présent à la surface de la bande de test, et la goutte de sang, sera directement traduit par le système de mesure et affiché à l'écran, figure A(a). Bien plus largement répandu autour de nous, le test de grossesse urinaire. Disponible en pharmacie pour la modique somme d'une dizaine d'euros, facile d'utilisation et utilisant un échantillon d'urine brut, il est capable de déterminer avec précision (fiabilité estimée à 99%) la grossesse éventuelle d'une femme. Ce système miniaturisé analyse en moins d'une minute l'échantillon et propose une lecture simple du résultat : symboles +/-, barres colorées ou affichage de texte, figure A(b).



Figure A Exemple de mini-laboratoires commercialisés, (a) mesure du taux de glycémie et (b) test de grossesse.

A. DU MICROSYSTEME FLUIDIQUE AU LABORATOIRE-SUR-PUCE

Les exemples présentés ci-dessus illustrent bien le principe du laboratoire-sur-puce né au cours des années quatre-vingt-dix. Les avantages présentés par ce type d'application sont nombreux. Le plus important étant la diminution globale des volumes d'échantillon utilisés et par conséquent un gain considérable sur l'investissement financier. Cette démarche de miniaturisation entraîne également une forte réduction des temps d'analyse et le développement d'outils d'analyse haut débit hautement parallélisables ce qui représente un bénéfice majeur dans le cas par exemple de l'étude du génome humain. Selon cette démarche, les premiers démonstrateurs, réalisés par usinage de volume du verre ou du silicium, ont profité d'une large expérience acquise en micro-ingénierie pour la microélectronique. Ces procédés d'intégration monolithique souffrent cependant d'inconvénients majeurs : incompatibilité des technologies entre elles ; les larges surfaces nécessaires au réseau microfluidique induisent un coût de fabrication trop important ; difficulté d'intégrer sur une même puce le canal microfluidique et le microsystème conventionnel (capteurs, actionneurs, etc.). C'est indéniablement avec les technologies polymère (PDMS, PMMA, SU-8, etc.), introduites au milieu des années 90, que la microfluidique prend tout son essor. Aussi, l'adaptation des techniques de moulages de polymères (coulage du PDMS, emboutissage à chaud du PMMA, etc.) et l'utilisation de résines photosensibles épaisses (SU-8, polyimides, etc.) ont ouvert la voie aux microsystèmes hybrides (couplage du système fluidique et des outils d'analyses).

B. MICROBILLES MAGNETIQUES POUR LES BIOANALYSES

Parallèlement, l'utilisation de particules magnétiques pour des applications dans les biotechnologies, l'industrie pharmaceutique ou la médecine est devenue de plus en plus fréquente. Ce type d'objet a vu le jour il y a déjà une vingtaine d'années et connaît aujourd'hui un essor particulier, intimement lié aux objectifs de miniaturisation des analyses. Leur taille micrométrique (voire nanométrique) et la possibilité de les manier à l'aide d'un simple champ magnétique, en font un outil bien adapté à la manipulation d'objets biologiques. De plus, de nombreuses sociétés (Dynal, Ademtech,...) fournissent une large variété de microbilles à la surface desquelles il est possible de greffer le plus spécifiquement possible toute sorte de molécules d'intérêt. Dans le cas d'une manipulation "macroscopique" de ces microbilles, le protocole général d'utilisation se résume à l'enchaînement de plusieurs cycles d'incubation (greffage et/ou de-greffage de molécules), de rinçage et de séparation. La manipulation de ces microbilles à l'aide d'un simple champ magnétique (aimant

permanent ou électroaimant) confère donc à cette approche de réels avantages en termes de temps, d'équipements et de coût.

C'est certainement cette pluridisciplinarité qui fait qu'aujourd'hui la microfluidique est un domaine de recherche particulièrement dynamique comme en témoigne la figure B montrant l'évolution du nombre annuel de publications scientifiques selon la base de données ISI Web of Knowledge.

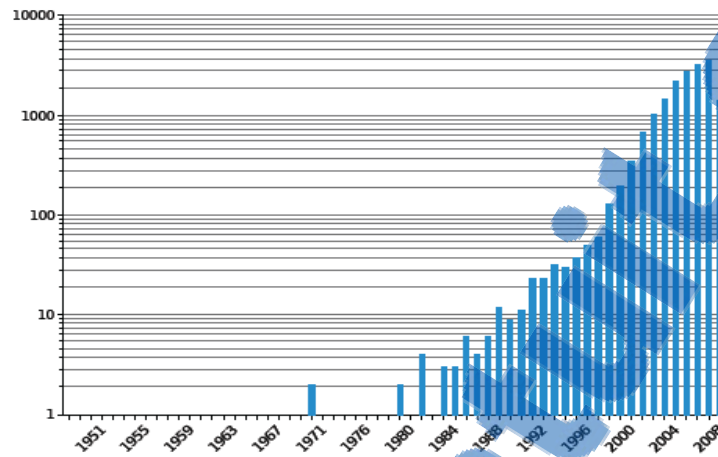


Figure B Nombre de publications scientifiques comprenant le terme "microfluidique" selon la base de données ISI Web of Knowledge.

C. PRESENTATION DU MEMOIRE

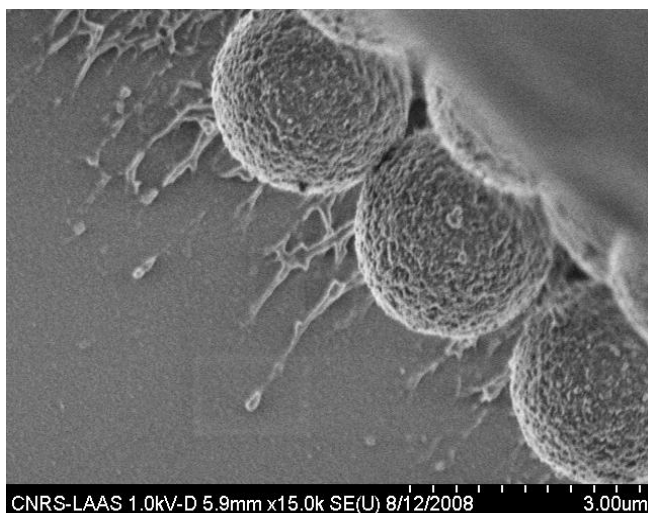
Les travaux présentés dans ce document s'insèrent dans le cadre général des laboratoires-sur-puce et plus globalement des microsystèmes. L'objectif est de construire niveau à niveau un microsystème tout polymère capable d'intégrer sur une seule et même puce, un système d'actionnement magnétique et un réseau microfluidique en vue de la manipulation de microbilles pour des applications biologiques. Plus largement, la mise au point d'une technologie d'intégration multi-niveaux, sur substrat souple, ouvrira la voie à de nombreuses applications biomédicales et fournira les briques de bases à l'électronique "souple".

Nous commencerons par présenter dans le premier chapitre une revue bibliographique concernant les enjeux de la microfluidique et des laboratoires sur puces, puis une seconde sera consacrée aux microbilles magnétiques.

Au cours du chapitre deux, un modèle théorique des différentes topologies de microbobines sera développé afin d'évaluer leur comportement magnétique selon des critères géométriques bien définis.

Dans un troisième chapitre, nous présenterons les développements technologiques nécessaires à la fabrication du microsystème. Nous y détaillerons les différentes étapes de fabrication du réseau microfluidique et du système d'actionnement magnétique.

Le quatrième et dernier chapitre sera consacré à la caractérisation thermique, électrique et fluide des micro-dispositifs réalisés, et à démontrer la fonctionnalité d'un tel microsystème. Les différentes applications développées au cours de ces travaux seront également présentées.



Chapitre

1

Manipulation de microbilles magnétiques dans un réseau microfluidique : état de l'art

SOMMAIRE

Introduction	7
1.1. La microfluidique : contexte et enjeux	8
1.1.1. Fondements	9
1.1.2. Les différents procédés de microfabrication	14
1.1.3. Utilisation d'un polymère particulier : la SU-8	23
1.2. Les billes magnétiques : propriétés et utilisations	27
1.2.1. Propriétés	27
1.2.2. Réponse d'une microbille magnétique à l'excitation d'un champ magnétique	31
1.2.3. Domaines d'applications : en biologie et en médecine	32
1.2.4. Manipulation des microbilles magnétiques en microfluidique	37
1.3. Bilan bibliographique et choix technologiques	45
1.3.1. Etat des techniques de microfabrication	45
1.3.2. Manipulation des microbilles magnétiques dans des systèmes microfluidiques	46
1.3.3. Choix technologique	46
En conclusion 1	48

INTRODUCTION

Dans ce premier chapitre, afin de replacer notre travail dans un contexte en pleine expansion, nous présentons un état de l'art portant sur la microfluidique et ses applications à la biologie. Nous mettrons d'abord l'accent sur la microfluidique dans un contexte général à travers ses enjeux et objectifs. Nous présenterons ensuite les différentes technologies utilisées pour la réalisation d'un réseau microfluidique dédié à la manipulation de billes magnétiques.

Dans la seconde partie de ce chapitre, nous nous intéresserons aux différentes utilisations des billes magnétiques et à leurs applications dans les domaines de la biologie et de la chimie.

Enfin, dans une troisième partie, nous exposerons les principales lignes directrices des choix adoptés afin de réaliser un réseau microfluidique intégré, comportant une source d'actionnement dédiée à la manipulation de billes magnétiques.

1.1. LA MICROFLUIDIQUE : CONTEXTE ET ENJEUX

La microfluidique, ou l'art de manipuler des petits volumes à l'échelle micrométrique, peut être définie comme la science étudiant le transport des fluides de l'échelle de quelques microns à quelques centaines de microns, figure 1.1.

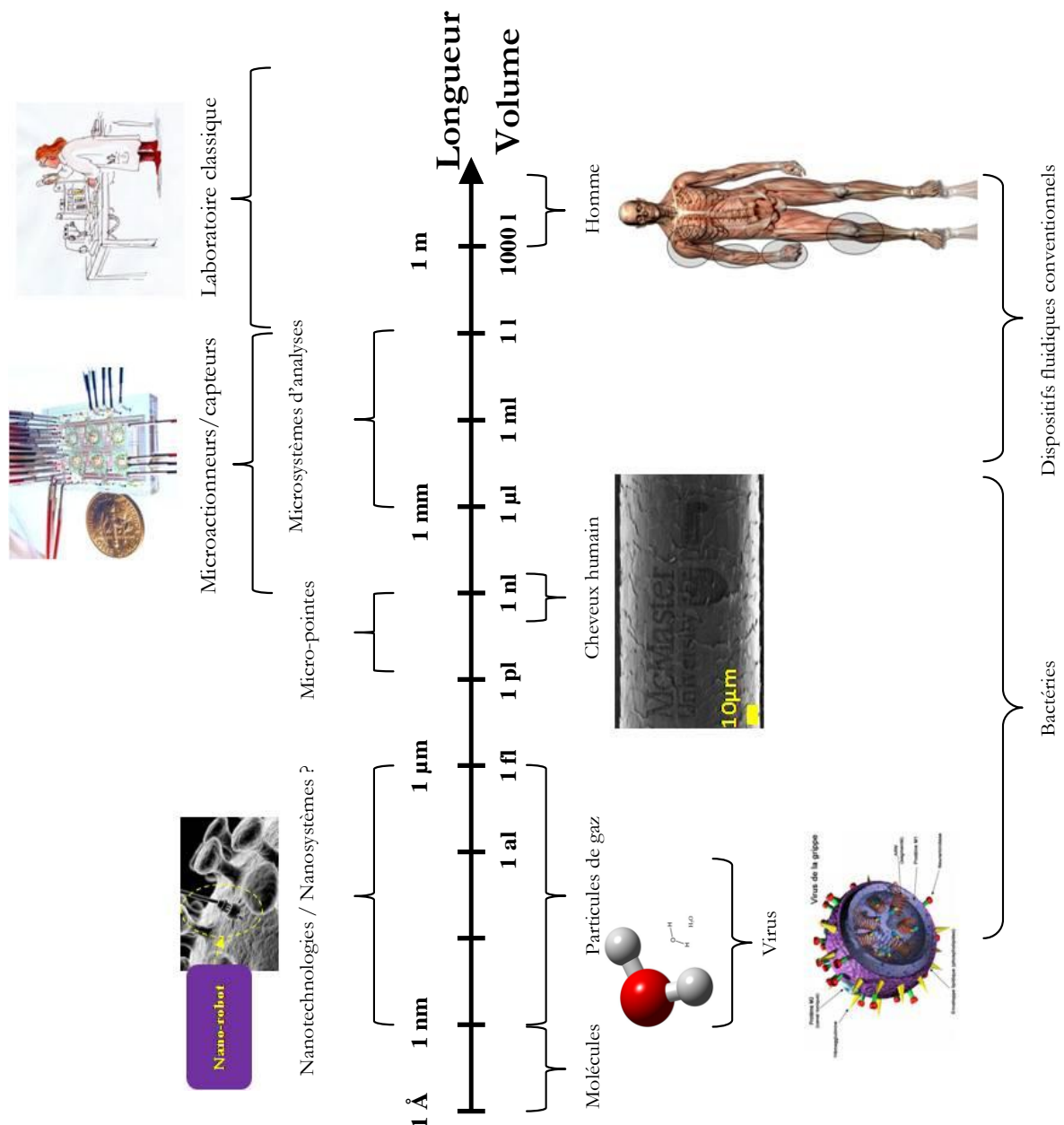


Figure 1.1 Dimensions caractéristiques des dispositifs microfluidiques (Nguyen and Wereley, 2002)

Cette définition lapidaire traduit difficilement la variété des sujets d'études couverts par ce domaine qui vont de la chimie analytique aux têtes d'imprimantes à jet d'encre. Dans une optique de miniaturisation, de réduction des volumes, de sécurisation et d'augmentation de la vitesse

d'échantillonnage, la microfluidique s'avère progressivement indispensable pour l'implémentation de la plupart des protocoles de bioanalyses (Beebe *et al.*, 2002; Haeberle and Zengerle, 2007; Fair, 2007; Fujii, 2002; Whitesides, 2006). Depuis une dizaine d'années, l'amélioration des techniques de microfabrication a conduit à l'élaboration de microsystèmes fluidiques intégrés (Squires and Quake, 2005; Doerr, 2009; Franke and Wixforth, 2008), dans lesquels la mise en circulation du liquide joue un rôle central. Avant de présenter les dispositifs les plus significatifs, il nous semble important de rappeler les fondements théoriques de la microfluidique et les principales techniques employées pour la réalisation technologique de ce type de microsystèmes.

1.1.1. FONDEMENTS

Aux échelles visées par la microfluidique, les effets inertiels (à l'origine de la turbulence) sont généralement négligeables au profit de la viscosité et des effets de tension de surface. Par exemple, lorsque l'on incline un micro-tuyau, long de quelques centimètres, ayant une largeur variant entre 10 μm et 1 mm et une hauteur entre 1 et 500 μm , le liquide ne coule pas... Dans ce cas, les forces de gravitation qui, à notre échelle (m, cm), entraînent le liquide vers le point le plus bas, cèdent le pas à d'autres forces : la viscosité, les frottements, les tensions de surface... L'une des caractéristiques principales de la microfluidique est l'écoulement laminaire. Dans le "macromonde" les écoulements de fluides peuvent être classés en deux catégories : laminaires et turbulents. La frontière entre ces deux régimes est donnée par l'importance relative des forces d'inerties et de viscosité, caractérisée par le nombre de Reynolds qui s'écrit, pour un canal de section circulaire :

$$Re = \frac{\text{Force d'inertie}}{\text{Force de viscosité}} = \frac{\rho v d}{\eta} \quad (1.1)$$

avec : ρ la masse volumique du fluide (kg.m^{-3}), v une vitesse caractéristique (m.s^{-1}), d le diamètre du canal (m) et η la viscosité dynamique du fluide (Pa.s). On peut ainsi noter que, lorsque la dimension caractéristique d décroît et la viscosité dynamique η augmente, le nombre de Reynolds diminue fortement et devient petit devant 1 (typiquement 10^{-2} ou 10^{-3}). Les écoulements sont alors laminaires sans aucune turbulence, figure 1.2

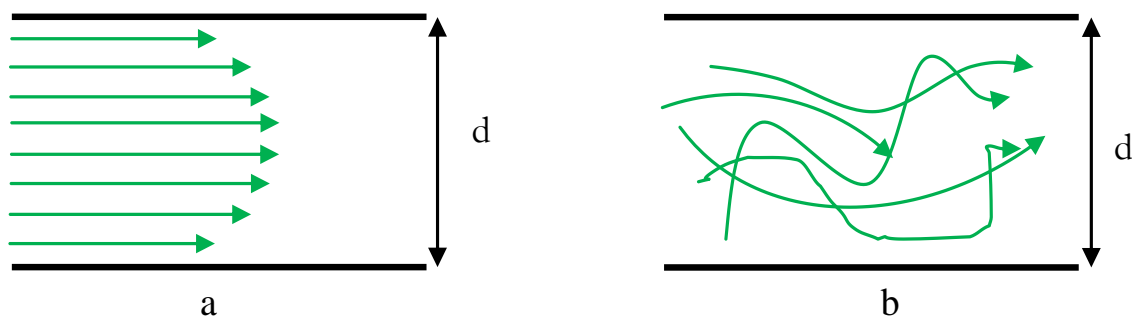


Figure 1.2 Les deux différents modes d'écoulements rencontrés, (a) écoulement laminaire ($Re < 1$) et (b) écoulement turbulent ($Re \gg 1$).

La figure 1.3 illustre parfaitement cette propriété puisque le liquide 1 ne pénètre absolument pas dans la zone où se situe le liquide 2 et ceci tout le long de la canalisation.

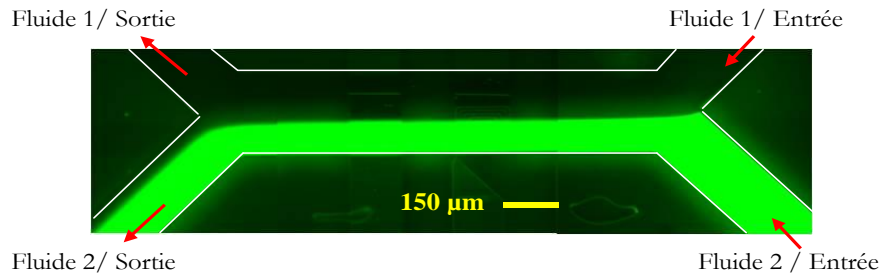


Figure 1.3 Écoulements laminaires en microfluidique. Le liquide 1 est de l'eau et le liquide 2 est de l'eau + agent fluorescent.

1.1.1.1. DIFFUSION ET MELANGE

Une des conséquences des écoulements laminaires est que le mélange entre plusieurs liquides ne peut être que diffusif. Ceci implique que tout transport de moment, de masse ou de chaleur dans une direction perpendiculaire à l'écoulement est associé à des mécanismes moléculaires : la viscosité, la diffusion moléculaire et la diffusion thermique. La laminarité de l'écoulement peut ou non être désirable selon l'application souhaitée. Cette particularité peut être exploitée dans le cas d'une application médicale dédiée à l'acheminement localisé d'un produit. A contrario, pour des applications de chimie, où le chimiste cherche à étudier la cinétique de la réaction et non les constantes de diffusion des molécules, un bon mélange sera requis. L'importance relative des effets d'advection et des effets diffusifs est représentée par le nombre de Péclet :

$$Pe = \frac{v \cdot d}{D} \quad (1.2)$$

où D représente le coefficient de diffusivité moléculaire ($m^2 \cdot s^{-1}$), v une vitesse ($m \cdot s^{-1}$) et d une longueur caractéristique (m). Dans les micro-canaux, ce nombre est relativement grand indiquant que les effets convectifs l'emportent sur les effets diffusifs.

L'une des principales applications d'un mélange diffusif latéral lent est connue sous le nom de "capteur en T" (T-sensor) ou "mélangeur en Y" (Y-mixer). Le mélange est réalisé en laissant agir la diffusion, comme cela est présenté sur la figure 1.4.

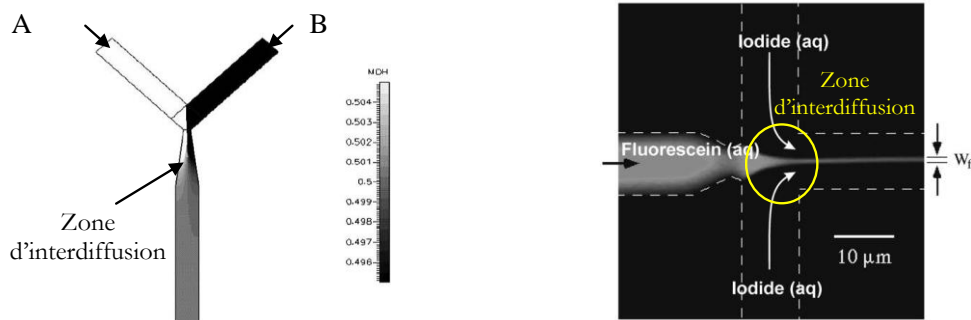


Figure 1.4 (a) Schéma représentant un "Y-mixer" permettant d'analyser par exemple les propriétés des fluides A et B (constante de diffusion,...) (Gobby *et al.*, 2001). (b) Technique de mélange par focalisation hydraulique de plusieurs liquides (Knight *et al.*, 1998).

Ce procédé étant cependant lent, le canal devra être suffisamment long, souvent en forme de méandre, pour permettre un mélange efficace. Toujours dans l'objectif de gagner en vitesse, de nombreuses stratégies ont été développées aux cours des dernières années pour améliorer le mélange, comme on peut le voir dans les travaux de V. Hessel (Hessel *et al.*, 2005). Il est possible de distinguer deux types de mélangeurs : actifs ou passifs suivant qu'ils requièrent ou non l'apport d'une énergie extérieure. De manière non-exhaustive, nous résumons dans le tableau 1.1 les différentes stratégies mises en place pour la réalisation de mélangeur en microfluidique.

Mélangeur actif	Mélangeur passif
<ul style="list-style-type: none"> • Ultra-son (Yaralioglu <i>et al.</i>, 2004). • Vibration acoustique (Sritharan <i>et al.</i>, 2006). • Perturbation électrocinétique (Heeren <i>et al.</i>, 2007). • Variation périodique de la pression (Niu and Lee, 2003). • Effet piézoélectrique (Woias <i>et al.</i>, 2000). • Perturbation magnétohydrodynamique (West <i>et al.</i>, 2002). • Micro-valves et micro-pompes (Voldman <i>et al.</i>, 2000). 	<ul style="list-style-type: none"> • Lamination de l'écoulement (Bessoth <i>et al.</i>, 1999; Drese, 2004; Hardt and Schonfeld, 2003; Lob <i>et al.</i>, 2004). • Division et recombinaison fluidique (ou Split And Recombination concept, SAR)(Lee <i>et al.</i>, 2006; Mae <i>et al.</i>, 2004). • Advection chaotique (Gleeson, 2005), (Chien <i>et al.</i>, 1986; Leong and Ottino, 1989; Alvarez-Hernandez <i>et al.</i>, 2002; Stroock <i>et al.</i>, 2002). • Buses d'injection (Miyake <i>et al.</i>, 1993).

Tableau 1.1 Les différents modes de mélange que l'on rencontre en microfluidique: les mélangeurs actifs et les mélangeurs passifs.

Comme on peut le voir ci-dessus, les solutions proposées par les auteurs cités sont nombreuses et différenciées ; leur variété indique l'intérêt que suscitent la microfluidique et ses applications. Ces deux familles de mélangeurs présentent chacune des avantages sérieux en termes d'efficacité et de vitesse des mélanges mais présentent également certains inconvénients : nécessité de l'apport d'énergie extérieure dans un cas, intégration technologique complexe dans l'autre.

1.1.1.2. CONTROLE DES ECOULEMENTS ET DEPLACEMENTS

A l'instar du mélange en microfluidique, la volonté de contrôler les écoulements au sein de réseaux de canalisations a entraîné l'apparition de nombreuses stratégies. Ces différentes méthodes exploitent des principes physiques variés pour déplacer et contrôler le mouvement des liquides. Selon les applications visées, les solutions les plus intéressantes seront, outre celles qui offrent les meilleures performances en termes de débit, celles qui offrent les meilleures possibilités d'intégration, de compatibilité avec les caractéristiques des fluides manipulés, et enfin et toujours, celles qui seront les moins coûteuses.

Application d'un gradient de pression

Parmi toutes les méthodes pour déplacer un fluide, l'application d'un gradient de pression est certainement celle qui semble la plus usitée (Lanning *et al.*, 2008; Kim *et al.*, 2006). Le dispositif le plus utilisé est le pousse-seringue, illustré sur la figure 1.5(a). Il permet de contrôler les flux, à de faibles valeurs de débit, en jouant sur la vitesse d'un moteur qui appuie sur le piston d'une seringue connectée au canal par des tubes flexibles. L'écoulement qui en résulte présente un profil de vitesse parabolique, tel que représenté sur la figure 1.5(b). La vitesse d'écoulement aux parois est, dans la majorité des cas, considérée comme nulle. Face à l'avantage de la simplicité, cette solution présente quelques inconvénients : la difficulté de trouver une source d'actionnement fluide fiable et ne présentant pas de pulsation à des débits aussi faibles, de l'ordre de quelques $\mu\text{L}/\text{min}$. Ce système est donc adapté aux canaux de section proche de $0,1 \text{ mm}^2$ ce qui permet d'éviter de trop fortes pertes de charges. Un système précis de contrôle de pression permettant de palier les inconvénients rencontrés avec le pousse-seringue est apparu courant 2003-2004 (Futterer *et al.*, 2004) et commercialisé par la société Fluigent[®]. Nous en donnerons le détail dans la section 4.3.5.1.

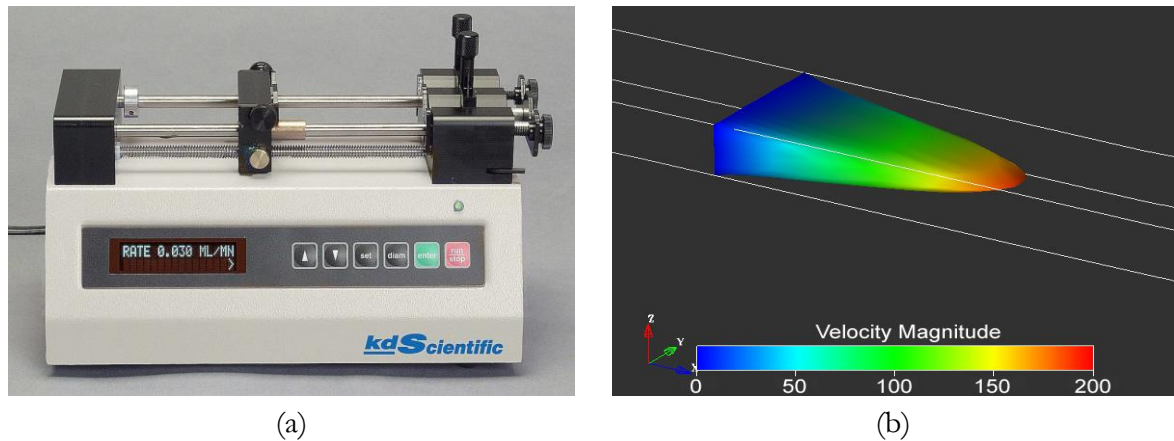


Figure 1.5 (a) pousse-seringue ; (b) modélisation du profil de la vitesse d'écoulement d'un fluide dans un canal microfluidique soumis à un gradient de pression (image tirée de : *Faculty of Washington*).

Intégration de la source d'actionnement

Une alternative à cette approche empirique consisterait à intégrer la source de pression dans les canalisations microfluidiques. La plupart des principes de pompes, avec ou sans parties mobiles, ont été miniaturisés durant ces quinze dernières années. La pompe la plus décrite dans la littérature est la pompe à déplacement réciproque. Développée par S. Quake (Unger *et al.*, 2000), le principe consiste à superposer dans un matériau élastomère (du PolyDiMéthylSiloxane par exemple) un réseau microfluidique rempli de liquide à déplacer et un réseau de canaux remplis d'air sous pression permettant la réalisation de vannes et de pompes. Les deux canaux sont séparés à leur intersection par une membrane de polymère assez fine ($30\mu\text{m}$ à $50\mu\text{m}$ typiquement). Comme représenté sur la figure 1.6(a), le canal supérieur contient les liquides et le canal inférieur de l'air qui, mis sous une certaine pression, déforme suffisamment la membrane pour boucher le canal de flux (Studer *et al.*, 2004). En activant alternativement 3 canaux de contrôle sur un seul canal de flux on peut ainsi entraîner le déplacement longitudinal du liquide au travers du canal de flux, comme représenté sur la figure 1.6(b) (Unger *et al.*, 2000).

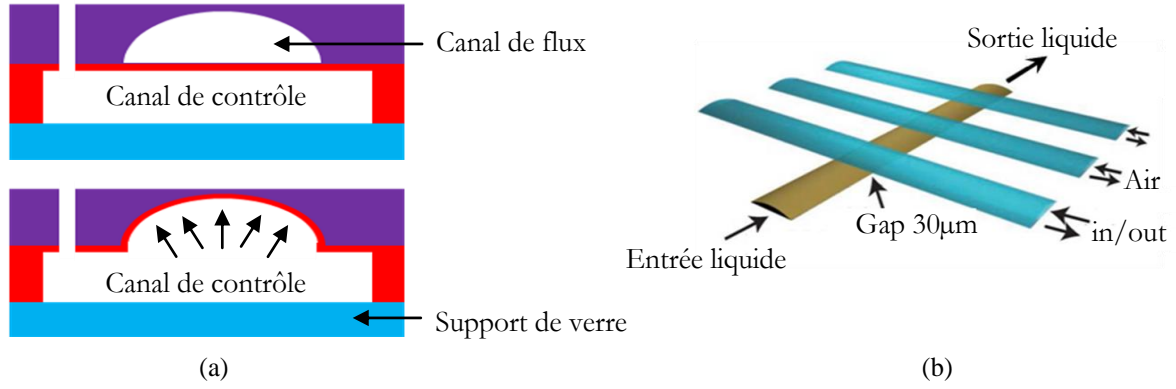


Figure 1.6 Principe d'une vanne microfluidique en matériau élastomère. (a) Représentation schématique d'une valve pneumatique microfluidique. (b) Réseau de valves pneumatiques au sein d'une canalisation.

Dans ce cas précis, contrairement aux profils évoqués précédemment, on observe une forte diminution des volumes morts au voisinage des parois constituant le canal de flux. De manière générale, ce type de micro-vannes permet d'orienter les flux au sein d'un réseau complexe de canaux. Toutefois, il présente quelques inconvénients : intégration complexe, plusieurs étapes d'assemblage, une partie mobile soumise à l'usure mécanique, etc.

Utilisation des effets de surfaces

Une autre alternative permettant de générer et de contrôler l'écoulement d'un fluide dans des micro-canaux est d'utiliser les effets de surfaces qui deviennent de plus en plus importants en raison de la diminution des dimensions. L'utilisation des phénomènes électrocinétiques pour la mise en mouvement des fluides au sein de canalisations a entraîné de nombreuses réalisations : déplacement de fluide par électro-osmose (Glawdel and Ren, 2009; Urbanski *et al.*, 2006), électrophorèse (Manage *et al.*, 2008; Stepukhovich *et al.*, 2008), diélectrophorèse (Wang *et al.*, 2009; Yasukawa *et al.*, 2007), etc. Par ailleurs, la miniaturisation des systèmes permet de produire facilement des champs électriques intenses et suscite un intérêt grandissant quant à l'utilisation de l'électrohydrodynamique (couplage entre un champ électrique et des particules ou des fluides en mouvement) pour agir sur l'écoulement des fluides dans des systèmes miniaturisés.

Les phénomènes physiques mis en jeu dans le cas de l'électro-osmose peuvent être décrits comme suit. Dans la plupart des cas, le fluide en mouvement est une solution d'eau chargée en différents sels. Le contact de cette solution avec certains matériaux isolants, constituant les parois du canal, donne naissance à des charges statiques à sa surface. Dans le cas de la silice, la surface du solide se charge négativement ce qui a pour effet d'attirer les ions de charge positive contenus dans le liquide et ainsi de créer une couche chargée électriquement dite de Debye. Cette couche de Debye est constituée elle-même de deux couches : la plus proche du solide (couche de Stern) est complètement immobile à cause des forces d'attraction moléculaires importantes et la deuxième, principalement formée de contre-ions (couche diffuse de Gouy-Chapman) est, elle, mobile. Ces deux couches forment la double couche électrique (DCE), dont l'épaisseur est la longueur de Debye λ_d (typiquement de l'ordre de 1 à 100 nm) et peut être calculée par la relation suivante :

$$\lambda_d = \sqrt{\frac{\epsilon \cdot k_B \cdot T}{2 \cdot e^2 \cdot z^2}} \quad (1.3)$$

avec : ϵ la permittivité du liquide, k_B la constante de Boltzmann, T la température, e la charge de l'électron et z le nombre de valence.

Au-delà de la double couche électrique, on retrouve une charge globalement neutre comme indiqué sur la figure 1.7.

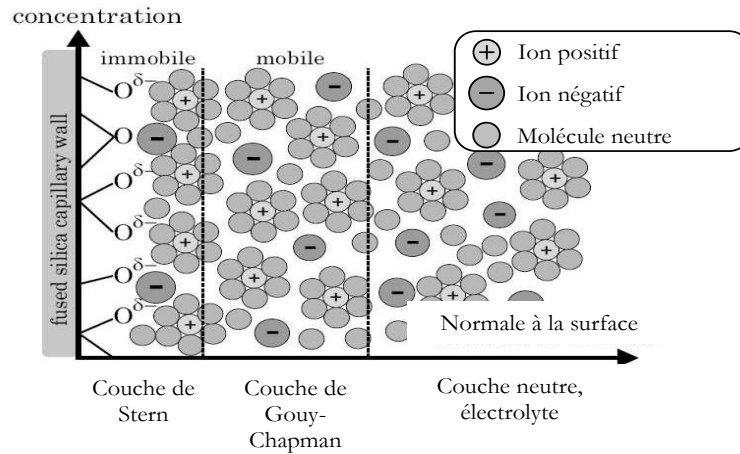


Figure 1.7 La double couche électrique à l'interface verre/électrolyte: modèle Gouy-Chapman-Stern.

En présence de la double couche électrique, si on applique un champ électrique tangentielllement à la surface, des forces de Coulomb peuvent se développer et mettre en mouvement les ions de la couche de Gouy-Chapman (couche diffuse). Dans le cas d'un canal de petite dimension, les liaisons visqueuses entre les ions et les molécules du liquide vont ensuite permettre au fluide de se déplacer dans son ensemble ; ce procédé permet d'atteindre des vitesses de l'ordre de la centaine de $\mu\text{m/s}$ mais requiert l'application de tension avoisinant le kV. On peut également noter, parmi les avantages de cette méthode, l'obtention de profils plats pour la vitesse de déplacement, contrairement aux profils paraboliques rencontrés dans les écoulements générés par une chute de pression et en conséquence beaucoup moins diffusifs.

1.1.2. LES DIFFERENTS PROCEDES DE MICROFABRICATION

Le développement de la microfluidique est indissociable de l'utilisation des techniques de microfabrication : historiquement, la microfluidique, issue des technologies MEMS (*Micro Electro Mechanical Systems*) ou microsystèmes, a fait ces premiers pas dans les années 90 (Manz *et al.*, 1990). Principalement à base de silicium, les MEMS ont vu leur domaine d'application s'étendre aux systèmes fluidiques grâce notamment à la mise au point des méthodes de gravure profonde et de collage, permettant de réaliser des canaux dans un substrat puis de les refermer à l'aide d'un capot. Parallèlement aux techniques classiques de la microélectronique, sont apparues, à la fin des années 1990, des techniques dites "douces" permettant de réaliser des canaux dans des élastomères ou des plastiques (Becker *et al.*, 1986).

Nous allons présenter les principales caractéristiques de ces deux techniques, en commençant par les techniques dites "dures".

1.1.2.1. MICRO-CANAUX REALISES EN SILICIUM OU EN VERRE

Les procédés durs¹ de fabrication développés en microélectronique, peuvent être employés pour l'usinage du silicium ou du verre dans le but de réaliser des canalisations à deux dimensions destinées au transport d'échantillon, au mélange, à la séparation, à l'aiguillage de fluides sur une puce monolithique classique (Manz *et al.*, 1990). Le procédé se résume en général, à la structuration de micro-canaux par gravure dans un substrat plan puis un report et assemblage d'un capot qui permet la fermeture des canalisations et assure l'étanchéité du système.

Deux méthodes permettent de graver le silicium ou le verre : par voie humide ou par voie sèche.

→ La gravure humide

La gravure par voie humide se fait par attaque chimique en solution aqueuse. Par exemple, le silicium polycristallin est gravé par une solution partiellement diluée d'acide fluorhydrique (HF) tamponnée par de l'acide nitrique (HNO₃). Suivant les concentrations de l'espèce réactante, on étalonne les vitesses de gravure. Cette gravure peut se faire de manière isotrope (la couche est attaquée de façon équivalente suivant toutes les directions de l'espace, figure 1.8(a)) ou bien anisotrope (ce sont les plans d'orientations cristallographiques du silicium qui déterminent le profil de gravure, figure 1.8(b)). Dans le cas d'une gravure isotrope, les solutions les plus couramment utilisées en fonction de la nature de la couche à graver sont les suivantes :

- Silicium polycristallin : HNO₃ + HF
- Silicium monocristallin : N₂H₄ + H₂O
- Dioxyde de silicium : HF + NH₄F + H₂O
- Nitrure de silicium : H₃PO₄

Pour réaliser une gravure anisotrope du silicium on utilise en général des solutions alcalines telles que l'hydroxyde de potassium (KOH) ou le tetraméthyl ammonium hydroxide (TMAH), qui permettent de créer des motifs définis par les plans d'orientations cristallographiques de ce matériau (Fruhauf and Kronert, 2005).

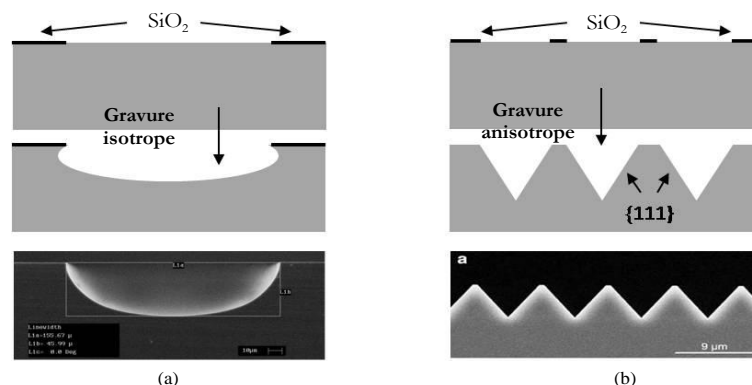


Figure 1.8 Exemple d'usinage de volume : (a) gravure isotrope du silicium dans une solution de HF (43% en concentration) et de HNO₃ (60% en concentration) dans un rapport de 1:9 (Albero *et al.*, 2009) ; (b) gravure anisotrope du silicium dans une solution de TMAH (dilué à 25%) (Fruhauf and Kronert, 2005).

¹ Durs, par référence aux matériaux utilisés, principalement le silicium et le verre et par opposition aux matériaux mous comme les polymères...

Outre la possibilité de créer des motifs présentant des formes plus complexes que dans le cas d'une gravure isotrope, cette méthode de gravure par voie humide présente de sérieux inconvénients tels que la nécessité d'un grand nombre d'étapes technologiques pour la réalisation des micro-canaux dans des substrats durs: nettoyage, couche de protection, insolation, révélation, gravure, collage du capot, etc.

→ La gravure sèche

Pour palier ces inconvénients, une autre méthode de gravure dite "sèche" est largement utilisée pour la fabrication de micro-canaux sur substrat dur de type silicium et depuis quelques années sur verre (Akashi and Yoshimura, 2006, 2008). Il s'agit d'une technique de gravure par plasma dans laquelle interviennent à la fois les effets de bombardement de la surface par des ions (composante physique de la gravure) et la réaction chimique (composante chimique). Le déroulement d'une étape de gravure par plasma, et plus précisément d'une D.R.I.E (Deep Reactive Ion Etching) peut être résumé en quelques points :

- Génération dans le plasma des espèces pouvant attaquer chimiquement la couche.
- Transfert des espèces réactives depuis le plasma vers la surface de la couche à graver.
- Adsorption de l'espèce attaquante à la surface.
- Réaction avec le matériau de surface. Le matériau produit par la réaction doit être volatil pour pouvoir quitter la surface.
- Désorption du produit de réaction.
- Diffusion dans l'environnement gazeux.

Cette technique présente ainsi les avantages de la gravure physique (anisotropique) et de la gravure chimique (taux de gravure élevé) mais reste cependant délicate à mettre en œuvre, en particulier en laboratoire, du fait de l'emploi d'équipement lourd. Pour une production industrielle, la réalisation plaque à plaque reste également un frein. Sur la figure 1.9 on peut voir un exemple de micro-usinage du verre par une méthode de RIE.

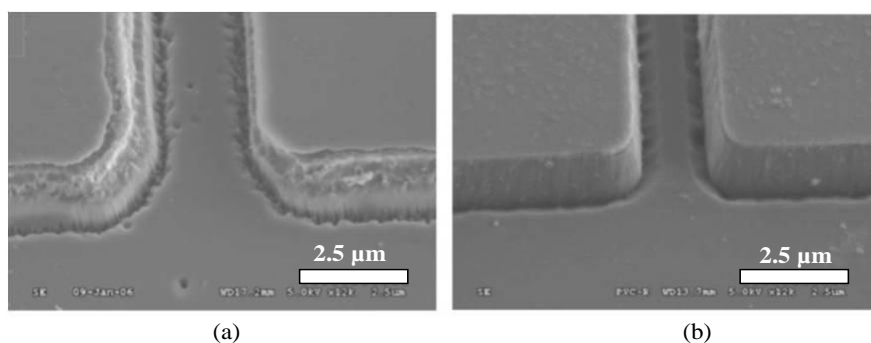


Figure 1.9 Exemple de micro-structuration du pyrex par une méthode de RIE. Les paramètres (concentrations des différents gaz, puissance, tension...) ont été modifiés de manière à mettre en évidence l'influence de ces derniers sur le profil de gravure (Jung *et al.*, 2006). Images MEB d'un microcanal (a) avant optimisation des paramètres et (b) après optimisation.

Comme nous avons pu le voir, la réalisation de micro-canaux dans un substrat de silicium ou de verre présente des résultats assez convaincants en termes de définition géométrique des motifs, mais nécessite cependant des moyens technologiques lourds et souvent onéreux.

→ Le collage (bonding)

La dernière étape intervenant lors de la fabrication est le collage, ou "bonding". Le plus souvent, la circulation des fluides s'effectue dans des canaux fermés : il est donc indispensable d'assurer l'étanchéité des canaux en collant un capot au-dessus des canaux. En dehors de l'usage des colles chimiques, deux techniques sont utilisées pour le scellement de couches Si/Si ou Si/verre, et la fermeture de canaux microfluidiques :

- Le collage anodique.
 - La fusion.
- Le collage anodique (*anodic bonding*) consiste à mettre en contact à haute température (entre 300°C et 400°C) un wafer en silicium et un wafer en verre puis d'appliquer une différence de potentiel de plusieurs centaines de volts entre eux. La migration des ions sodium jusqu'à l'interface assure un collage électrostatique de grande résistance. Mise à part la nécessité d'utiliser une machine complexe, ce type de collage n'est possible qu'entre du silicium et un verre possédant un dopage particulier en ions sodium. Son utilisation est donc impossible pour réaliser des systèmes en verre totalement transparents.
 - Le collage par fusion consiste à chauffer juste au-dessus de leur température de transition vitreuse² deux wafers en verre mis en contact. Une fois revenues à température ambiante, les couches superficielles des deux substrats ont fusionné, ce qui assure l'étanchéité du système. L'avantage de cette technique est double, non seulement elle permet de réaliser des systèmes entièrement en verre, donc transparents, et elle ne nécessite que l'utilisation d'un simple four programmable.

La figure 1.10 illustre le procédé général de gravure conduisant à la fabrication de micro-canaux. Après nettoyage du substrat, le matériau qui servira de protection lors de l'étape de gravure est déposé (a). Une résine photosensible (positive ou négative) est alors enduite à la tournette sur le substrat (de silicium ou de verre) (b). La résine est alors exposée au rayonnement Ultra-Violet au travers d'un masque sur lequel sont imprimés les motifs à retranscrire (c). Cette résine est ensuite révélée (d) et selon sa polarité, les zones de la résine insolée ou non sont éliminées. Le matériau de protection est gravé (e) et la résine est retirée du substrat (f). L'étape de gravure du silicium ou de verre s'effectuera par la suite (g). Le matériau de protection est finalement retiré du substrat (h). Un collage anodique (de plusieurs centaines de volts à plusieurs kV) ou par fusion thermique (entre 300°C et 1000°C) est alors réalisé pour fermer les canalisations par une plaque de verre ou de silicium, préalablement percée de deux trous réalisés par DRIE (i).

² Température de transition vitreuse : température à laquelle le polymère thermoplastique devient souple et capable de se déformer sans rupture.

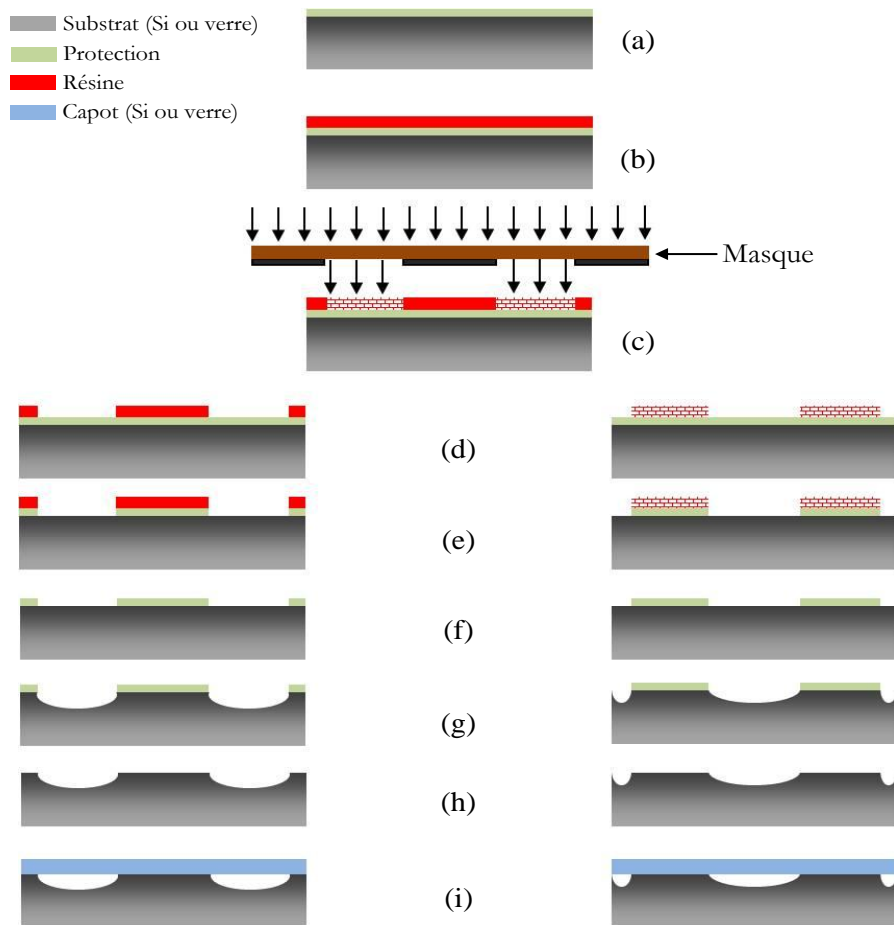


Figure 1.10 Technologie de réalisation de canaux microfluidiques dans un substrat de silicium ou de verre par une méthode d'usinage de volume.

1.1.2.2. MICRO-CANAUx REALISES EN POLYMERE

D'une manière générale, un polymère est une longue molécule constituée de monomères reliés entre eux par des liaisons covalentes. Le nombre de monomères est le degré de polymérisation, souvent compris entre 1000 et 100 000. Les polymères que l'on trouve peuvent être naturels, semi-naturels (modification par voie chimique d'un polymère naturel) ou bien entièrement synthétisés par une réaction de polymérisation. Ce procédé est provoqué par une substance initiatrice et/ou un changement des paramètres physiques (lumière, température, pression). Le comportement mécanique des polymères face à une modification des paramètres extérieurs (température, pression...) est régi par le type de liaisons existant entre les chaînes. On distingue alors différents types de polymères selon leur comportement : les *thermoplastiques*, qui, soumis à une élévation de température, ramollissent et inversement, lorsque la température diminue, durcissent ; les *thermodurcissables*, qui sont des polymères réticulés (des liaisons covalentes sont créées entre les chaînes) et dont les molécules présentent peu de liberté de mouvement. Une fois réticulé il n'est plus possible de déformer ce polymère, c'est le cas des résines de types époxydes, polyesters, polyimides, etc. ; enfin les *thermoplastiques élastomères* qui peuvent être modelés à souhait par chauffage ou refroidissement.

La liste des polymères est longue, chacun d'entre eux présentant des avantages physicochimiques, optiques et mécaniques très intéressants. Pour de plus amples détails, une revue bibliographique exhaustive est donnée par H. Becker (Becker and Gartner, 2000). Nous

allons cependant nous intéresser plus particulièrement à trois polymères largement utilisés dans les MEMS, et plus particulièrement en microfluidique :

- Le *PolyDiMéthylSiloxane*, ou *PDMS* : un polymère siliconé très utilisé en microfluidique qui représente près de 90% des réalisations microfluidiques.
- Le *polyméthacrylate de méthyle*, ou *PMMA* : un thermoplastique dont le monomère est le Méthacrylate de Méthyle (MAM). Ce polymère est largement répandu, il est plus connu sous la dénomination commerciale: le plexiglas.
- La *SU-8* : un polymère de type époxy. Il appartient à la famille des thermodurcissables. Ce polymère connaît une utilisation croissante depuis le milieu des années 90.

→ Le PDMS

Le PDMS est un polymère dont la formule chimique du motif de base est représentée sur la figure 1.11. Il se présente sous la forme d'un liquide visqueux, transparent dans le visible.

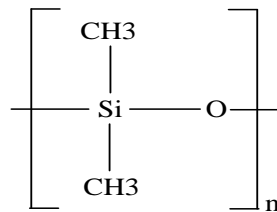


Figure 1.11 Formule chimique du PDMS.

L'utilisation de matériaux mous, tel que le PDMS, pour la fabrication de structures plastiques a été initiée par le groupe de Georges Whitesides à Harvard (Duffy *et al.*, 1998; Kim *et al.*, 1995; Xia and Whitesides, 1998). La réalisation d'un canal microfluidique avec un tel matériau se fait en deux étapes : la fabrication du *master* puis celle de la puce, comme illustré sur la figure 1.12. Le "master", ou moule, présente en négatif les structures que l'on désire obtenir (a). Ce moule est réalisé en résine par photolithographie puis mis en présence de vapeur de hexaméthyl-dichlorosilane (HMDS). Cette étape permet de déposer une couche moléculaire de HMDS qui facilite le démoulage du PDMS. Le PDMS et l'agent réticulant (permettant d'obtenir un élastomère) sont alors mélangés. Le mélange est ensuite placé dans une cloche à vide jusqu'à disparition des bulles d'air puis versé sur le moule avant d'être placé dans une étuve (b).

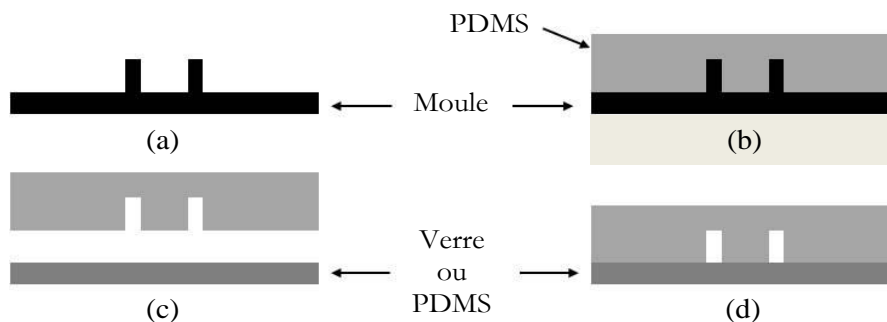


Figure 1.12 Etapes nécessaires à la réalisation d'un canal en PDMS : (a) fabrication du master ; (b) coulage et réticulation du PDMS ; (c) nettoyage/traitement du capot (verre ou PDMS) et de la réplique en PDMS par plasma O_2 ; (d) collage.

La durée et la température de l'étape de réticulation déterminent les caractéristiques mécaniques de l'élastomère. Une fois réticulé, on décolle le morceau de PDMS devenu solide à la base duquel le master a laissé son empreinte (c). Cette pièce peut alors être utilisée comme canal de circulation de fluides pour des dispositifs de type Lab-On-Chip. Elle est ensuite percée pour permettre la connexion entre les canaux et un dispositif extérieur puis, scellée avec une lamelle de verre ou du PDMS réticulé (d). Le collage peut être rendu réversible (en utilisant simplement l'affinité existante entre des surfaces propres de même nature), ou bien irréversible en utilisant un plasma d'oxygène. Dans ce cas, des groupements de SiO_2 se forment à la surface du PDMS ainsi que des fonctions silanols Si-OH . Si les surfaces de verre ou de PDMS exposées à ce plasma sont rapidement mises en contact, des liaisons covalentes sont créées, produisant un collage de grande qualité (Duffy *et al.*, 1998).

Lorsque l'on parcourt la bibliographie faisant référence à l'utilisation du PDMS dans des systèmes microfluidiques, il est souvent question de prototypage rapide (*rapid prototyping*) (Duffy *et al.*, 1998). Ce terme se justifie par la possibilité de fabriquer, rapidement et sans moyens techniques lourds, des dispositifs présentant des dimensions centimétriques, micrométriques voire nanométriques. Cette possibilité rend cette méthode incontournable si on la compare aux techniques "dures" décrites précédemment. En termes de coût, les techniques douces ne font intervenir que de simples appareillages comparativement aux techniques dures, et le PDMS est bien meilleur marché que le verre et le silicium. Tous ces avantages font du PDMS le matériau de prédilection pour les laboratoires ne disposant pas d'outils technologiques avancés. La technologie PDMS présente cependant un certain nombre d'inconvénients liés à la porosité du matériau et à sa faible résistance chimique vis-à-vis des solvants organiques en particulier. Le PDMS reste donc majoritairement réservé à du prototypage rapide.

→ Le PMMA

Malgré le nombre important d'avantages présentés par l'utilisation du PDMS pour la réalisation de systèmes microfluidiques, un certain nombre de matériaux plastiques et de méthodes associées, ont été utilisés en réponse aux difficultés évoquées précédemment. C'est le cas du PMMA. Ce polymère est assez répandu en technologie MEMS. Différents procédés de fabrication peuvent être utilisés pour la réalisation de dispositifs microfluidiques : le plus connu est le procédé LIGA³ (Lithographie, Galvanoformung und Abformung). On trouve également la méthode d'emboutissage à chaud ("*hot embossing*") et de moulage par injection ("*injection molding*"). Intéressons nous au procédé LIGA. Le PMMA peut être déposé de diverses manières sur le substrat : dépôt à la tournette (spin-coating), bonding de couches préformées, réaction de polymérisation par plasma. Le dépôt multicouche de PMMA par spin-coating entraîne généralement des contraintes importantes aux interfaces PMMA/substrat et PMMA/PMMA. Cet inconvénient peut être évité en utilisant des couches préformées directement "bondées" sur le substrat (Guckel *et al.*, 1995). Le polymère peut également être polymérisé directement sur le substrat à l'aide d'un plasma de monomère MAM (Méthacrylate de Méthyle) (Guckel *et al.*, 1988). La couche de PMMA, une fois déposée, est structurée à l'aide de rayons X, dans une gamme de longueur d'onde s'échelonnant de 0,2nm à 2 nm. Pour pouvoir générer une telle gamme de rayon X, l'utilisation d'un synchrotron est nécessaire : bien que la résolution soit excellente, cette technique est extrêmement coûteuse et lourde. A cela s'ajoute l'utilisation de masques spécifiques,

³ Procédé développé au sein du Forschungszentrum Karlsruhe (FzK), centre de recherche allemand.

en béryllium et titane, eux aussi très onéreux. Le descriptif complet d'un procédé LIGA utilisant le PMMA est représenté sur la figure 1.13.

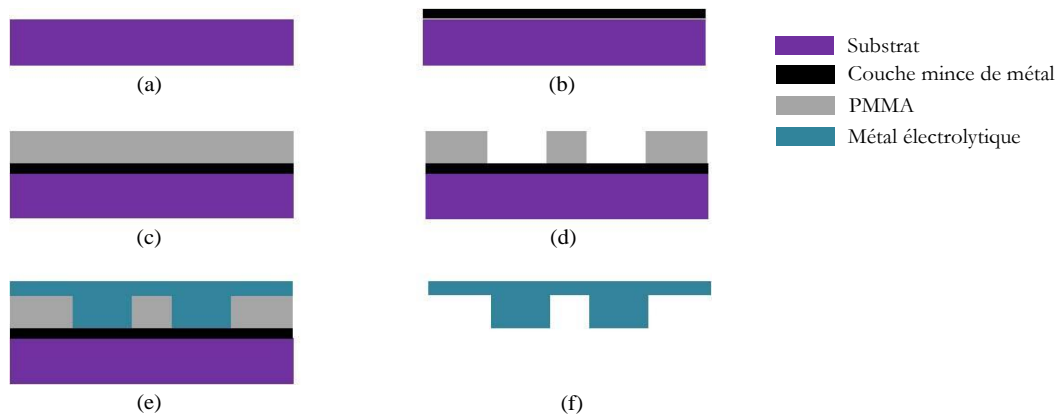


Figure 1.13 Description du procédé LIGA pour la réalisation de microstructures en PMMA

Le procédé LIGA commence (a) par le choix du substrat (silicium, verre, ...), suivi (b) du dépôt d'une couche mince de métal, servant d'électrode durant le dépôt électrolytique. Le PMMA est ensuite déposé (c) à la surface de la couche métallique puis structuré à l'aide de rayons X (d) de manière à former le moule qui recevra le dépôt électrolytique du métal souhaité (en général du Nickel ou des alliages de Nickel) (e). Le polymère est finalement dissout (f) et le moule métallique libéré par gravure chimique de la couche métallique. Cette dernière pièce métallique peut alors servir de moule pour le moulage de structures elles-mêmes en PMMA ou bien être utilisée directement selon l'application visée. La figure 1.14 reporte les résultats des travaux réalisés par H. Mekar (Mekar *et al.*, 2007) dans lesquels la réalisation d'une bobine en 3D est obtenue grâce à ce procédé.

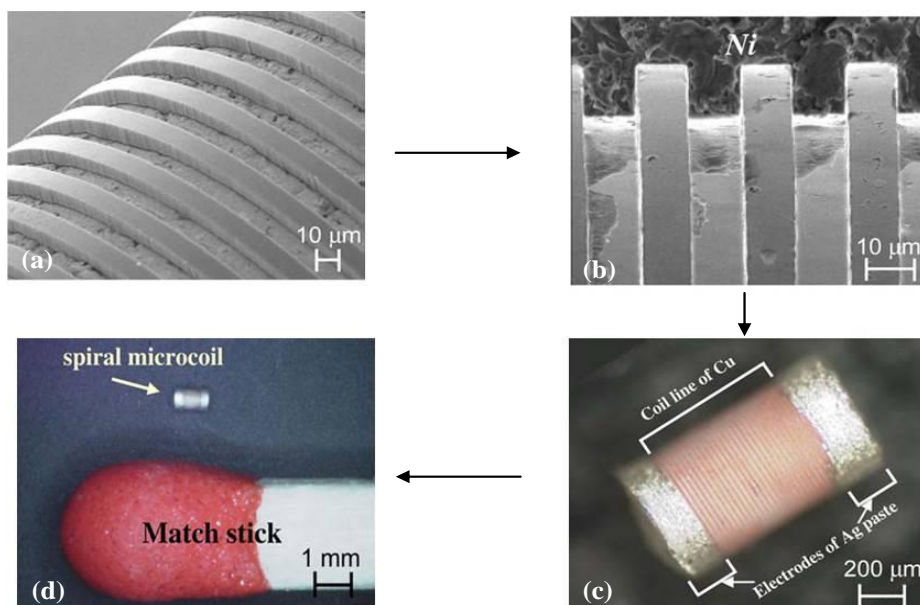


Figure 1.14 Utilisation du procédé LIGA pour la réalisation d'une bobine 3D : (a) micro-structuration du PMMA ; (b) électrodéposition du Ni ; (c) vue d'ensemble de la bobine ; (d) dimension du composant comparé à la tête d'une allumette.

Malgré les nombreuses possibilités de structuration en microélectronique et en microfluidique que permet l'utilisation du procédé LIGA, un élément clé reste cependant défavorable quant à la diffusion de cette technique en milieu industriel et en recherche : l'utilisation d'un synchrotron, bien trop coûteuse.

Le PMMA peut également être structuré à l'aide de deux autres techniques de micro-structuration : l'emboutissage à chaud et le moulage par injection. L'emboutissage à chaud est une technique de réplcation dans laquelle un film thermoplastique (ici le PMMA) est chauffé par l'outil au-dessus de sa T_g^4 et pressé sous vide. C'est dans le contrôle de la durée des cycles chauffage + vide et refroidissement + vide que réside la réussite de cette méthode comme illustré sur la figure 1.15. L'inconvénient de cette technique est la durée des cycles nécessaires pour la microfabrication du système.

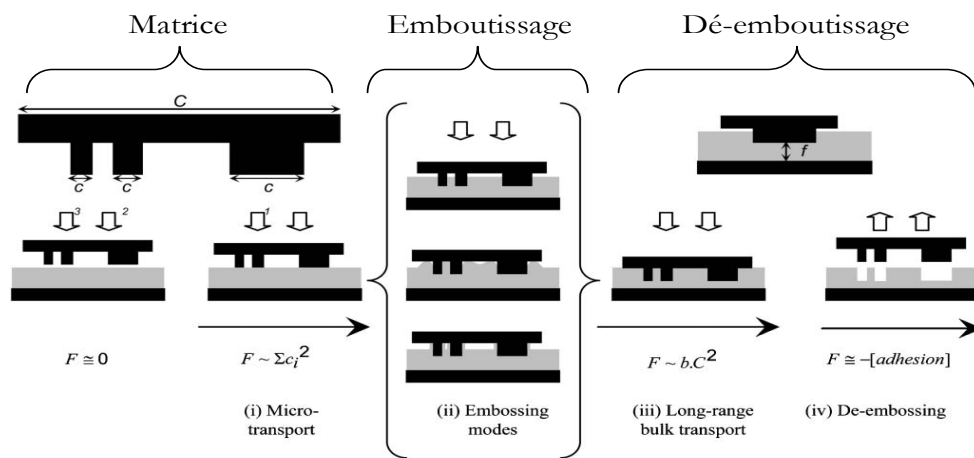


Figure 1.15 Principales étapes de la micro-structuration d'un réseau microfluidique par une méthode d'emboutissage à chaud (Cameron *et al.*, 2006).

L'autre méthode plus largement utilisée au plan industriel est la technique dite de moulage par injection (*injection molding*) présentée sur la figure 1.16. Dans un premier temps, l'enceinte renfermant la matrice est fermée, chauffée au-dessus de la T_g du polymère et mise sous vide. L'injection du polymère, préalablement chauffé, peut alors débiter, puis l'ensemble est refroidi et enfin la pièce est démoulée.

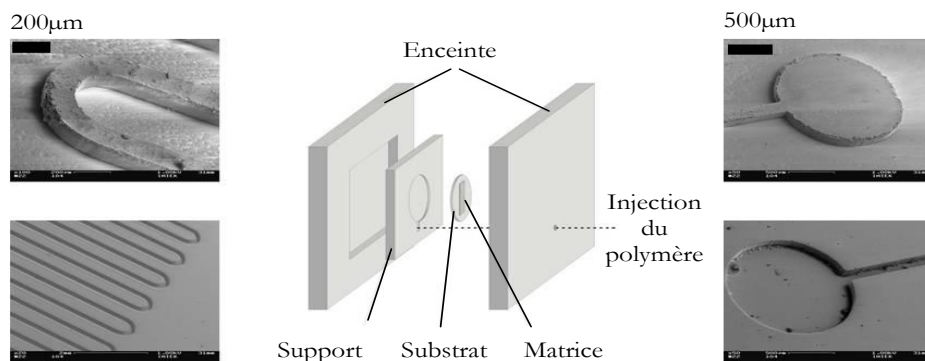


Figure 1.16 Description générale de la méthode de moulage par injection (au centre de la figure). De part et d'autre de la figure, quelques exemples de réalisations microfluidiques.

⁴ **Température de transition vitreuse** : température à laquelle le polymère thermoplastique devient souple et capable de se déformer sans rupture.

Comme nous avons pu le voir au travers de cette courte revue bibliographique, chacune des méthodes décrites plus haut (lithographie douce et prototypage rapide du PDMS, procédé LIGA, emboutissage à chaud et moulage par injection du PMMA) présentent de sérieux avantages tels que la qualité des structures réalisées, la reproductibilité et la rapidité d'usinage et de prototypage. La technologie liée au PDMS est actuellement la plus répandue dans le domaine de la microfluidique. Cependant, un certain nombre d'inconvénients liés à ses propriétés chimiques ainsi qu'au caractère bidimensionnel des structures obtenues ont encouragé le développement de technologies autour d'autres matériaux tel que la SU-8.

1.1.3. UTILISATION D'UN POLYMER PARTICULIER : LA SU-8

L'apparition et l'utilisation de plus en plus répandue des résines photosensibles épaisses (souvent détournées de leur usage initial) ont permis de développer un grand nombre de techniques nouvelles et permettent d'apporter une alternative au procédé LIGA (Lu *et al.*, 2007). Les résines photosensibles épaisses les plus largement utilisées (SU-8, AZ 4562, AZ 9260, Ma-P 100, ...) permettent en effet de s'affranchir de la lithographie X bien trop coûteuse en se substituant au PMMA généralement utilisé.

La SU-8 est une résine photosensible négative composée d'une résine époxy (EPON SU-8) de Shell Chemical® et d'un photoinitiateur de type Triarylium-sulfonium (sel). Développé et breveté en 1989 par IBM-Watson Research Center, ce matériau a ensuite été adapté au milieu des années 90 par une collaboration entre l'EPFL-Institute of Microsystems et IBM-Zurich pour des applications dédiées à la structuration de MEMS (Lorenz *et al.*, 1996; Lorenz *et al.*, 1998). H. Lorenz et son équipe (Lorenz *et al.*, 1997; Lorenz *et al.*, 1998), ont permis d'élaborer de nombreuses structures en SU-8 à haut facteur de forme : de plusieurs millimètres de haut pour quelques centaines de micromètres de large, comme illustré sur la figure 1.17.

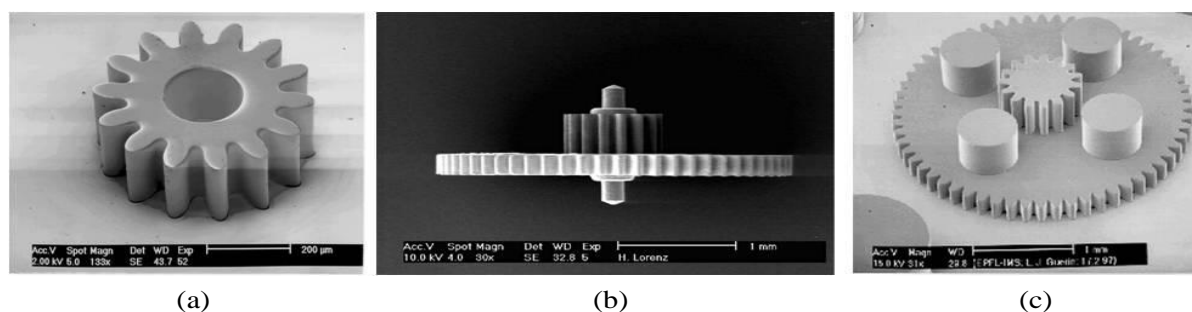


Figure 1.17 Photos MEB de microstructures réalisées en SU-8: (a) roue crantée de 200μm d'épaisseur pour un diamètre extérieur de 530μm, (b) superposition d'engrenages d'une épaisseur totale de 680μm et (c) superposition de roues crantées (grande roue : diamètre extérieur '3mm' et épaisseur '220μm' (socle) et petite roue : épaisseur '460μm' et épaisseur '860μm').

Ces rapports de formes ne pouvaient être obtenus que par lithographie X dans le cas du PMMA, nous sommes désormais capables de structurer des résines photosensibles épaisses dans le proche UV (ex. 365 à 405 nm pour la SU-8). Cette amélioration entraîne ainsi une diminution significative des coûts ; le synchrotron étant remplacé par un aligneur traditionnel. Un léger bémol pouvait être émis quant à l'utilisation de la SU-8 dans des procédés d'UV-LIGA, à savoir la difficulté pour l'éliminer après réticulation (polymère *thermodurcissable*). De nombreux travaux s'intéressant à ce dernier point ont été effectués, et il est désormais possible de palier cet inconvénient (Ho and Hsu, 2004). Les demandes en termes de résistance chimique, de

biocompatibilité et de transparence sont des éléments clés dans les domaines de la biologie et de la chimie. Trouver un matériau qui puisse réunir l'ensemble de ces propriétés est donc un réel avantage : la SU-8 en fait partie (Kotzar *et al.*, 2002).

Facilement structurable et présentant d'excellents rapports de forme, les techniques mises en place pour la réalisation de réseaux microfluidiques en SU-8 sont nombreuses : utilisation de la SU-8 non-réticulée comme couche sacrificielle (Guérin *et al.*, 1997; Chung and Allen, 2005), double insolation de la couche de SU-8 (Fu *et al.*, 2006), ou bien report de films secs (non réticulés) de SU-8 par une méthode de laminage ou de bonding (Abgrall *et al.*, 2006; Tuomikoski and Franssila, 2005). Un exemple de procédé fondé sur une particularité de la SU-8, à savoir un pouvoir d'absorption différent selon la longueur d'onde utilisée, est présenté sur la figure 1.18 (Fu *et al.*, 2006). Une couche épaisse de 120 μ m de SU-8 est dans un premier temps déposée sur un substrat de silicium (a1). La résine est ensuite recuite à 95°C sur une plaque chauffante avant d'être insolée une première fois (a2) (dans le proche UV : 365nm) au travers d'un premier masque (réalisation des canaux) puis subit une seconde insolation (a3) (UV-lointain : 254nm) au travers d'un deuxième masque (capotage des canaux). Cette méthode de double insolation a permis de réaliser des canaux microfluidiques "fermés" avec la possibilité de contrôler l'épaisseur du capot en fonction de la dose d'UV-lointain comme on peut le voir sur la figure 1.18 (b).

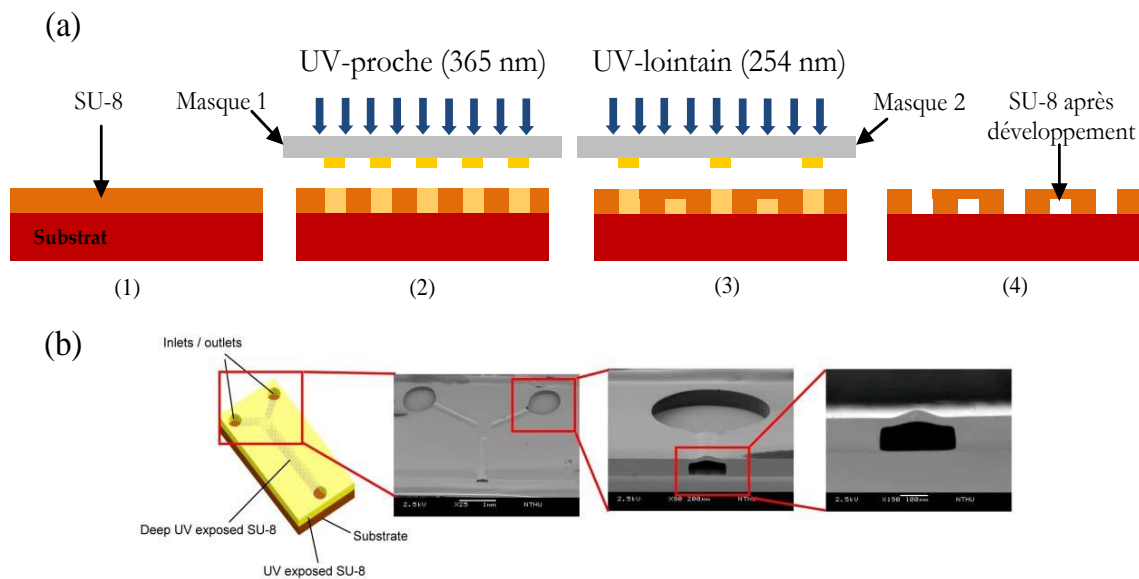


Figure 1.18 Réalisation de structures microfluidiques à l'aide d'une méthode à double insolation de la couche de SU-8 : (a) déroulement du protocole et (b) quelques exemples de réalisations.

Cette méthode présente un certain nombre d'avantages, tels que la possibilité de structurer une canalisation microfluidique dans une seule et même couche. Elle permet également de contrôler l'épaisseur du capot recouvrant la canalisation, et donne théoriquement la possibilité de réaliser un réseau de canalisations multi-niveaux. Toutefois, cette possibilité est limitée d'une part, par la mauvaise planéité des capots et d'autre part, par la difficulté à recouvrir les parties ouvertes (via, réservoirs, chambres de réactions). Les designs possibles sont donc limités, et la technologie est délicate à mettre en œuvre. De plus, la réalisation de dispositifs hautement intégrés dédiés à des applications biologiques, médicales et/ou chimiques nécessite la fabrication de réseaux microfluidiques souvent longs (plusieurs centimètres). C'est sur ce dernier point que cette technique comporte un réel désavantage dû à la difficulté à libérer la résine non réticulée lors de

la révélation. Réaliser des canalisations microfluidiques de plusieurs centimètres de long devient dès lors extrêmement difficile voire impossible, mettant ainsi en évidence les limites de cette approche.

Une autre stratégie consiste à reporter des films secs de SU-8 non réticulés par une méthode de bonding ou de laminage. Dans tous les cas, la canalisation microfluidique ouverte (sans capot) est dans un premier temps micro-structurée à l'aide d'une méthode de photolithographie classique. La SU-8 étant une résine photosensible, les possibilités en termes de design, de géométrie et de dimension des canalisations sont grandes. Un exemple utilisant la méthode de bonding (Tuomikoski and Franssila, 2005) est présenté sur la figure 1.19.

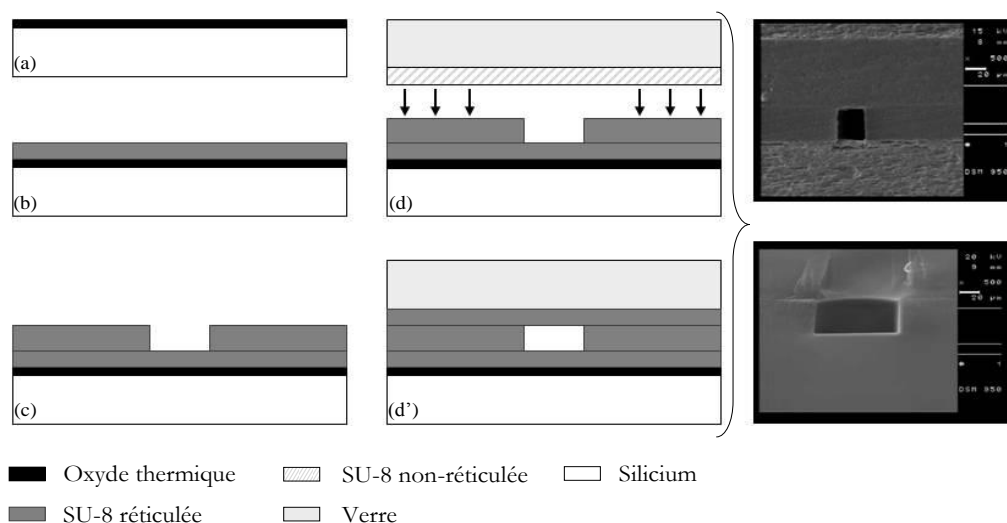


Figure 1.19 Réalisation de canalisations microfluidiques fermées à l'aide d'une méthode de bonding de film sec de SU-8.

Le procédé commence par la croissance d'un oxyde thermique (de type SiO_2) sur un substrat de silicium (a). Un premier dépôt de résine SU-8 (de viscosité différente selon l'épaisseur désirée : SU-8 10, SU-8 50 et SU-8 100) est ensuite effectué pour réaliser le sol de la canalisation, figure 1.19(b). Vient ensuite la réalisation des murs de la canalisation à l'aide d'un second dépôt de SU-8, figure 1.19(c). Sur un substrat de verre, une couche de SU-8 est déposée puis subit un premier recuit (on durcit la couche : réalisation du film sec de SU-8). La structure ouverte (canalisation) est ensuite mise en contact avec le film sec de SU-8 et le bonding des deux substrats est alors opéré à pression et température contrôlées, figure 1.19(d et e). Finalement, l'oxyde thermique et le substrat de verre sont gravés de manière à libérer la canalisation. L'efficacité de ce report reste cependant relativement faible en termes de reproductibilité et d'homogénéité du contact (Li *et al.*, 2003).

Un moyen pour améliorer l'homogénéité consiste à transférer un film semi-réticulé de SU-8 (film sec) via un film souple, et non pas un substrat rigide, pour obtenir un contact uniforme (Song *et al.*, 2004; Abgrall *et al.*, 2006). Un exemple utilisant la méthode de laminage de films secs photosensibles de SU-8 est présenté sur la figure 1.20.

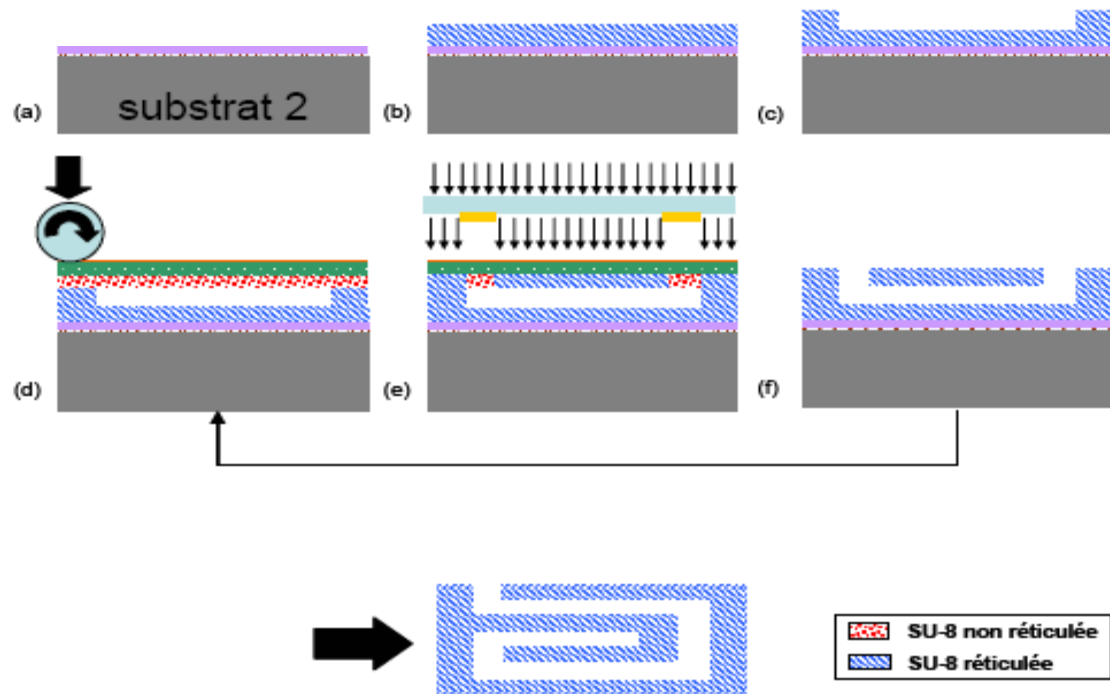


Figure 1.20 Procédé de report de SU-8 par laminage : (a) laminage d'une couche de PET ; (b, c) enduction et photolithographie des premiers niveaux de SU-8 ; (d) laminage du film flexible de SU-8 encore photosensible ; (e) alignement, insolation et recuit ; (f) pelage du PET porteur et développement ; (g) pelage du réseau microfluidique.

Le procédé complet, avec la description de chaque étape nécessaire à la réalisation d'un réseau microfluidique à 2 ou 3 dimensions, sera présenté plus loin dans le manuscrit puisqu'il s'agit de la méthode que nous allons employer pour la fabrication de nos structures. Les avantages présentés par cette méthode sont nombreux. Comme nous avons pu le dire plus haut, l'utilisation d'un substrat souple, ici du PET (*polyéthylène téréphtalate*), permet d'accroître l'homogénéité du report et ainsi éviter les problèmes d'adhésion entre les différentes couches de SU-8. Il évite également la très lourde étape de gravure finale et permet ainsi, de façon très aisée, la libération finale du dispositif. Il ouvre aussi la voie à la superposition de multiples niveaux de canalisations de façon simple, performante et fiable. Comme il l'a été démontré par S. Charlot (Charlot *et al.*, 2008), cette technique est également compatible avec une approche d'intégration hétérogène, c'est-à-dire permettant d'intégrer des puces en silicium dans un réseau microfluidique. La réalisation de canalisations microfluidiques tout polymère, ici en SU-8, est ainsi démontrée. Cette approche permet d'allier à la fois les propriétés intrinsèques de la SU-8 (facilement structurable, résistance chimique, bonne tenue mécanique, biocompatibilité) et les outils de la micro-technologie.

1.2. LES BILLES MAGNETIQUES : PROPRIETES ET UTILISATIONS

L'utilisation des particules magnétiques dans des applications de biotechnologie, de chimie et/ou de médecine, connaît un essor grandissant au vu du nombre de publications présentées à ce jour (Liu *et al.*, 2008; Pamme, 2006; Gijs, 2004). Toutefois, il est important de noter que l'utilisation et la manipulation de ces objets ne sont rendues possibles que par l'utilisation de matériels dédiés. Nous décrirons dans la suite de ce chapitre les différents modes de manipulations de ces particules magnétiques : d'une part à l'échelle macroscopique et d'autre part dans des réseaux microfluidiques. C'est bien sur ce dernier point que nous développerons la discussion.

Les applications actuelles qui visent à miniaturiser et à augmenter le nombre d'analyses biologiques/chimiques/médicales en parallèle, au sein d'un même dispositif, font de ces billes magnétiques un outil de choix dans ces domaines. Les nombreux avantages présentés par ce type de microparticules seront détaillés dans la suite du document.

1.2.1. PROPRIETES

L'utilisation intensive des micro- et nanobilles magnétiques entraîne aujourd'hui, sur le marché, la commercialisation d'un grand choix de produits dédiés à des applications spécifiques. Dès lors, il devient bien difficile de faire un choix entre les fabricants (Ademtech, Dynal, Polysciences, Chemicell...) et leurs produits. Généralement, la spécificité d'une microbille magnétique réside dans son diamètre (50 nm à 5 μ m), ses propriétés de surface (différentes terminaisons chimiques sont possibles : amine, acide carboxylique, streptavidine...), le matériau utilisé (polystyrène, silice ...) (Horak *et al.*, 2007) et bien sûr ses propriétés magnétiques. Faire le choix d'une suspension de microbilles magnétiques revient alors à se poser les questions suivantes : quels types d'applications sont visés et quelles sont les propriétés intrinsèques des microparticules qui nous intéressent (Le Droffoff *et al.*, 2008; Horak *et al.*, 2007) ? Pour pouvoir répondre à ces questions, il est indispensable d'en connaître les propriétés.

1.2.1.1. STRUCTURE D'UNE MICROBILLE MAGNETIQUE

Les billes magnétiques utilisées au cours de nos travaux sont des suspensions colloïdales de nanocristaux magnétiques (le ferrofluide) dans un solvant aqueux bio-compatible recouvert d'une couche de polymère favorisant le greffage de diverses molécules, représentées en figure 1.21. Ces nanocristaux sont pour la plupart composés soit d'oxyde de fer (grains de magnétite : Fe_3O_4 ou maghémite : $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$), soit de divers éléments de transitions (Ni, Fe, Co, Mg ou Zn) ou bien d'alliages de terres rares. Ces divers alliages servent de base aux matériaux pour aimants permanents et magnétostrictifs les plus performants.

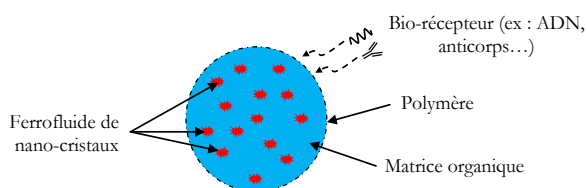


Figure 1.21 Particule magnétique constituée de nanocristaux, d'une matrice organique et d'une enveloppe en polymère.

1.2.1.2. PROPRIETES MAGNETIQUES D'UNE MICROBILLE

Sous l'effet d'un champ magnétique externe, les structures magnétiques microscopiques des matériaux donnent lieu à des phénomènes magnétiques qui diffèrent selon que leurs propriétés soient : paramagnétique, ferromagnétique, antiferromagnétique, diamagnétique ou ferrimagnétique. Chaque comportement est régi par la susceptibilité magnétique χ_m ⁵ du matériau et le moment magnétique m ⁶ qui en résulte. En guise de préambule, il semble intéressant d'établir une description simplifiée des origines du magnétisme et des différents phénomènes qui en résultent.

Considérons, à l'intérieur d'un atome, un électron libre qui tourne autour du noyau atomique, figure 1.22:

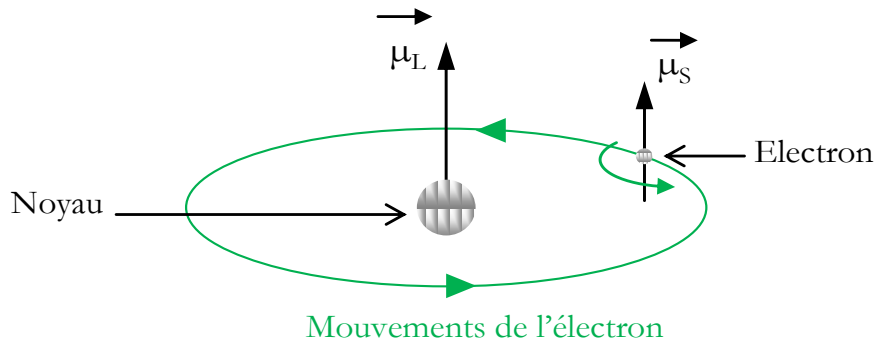


Figure 1.22 Mouvement de l'électron autour du noyau atomique

Il est possible de définir deux notions fondamentales élémentaires que sont : le moment orbital et le moment de spin, tout deux créés par l'électron. En effet, l'orbite circulaire que décrit l'électron autour de son noyau engendre l'apparition d'un courant. Ce courant crée alors un moment magnétique, moment orbital noté μ_L , défini par :

$$\vec{\mu}_L = \pi r^2 * i * \vec{n}, \quad (1.4)$$

où r représente le rayon de l'orbite, n la normale à l'orbite et i le courant généré par le mouvement orbital de l'électron. Ce moment magnétique peut être quantifié et correspond à un multiple du magnéton de Bohr noté μ_B . De plus, le mouvement de l'électron sur lui-même présente également un moment magnétique dit moment de spin $\vec{\mu}_S$ (il correspond au magnéton de Bohr). Finalement, le moment magnétique total $\vec{\mu}$ de l'atome est la somme des moments orbitaux et des moments de spin de ses électrons périphériques. La norme du moment magnétique total peut s'écrire :

$$\mu = -g_L \cdot \mu_B \cdot J \quad (1.5)$$

avec : g_L le facteur de Landé et J la somme des moments orbitaux et des moments de spin.

⁵ χ_m : la susceptibilité magnétique est la faculté d'un matériau à s'aimanter sous l'action d'un champ magnétique.

⁶ m : le moment magnétique est une grandeur vectorielle qui permet de mesurer l'intensité d'une source magnétique

Comme nous avons pu le voir précédemment, la réponse d'un objet à une excitation magnétique externe donne lieu à l'apparition de phénomènes physiques différents selon le matériau. Le tableau 1.2 ci-dessous résume l'ensemble des propriétés intrinsèques des divers groupes de matériaux magnétiques :

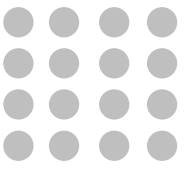
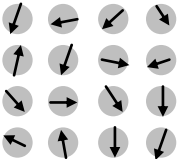
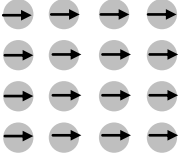
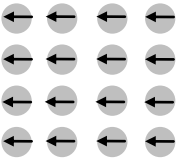
Les groupes magnétiques	Susceptibilité magnétique relative	Comportement Atomique / magnétique	
Diamagnétique	Petite ($\chi_r \ll 1$) Négative (répulsion)	Sous l'action d'un champ magnétique : les moments magnétiques sont nuls et la réponse très faible.	
Paramagnétique	Petite ($\chi_r \ll 1$) Positive (attraction)	Sans champ magnétique : orientation aléatoire des moments magnétiques (pas d'interaction entres voisins atomiques). Sous l'action d'un champ magnétique : orientation parallèle des moments magnétiques.	 
Ferromagnétique	Grande ($\chi_r \gg 1$) Positive (attraction) Fonction du champ appliqué.	Sous l'action d'un champ magnétique : orientation parallèle et dans le même sens des moments magnétiques au champ extérieur	

Tableau 1.2 Comparaison entre les trois grands groupes de matériaux magnétiques.

Ce tableau met en évidence la relation entre la susceptibilité magnétique du matériau et sa classification. La relation entre l'aimantation et le champ magnétique d'excitation est donnée sur la figure 1.23 et illustre les différents comportements.

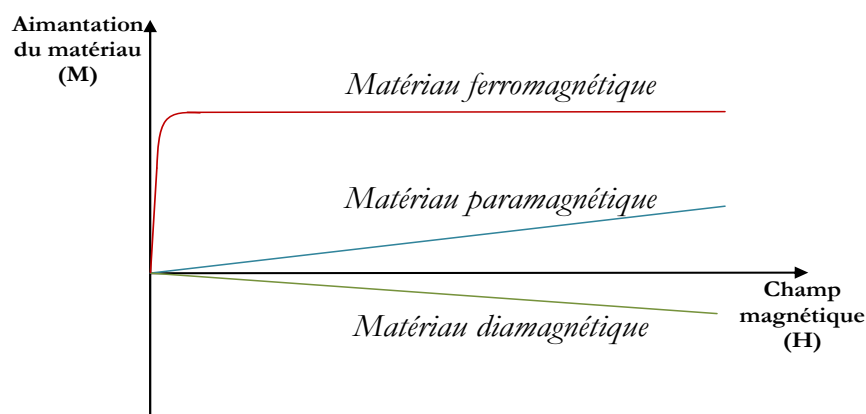


Figure 1.23 Comportement magnétique des corps magnétiques.

→ Le diamagnétisme :

Il s'agit de matériaux dont les moments magnétiques résultant sont nul. Lorsqu'ils sont soumis à un champ magnétique extérieur, ils réagissent faiblement en créant un champ magnétique opposé. Cette aimantation cesse lorsque l'on coupe l'excitation. Dans cette catégorie, la valeur de la susceptibilité magnétique est négative et très faible en module ($< 10^{-3}$) par rapport aux matériaux dit ferromagnétiques, tableau 1.3. Cela explique que le champ magnétique produit par les matériaux diamagnétiques, en présence d'un champ magnétique extérieur, soit faible. Ce groupement de matériaux inclut divers minéraux tels que le quartz, le carbonate et le calcium. Il est également important de noter que la plupart des entités présentes dans la nature, telles que l'eau et la quasi-totalité de la matière biologique et organique, sont diamagnétiques.

Matériaux diamagnétiques	Susceptibilité magnétique volumique (χ_m)
Alcool	$-7 \cdot 10^{-6}$
Eau	$-9.048 \cdot 10^{-6}$
Cuivre	$-9.4 \cdot 10^{-6}$
Graphite	$-12 \cdot 10^{-5}$

Tableau 1.3 Susceptibilité magnétique volumique de quelques matériaux diamagnétiques.

→ Le paramagnétisme :

Il s'agit là de matériaux dont les moments magnétiques résultant, à l'état d'équilibre (sans influence extérieure), sont nul. Ceci est dû à l'agitation thermique du matériau, provoquant une orientation isotrope des moments magnétiques avec une égale probabilité. Cependant, lorsqu'ils sont soumis à un champ magnétique extérieur, leurs moments magnétiques s'orientent dans la direction du champ. Cette faible aimantation cesse lorsqu'on l'on supprime le champ extérieur. Cette catégorie de matériaux englobe la plupart des sels et un grand nombre de minéraux contenant du fer en faible quantité. Les matériaux paramagnétiques ont une susceptibilité magnétique très petite mais toujours positive d'une valeur comprise entre 10^{-6} et 10^{-4} , tableau 1.4.

Matériaux paramagnétiques	Susceptibilité magnétique volumique (χ_m)
Sodium	$8.6 \cdot 10^{-6}$
Aluminium	$7.7 \cdot 10^{-6}$
Manganèse	$1.2 \cdot 10^{-4}$
Tantale	$1.1 \cdot 10^{-6}$
Tungstène	$3.5 \cdot 10^{-6}$

Tableau 1.4 Susceptibilité magnétique volumique de quelques matériaux paramagnétiques.

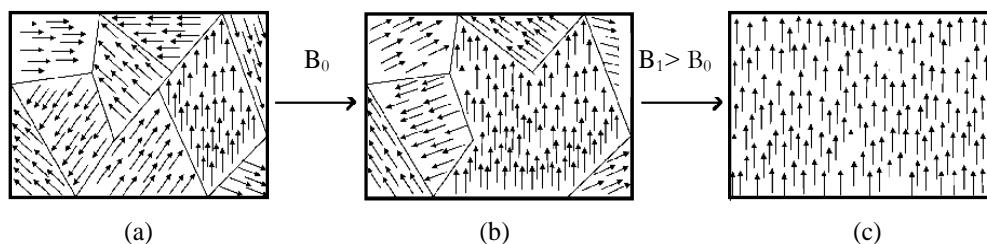
→ Le ferromagnétisme :

Figure 1.24 Orientation des domaines de Weiss dans un matériau ferromagnétique : (a) sans champ d'excitation extérieur ; (b) en présence d'un champ extérieur ; (c) saturation du matériau en présence d'un champ magnétique extérieur conséquent.

Dans un matériau dit ferromagnétique, les atomes orientent spontanément leurs moments magnétiques dans une direction commune à l'intérieur de domaines appelés domaine de Weiss, séparés entre eux par des parois dite parois de Bloch. Dans ces domaines, l'aimantation résultante est très grande. D'un domaine à l'autre, la direction de l'aimantation varie. Sous l'action d'un champ magnétique assez fort, le matériau s'aimante et peut atteindre la saturation. Dans ce cas, on dit que l'échantillon est saturé et il ne comporte plus qu'un seul domaine, figure 1.24. Cette catégorie de matériaux magnétiques se caractérise par une très grande susceptibilité magnétique et comprend les matériaux tels que le fer pur, le nickel et le cobalt, tableau 1.5.

Matériaux ferromagnétiques	Susceptibilité magnétique volumique (χ_m)
Fer	1000
Nickel	600
Cobalt	250

Tableau 1.5 Susceptibilité magnétique volumique de quelques matériaux ferromagnétiques.

1.2.2. REPONSE D'UNE MICROBILLE MAGNETIQUE A L'EXCITATION D'UN CHAMP MAGNETIQUE

Comme nous avons pu le voir dans la section 1.2.1.1, les microbilles magnétiques sont constituées de nanocristaux magnétiques ayant des tailles de quelques nanomètres. La dimension de ses grains est si petite qu'ils ne représentent qu'un *mono-domaine magnétique*. Sans champ magnétique extérieur, les moments magnétiques de ces mono-domaines sont dirigés de façon aléatoire et leur résultante, à l'échelle de la particule, est nulle. Dans le cas contraire, sous l'effet d'une excitation magnétique, on "observe" une réorientation des moments magnétiques parallèle au champ appliqué, la résultante n'étant plus nulle. Cependant, cette orientation reste contrebalancée par l'agitation thermique qui disperse de façon isotrope l'orientation des moments. Le moment résultant est alors fonction du rapport du champ magnétique H et de la température T (cf. loi de Curie et Langevin). Finalement, lorsque l'on supprime le champ magnétique extérieur, la suspension de nanocristaux magnétiques (ferrofluide) perd instantanément son aimantation. Nous sommes donc en présence de microbilles paramagnétiques. La possibilité d'obtenir une très forte concentration en nanocristaux permet toutefois d'obtenir une susceptibilité magnétique proche de 1, on parle alors de matériaux "superparamagnétiques". Cette propriété est particulièrement intéressante dans notre cas d'application puisqu'elle permet d'allier les avantages du paramagnétisme (pas de champ rémanent donc réversibilité du piégeage) à une bonne sensibilité au champ magnétique.

Sous l'action d'un champ magnétique externe, le moment magnétique d'un matériau paramagnétique s'oriente parallèlement dans la direction du champ magnétique. L'évolution de l'aimantation volumique \vec{M} en fonction du champ d'excitation magnétique \vec{H} et de la susceptibilité magnétique relative du ferrofluide χ_r est représentée sur la figure 1.25 et donnée par la relation :

$$\vec{M} = \chi_r \cdot \vec{H} \quad (1.6)$$

De plus, dans le vide et l'air, les vecteurs du champ d'induction \vec{B} et du champ d'excitation \vec{H} , sont colinéaires :

$$\vec{B} = \mu_0 \cdot \vec{H} \quad (1.7)$$

dès lors l'expression de \vec{B} s'écrit:

$$\vec{B} = \mu_0 \cdot (\vec{H} + \vec{M}) \quad (1.8)$$

avec : μ_0 la permittivité magnétique du vide ($\mu_0 = 4\pi \cdot 10^{-7} \text{ H.m}^{-1}$). En combinant (1.6) et (1.7) à (1.8) on obtient donc :

$$\vec{B} = \mu_0 \cdot (1 + \chi_r) \cdot \vec{H} = \mu_0 \mu_r \vec{H} \quad (1.9)$$

avec : μ_r la perméabilité relative du matériau (sans dimension).

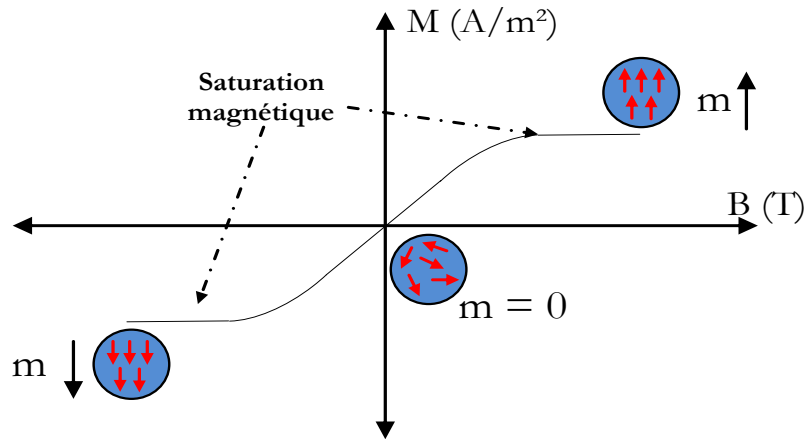


Figure 1.25 Evolution de l'aimantation volumique M de la suspension de nano-cristaux en fonction de l'induction magnétique B . Représentation de l'orientation des moments magnétiques.

1.2.3. LES DIFFERENTS DOMAINES D'APPLICATIONS : EN BIOLOGIE ET EN MEDECINE

Les billes magnétiques sont largement utilisées en biologie et en médecine, comme le montrent les nombreux travaux de M. Gijs (Gijs, 2004), H. Kawaguchi (Kawaguchi, 2000), N. Pamme (Pamme, 2006). Ces microparticules présentent de nombreux avantages tels que leurs petites tailles, une densité de surface fonctionnalisable importante, une grande mobilité, etc. L'ensemble de ces propriétés font des microbilles magnétiques un consommable de prédilection dans le domaine des analyses biologiques et médicales (Lee *et al.*, 2004; Tartaj *et al.*, 2003).

1.2.3.1. LA BIOLOGIE ET LES PARTICULES MAGNETIQUES

L'utilisation des microbilles magnétiques permet de transporter des objets biologiques (protéines, bactéries, virus...) au sein d'un échantillon (Irwin *et al.*, 2003; Yokokawa *et al.*, 2006) :

extraction de brin d'ADN (Pichl *et al.*, 2005; Vuosku *et al.*, 2004), séparation de cellules (Inglis *et al.*, 2006; Molday *et al.*, 1977; Porter and Pickup, 1998) ou détection d'anticorps (Guesdon and Avrameas, 1981). Ces objets peuvent également être purifiés (Bojko *et al.*, 1995), triés ou bien aiguillés (Kuhara *et al.*, 2004; McCloskey *et al.*, 2003) sous l'effet d'un champ magnétique.

Le principe général du "tri sélectif" à l'aide de microbilles magnétiques fonctionnalisées est le suivant : (i) greffage d'un récepteur spécifique (un anticorps par exemple) à la surface de la microbille ; (ii) incubation de la solution contenant les microbilles fonctionnalisées et l'antigène cible à analyser ; (iii) séparation, à l'aide d'un séparateur magnétique, du couple billes magnétiques fonctionnalisées + antigène cible, du reste de la solution. Globalement, il existe deux méthodes pour manipuler ces microbilles magnétiques : l'utilisation d'un aimant permanent extérieur au dispositif (largement répandue dans les laboratoires biologiques), ou bien l'utilisation d'électro-aimants intégrés au microsystème (cas de la microfluidique). Les deux principes seront abordés en détail dans ce qui suit.

Les travaux proposés par B.A.Tucker (Tucker *et al.*, 2005) sont un exemple de séparation à des fins de culture spécifique de neurones sensitifs. Le protocole général est présenté sur la figure 1.26.

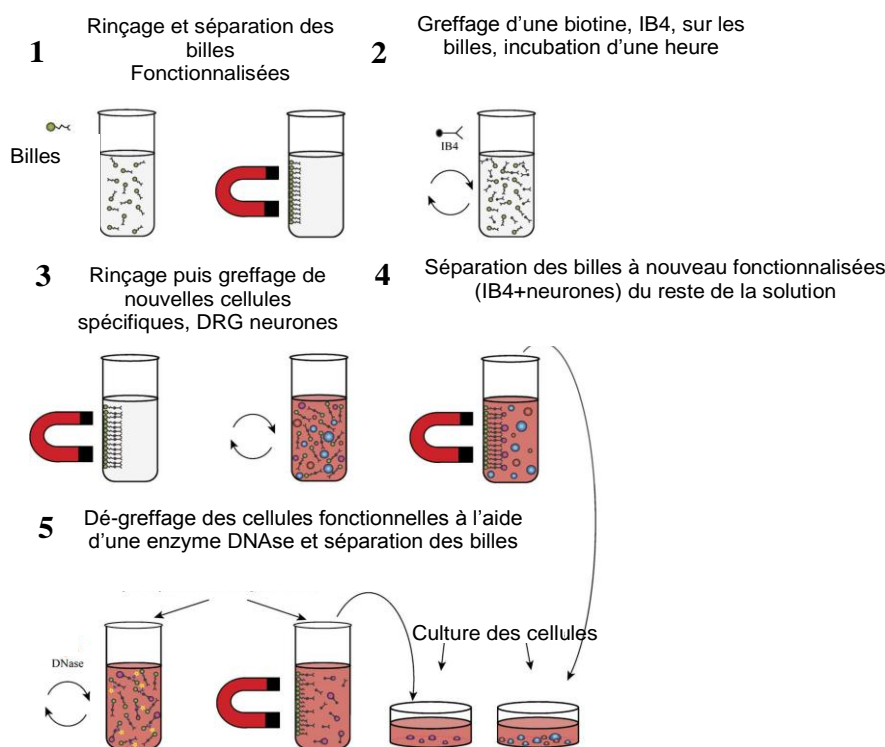


Figure 1.26 Mode opératoire du tri cellulaire grâce à l'utilisation de billes magnétiques (Tucker *et al.*, 2005).

Le protocole expérimental est composé de divers cycles de rincage, d'incubation et de séparation comme on peut le voir sur la figure 1.26. Des billes magnétiques de 4,5µm de diamètre, dont la surface est greffée avec de la streptavidine, sont dans un premier temps rincées dans une solution tampon de phosphate de sodium (PBS) avant d'être séparées magnétiquement du reste de la solution, figure 1.26(1). Pour pouvoir les séparer de manière efficace, il est nécessaire de positionner le séparateur pendant au moins 1 min à proximité de l'échantillon. Le greffage d'une biotine spécifique, de type IB4, à la surface des billes précédemment préparées est alors réalisé. La

durée d'incubation du mélange billes magnétiques + biotine IB4 est fixée à une heure, figure 1.26(2). La solution de billes magnétiques ainsi fonctionnalisées est ensuite rincée dans une solution de PBS puis incubée à 4°C pendant 30min dans une solution contenant les cellules spécifiques à greffer, de type neurones DRG (Dorsal Root Ganglion), figure 1.26(3). La quatrième étape du protocole expérimental consiste à séparer les billes fonctionnalisées (IB4+neurones DRG) du reste de la solution, figure 1.26(4). A l'aide d'une enzyme DNase, la liaison streptavidine est rompue, libérant ainsi le couple IB4/neurones DRG. La culture et la croissance des cellules spécifiques ainsi obtenues peuvent alors débiter, figure 1.26(5). Les résultats de la séparation ci-dessus sont présentés sur la figure 1.27.

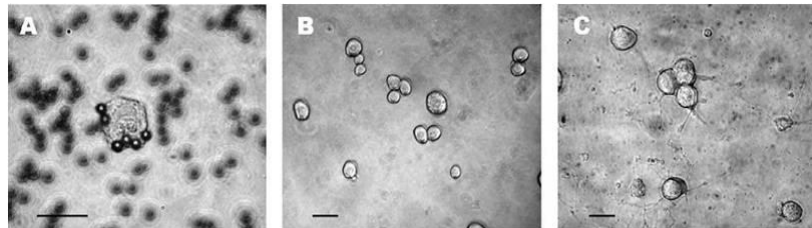


Figure 1.27 Imagerie optique du tri-cellulaire : (A) mélange de billes fonctionnalisées IB4+neurone et de cellule non greffée ; (B et C) séparation du couple bille/IB4+neurone, et croissance des cellules.

Comme on peut le voir sur la figure 1.27(A), les neurones sont "greffés" à la surface des microbilles magnétiques. L'utilisation d'une enzyme DNase, ou désoxyribonucléase, permet ensuite de séparer les microbilles des cellules puis de réaliser la culture de ces dernières comme le montre la figure 1.27(B, C).

1.2.3.2. MEDECINE ET BILLES MAGNETIQUES : QUE TROUVE T-ON ?

La médecine et la biologie sont deux domaines intimement liés. On peut cependant distinguer deux modèles quant à l'utilisation des microparticules magnétiques en biomédical : les processus *in vivo* et les processus *in vitro*. Etymologiquement parlant, du latin "*in vivo*", au sein du vivant et du latin "*in vitro*", dans le verre, ces deux expressions conditionnent le processus biologique d'une observation : (i) dans un organisme vivant (*in vivo*) ou (ii) dans des conditions artificielles, dans un tube, en laboratoire, en dehors de l'organisme d'origine (*in vitro*). L'aspect "*in vitro*" ayant été précédemment décrit, intéressons nous maintenant aux applications "*in vivo*" des microbilles magnétiques. A partir des travaux d'A.Ito (Ito *et al.*, 2005) et de P.Tartaj (Tartaj *et al.*, 2003), il est possible de distinguer deux grands domaines d'applications médicales : le diagnostic et la thérapie.

- **Le diagnostic : Imagerie par Résonance Magnétique et détection de cellule cancéreuses.**

L'Imagerie par Résonance Magnétique Nucléaire (IRMN) est une technique médicale datant des années 1980 connaissant un essor considérable depuis les progrès réalisés en informatique et en traitement du signal. Cet outil est donc devenu indispensable dans le domaine de l'imagerie médicale. D'une manière générale, le principe de fonctionnement de l'IRM est fondé sur l'exploitation des moments magnétiques de spin présents dans le noyau de certains atomes... L'intensité du signal reste cependant souvent insuffisante pour permettre d'observer une différence convenable entre les parties saines ou affectées de l'organisme. Il est alors nécessaire d'augmenter le contraste, soit en augmentant le temps de l'examen pour permettre une meilleure acquisition, soit en utilisant un agent de contraste spécifique ou non spécifique. En injectant dans

le patient des billes recouvertes d'anticorps spécifiques de la lésion cancéreuse, ces dernières vont venir se greffer spécifiquement aux tissus infectés, permettant ainsi une augmentation du contraste des clichés (moment magnétique des microbilles) et favorisant la localisation de la tumeur (Suzuki *et al.*, 1996), figure 1.28.

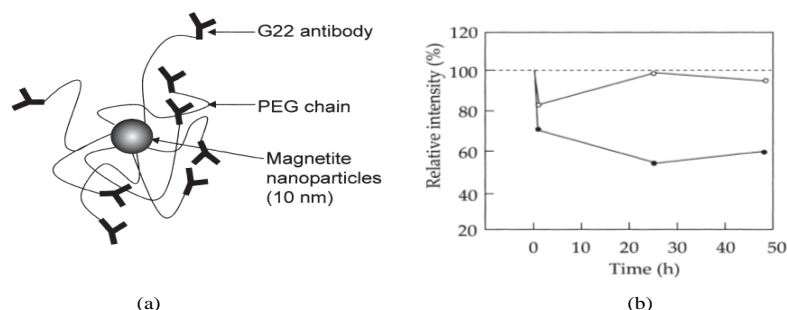


Figure 1.28 (a) Nanoparticule magnétique (3 à 10 nm) fonctionnalisée: greffage d'un anticorps spécifique à sa surface (G22). (b) Evolution de l'intensité du signal dans le cas d'une IRM avec billes fonctionnalisées (G22, cercle ouvert) et avec billes non fonctionnalisées (cercle plein) (Suzuki *et al.*, 1996).

- La thérapie : hyperthermie et distribution médicamenteuse.

→ *En hyperthermie* : on utilise depuis longtemps l'hyperthermie, ou exposition à des températures dépassant 41,5°C, pour détruire les cellules tumorales chez l'être humain (Wust *et al.*, 2002). Combinée à un ou plusieurs autres traitements cancéreux tels que la chimiothérapie, la chimiothérapie hyperthermique a démontré son efficacité dans le traitement de certains cancers (Gofrit *et al.*, 2004). Le protocole d'utilisation des billes magnétiques dans le cadre d'un traitement par hyperthermie consiste dans un premier temps à venir greffer les microbilles magnétiques sur les cellules infectées (au moyen de récepteurs spécifiques, comme nous avons pu le décrire plus haut) puis à les "exciter" sous l'action d'un champ magnétique alternatif haute fréquence (Hilger *et al.*, 2004; Brusentsov *et al.*, 2001). L'intérêt de cette méthode est la localisation du chauffage et donc la détérioration localisée des tissus. En ce qui concerne la taille des particules, un dimensionnement nanométrique est préféré aux billes plus grosses du fait d'une réponse plus rapide sous l'effet d'un champ magnétique relativement faible (Hiergeist *et al.*, 1999).

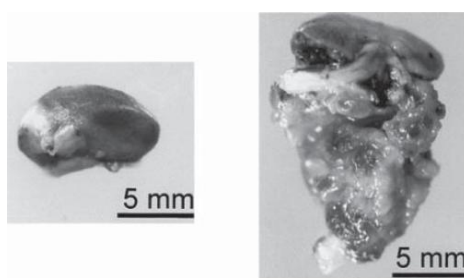


Figure 1.29 Photographies du rein d'un rat 14 jours après le traitement par hyperthermie. A gauche, le rein a été traité à l'aide de billes magnétiques fonctionnalisées et donc localisées sur les tissus malades. A droite, le traitement a été effectué avec des billes non-fonctionnalisées et donc non-localisées.

→ *Administration de médicaments* : l'utilisation des billes magnétiques pour une administration localisée de médicaments connaît un essor important depuis un certain nombre d'années (Yang *et al.*, 2009; Liu *et al.*, 2008). M.W. Freeman s'intéressait déjà dans les années 1960, au transport de particules métalliques au travers du système vasculaire en direction des cellules "malades"

(Freeman *et al.*, 1960). Le protocole expérimental mis en place dans le cadre d'une administration de médicaments localisée est fondée sur la maîtrise du couple suivant : (i) force exercée par le sang lors de la circulation dans le vaisseau sanguin et (ii) force magnétique générée par l'aimant, figure 1.30. On retrouve ici une problématique récurrente, à savoir la maîtrise des forces mises en jeux.

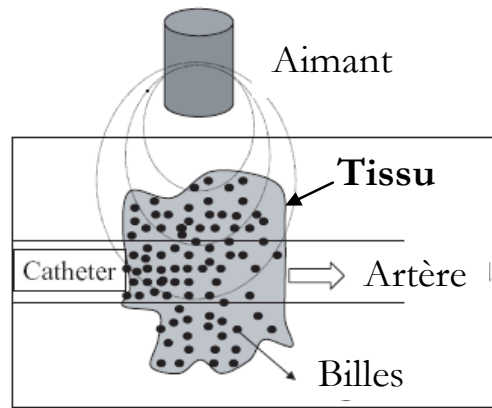


Figure 1.30 Représentation schématique du traitement par distribution médicamenteuse localisée à la surface des tissus infectés (Tartaj *et al.* 2003).

Le couplage des deux utilisations, diagnostic et thérapie, est une perspective ultime et particulièrement attractive pour la détection et le traitement des maladies du cancer, figure 1.31. Globalement, après injection, les microbilles magnétiques fonctionnalisées vont venir se greffer à la surface des tissus infectés (Drug Delivery System, DDS) et vont améliorer le contraste des clichés obtenus par IRM, figure 1.31(i). Le traitement des cellules malades pourra ensuite se faire localement par la méthode d'hyperthermie, figure 1.31(ii).

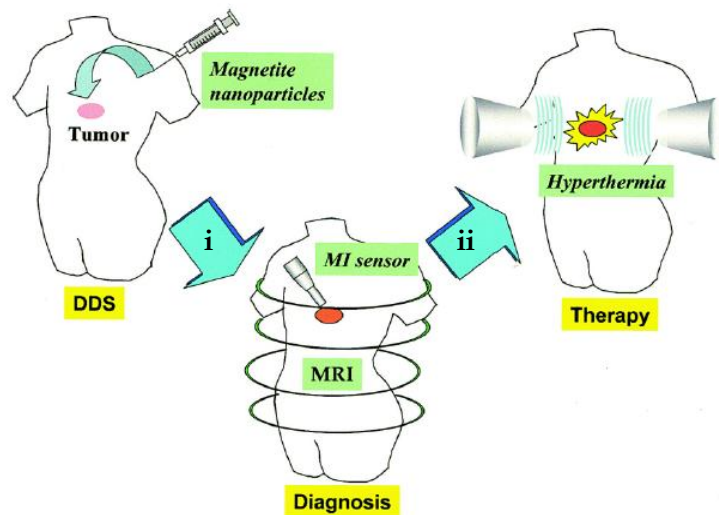


Figure 1.31 Protocole expérimental utilisant des particules magnétiques dans le cadre du (i) diagnostic et (ii) du traitement thérapeutique (Ito *et al.*, 2005).

Aujourd'hui, les avancées significatives dans le domaine des micro-technologies suscitent l'apparition de nouveaux dispositifs miniaturisés dédiés à la manipulation de billes magnétiques. Cette tendance s'inscrit alors dans une démarche de miniaturisation des outils de diagnostic: c'est le concept de Lab-On-Chip (ou Laboratoire Sur Puce), que nous allons définir maintenant.

1.2.4. LA MANIPULATION DES MICROBILLES MAGNETIQUES EN MICROFLUIDIQUE

1.2.4.1. FORCES EXERCEES SUR UNE BILLE MAGNETIQUE EN SUSPENSION DANS UN LIQUIDE

Une particule magnétique en suspension et en mouvement dans un liquide, soumise à un champ magnétique externe, subit un ensemble de forces schématisé sur la figure 1.32. Dans le cas d'une particule microscopique, les forces gravitationnelles et de poussées sont négligeables (Reddy *et al.*, 1996; McCloskey *et al.*, 2000).

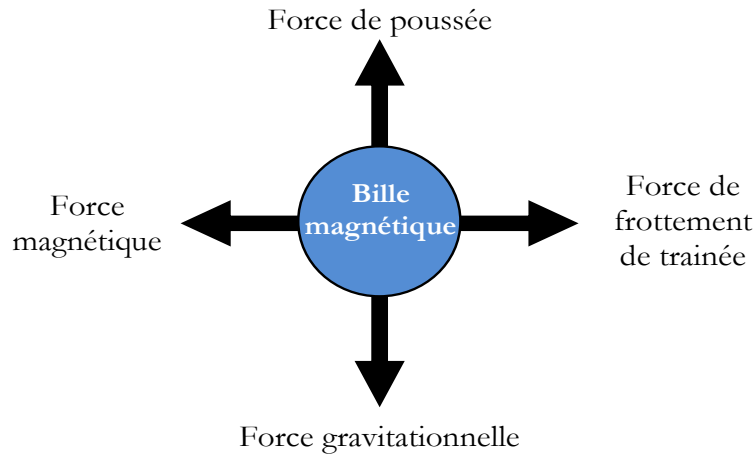


Figure 1.32 Représentation schématisée des différentes forces exercées sur une bille magnétique soumise à un champ magnétique et circulant dans un liquide.

La manipulation de ce type de particules oblige donc à contrôler de manière précise le champ magnétique que l'on exerce et la vitesse (ou débit) du fluide que l'on injecte dans le microsystème. En effet, une des composantes de la force magnétique, \vec{F}_{mx} , s'oppose diamétralement à la force de trainée, \vec{F}_{drag} , exercée par le fluide, ce qui tend à immobiliser la particule, figure 1.33. La composante en z de la force magnétique, \vec{F}_{mz} , tend quant à elle à piéger la bille à la surface de l'actionneur magnétique. La maîtrise du couple F_m / F_{drag} est la clé de la réussite dans ce domaine.

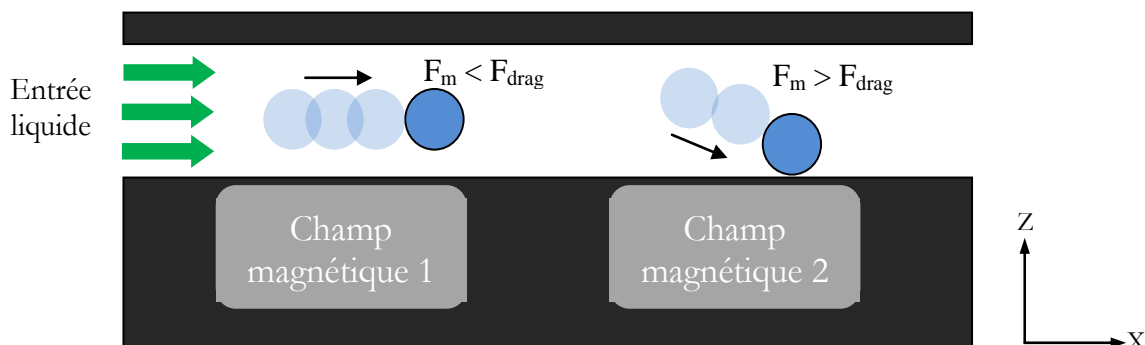


Figure 1.33 Comportement d'une particule magnétique sous l'influence d'un champ magnétique, en circulation dans un canal.

Dans une situation d'équilibre quasi-statique, le bilan des forces mises en jeu s'écrit :

$$\vec{F}_m = -\vec{F}_{\text{drag}} \quad (1.10)$$

On peut également exprimer la force magnétique \vec{F}_m qui s'exerce sur un dipôle magnétique par :

$$\vec{F}_m = \nabla(\vec{m}_p \cdot \vec{B}) \quad (1.11)$$

avec, \vec{m}_p le moment magnétique du dipôle et $\nabla \vec{B}$ le gradient de l'induction magnétique \vec{B} (McCloskey *et al.*, 2003). L'équation (1.11) montre ainsi la relation entre le gradient magnétique et la force exercée sur une particule magnétique (Rostaing *et al.*, 2007). Développons maintenant l'équation (1.11) :

$$\vec{F}_m = (\vec{m}_p \cdot \nabla) \vec{B} + (\vec{B} \cdot \nabla) \vec{m}_p \quad (1.12)$$

Si l'on considère une densité de flux magnétique suffisamment grande pour saturer le moment magnétique de la particule, l'équation (1.12) devient :

$$\vec{F}_m \approx (\vec{m}_p \cdot \nabla) \vec{B} = V \cdot \chi_m (\vec{H} \cdot \nabla) \vec{B} \quad (1.13)$$

avec : $\vec{m}_p = V \cdot \chi_m \cdot \vec{H}$ et V le volume de la particule.

Cette brève description des différents phénomènes physiques, mis en jeu lors de la manipulation de microparticules magnétiques dans un canal microfluidique, met en évidence les enjeux technologiques que nous allons rencontrer au cours de nos travaux :

- connaissance des caractéristiques des particules magnétiques utilisées ;
- contrôle du champ magnétique exercé sur la particule ;
- contrôle des écoulements microfluidiques.

1.2.4.2. QUELQUES EXEMPLES DE MICRO-DISPOSITIFS MICROFLUIDIQUES DESTINES A LA MANIPULATION DE MICROBILLES MAGNETIQUES

Au travers des publications, on peut distinguer "deux écoles" pour manipuler et déplacer les microbilles magnétiques : utilisation d'un aimant permanent externe au dispositif ou bien intégration d'un électro-aimant au sein du microsystème. La section qui suit est donc consacrée à une revue bibliographique des principaux systèmes d'actionnement magnétique.

→ **Manipulation magnétique à l'aide d'aimants permanents**

L'utilisation d'un aimant permanent permet de générer un champ magnétique intense, de plusieurs dizaines de milliTesla à quelques Tesla. La possibilité de trouver un large choix de géométries et de tailles différentes d'aimants permanents favorise ainsi leur utilisation dans le domaine de la microfluidique (Lacharme *et al.*, 2008; Kim and Park, 2005; Kim *et al.*, 2007). Ils sont alors utilisés, dans la majorité des cas, pour permettre la séparation et/ou l'aiguillage des

microbilles magnétiques (Kim and Park, 2005). Dans ce type de dispositifs, l'aimant est généralement positionné le long du canal microfluidique et le gradient de champ magnétique est alors ajusté en fonction de la distance entre l'aimant et le canal. Typiquement, l'aimant utilisé présente des dimensions de plusieurs millimètres voire plusieurs centimètres, figure 1.34.

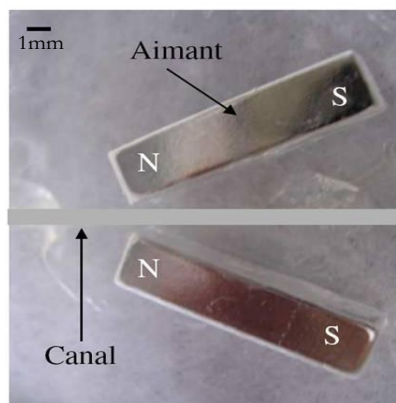


Figure 1.34 Photographie d'un canal microfluidique "cerné" par deux aimants permanents (Minc *et al.*, 2005).

La séparation et l'aiguillage de microbilles magnétiques circulant dans un canal microfluidique ont été démontrés par K.S. Kim (Kim and Park, 2005). La puce microfluidique est en PDMS, capotée par une lame de verre assurant ainsi l'étanchéité. Les dimensions caractéristiques du canal microfluidique sont, une largeur de $105\mu\text{m}$ et une hauteur de $5,5\mu\text{m}$. L'aimant utilisé est de type NdFe35, produisant un gradient de champ magnétique d'environ $0,35 \text{ T}\cdot\text{mm}^{-1}$. A l'aide d'un pousse-seringue, on injecte dans les canalisations, le mélange de billes magnétiques fonctionnalisées et de billes non-magnétiques, comme illustré sur la figure 1.35. Les microbilles utilisées présentent un diamètre proche de $1\mu\text{m}$ et le débit injecté n'excède pas $1\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$.

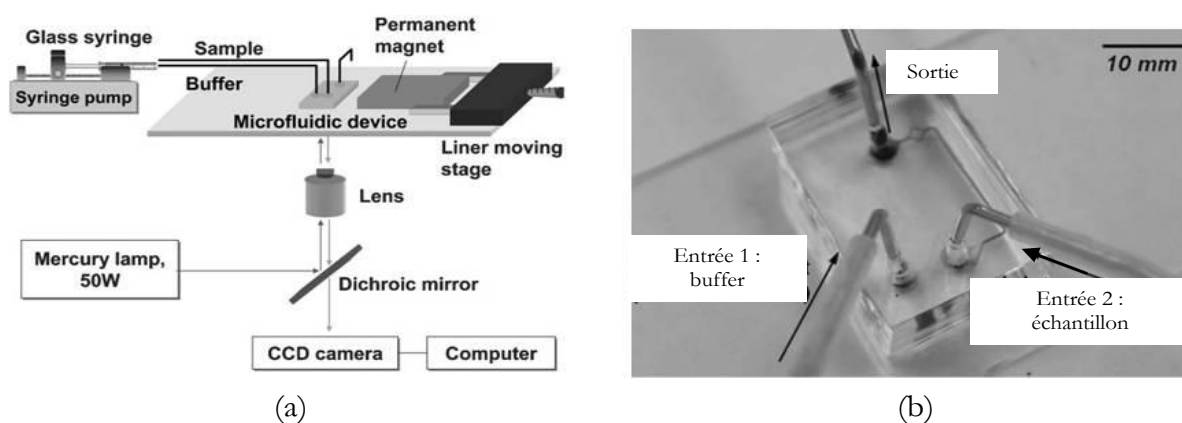


Figure 1.35 (a) Principe de fonctionnement du séparateur de billes magnétiques. (b) Image du dispositif microfluidique réalisé en PDMS et en verre.

La variation de la distance *canal microfluidique / aimant permanent* a permis à K.S. Kim de mettre en évidence l'influence du positionnement de la source magnétique sur l'efficacité de séparation ; ce résultat étant illustré sur la figure 1.36.

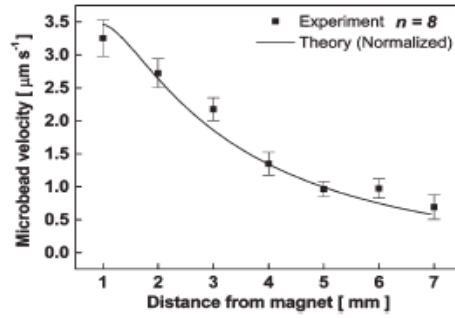


Figure 1.36 Résultat expérimental : influence de la distance entre le canal et l'aimant (mm) sur la vitesse de déplacement ($\mu\text{m.s}^{-1}$) des billes magnétiques.

Les travaux menés à l'aide de ce type de dispositifs sont nombreux. Les dimensionnements et les matériaux utilisés pour la réalisation du canal microfluidique peuvent quant à eux varier selon les applications visées. Par exemple, dans le cadre d'une étude réalisée par N. Pamme (Pamme and Wilhelm, 2006), un réseau de canalisations a été structuré sur un wafer de verre par un procédé d'écriture directe par laser. Les canaux ainsi réalisés ont une largeur de $100\mu\text{m}$ et une profondeur de $30\mu\text{m}$. Cet ensemble de canalisations, capoté par un substrat de verre, est placé au voisinage d'un aimant cylindrique de type NdFeB (Magnetsales, Swindon, UK) d'une épaisseur de 10mm et d'un diamètre de 20mm. Le gradient du champ magnétique ainsi généré approche les 50mT.mm^{-1} et les débits injectés sont compris entre $0,5\text{mm.s}^{-1}$ et $1,2\text{mm.s}^{-1}$. On identifie nettement le surdimensionnement de la source magnétique vis-à-vis des canaux microfluidiques, mettant ainsi en évidence la difficulté rencontrée pour miniaturiser les dispositifs dans le cas de l'utilisation d'un aimant permanent. C'est également le cas pour F. Lacharme (Lacharme *et al.*, 2008) pour qui les sources magnétiques placées à l'extérieur du dispositif, figure 1.37(a), présentent des dimensions de plusieurs millimètres de côté. Le matériau utilisé pour la canalisation microfluidique est du verre usiné par voie chimique et capoté par du PDMS. Les dimensions caractéristiques sont de 2mm de long, une largeur de $20\mu\text{m}$ et une profondeur de $8\mu\text{m}$; le canal comporte 130 zones de rétentions de $10\mu\text{m}$ par $10\mu\text{m}$ de côté. Comme on peut le voir sur la figure 1.37(b), les billes piégées par l'aimant se positionnent dans les zones de rétention présentes le long du canal microfluidique et peuvent ainsi être analysées par fluorescence.

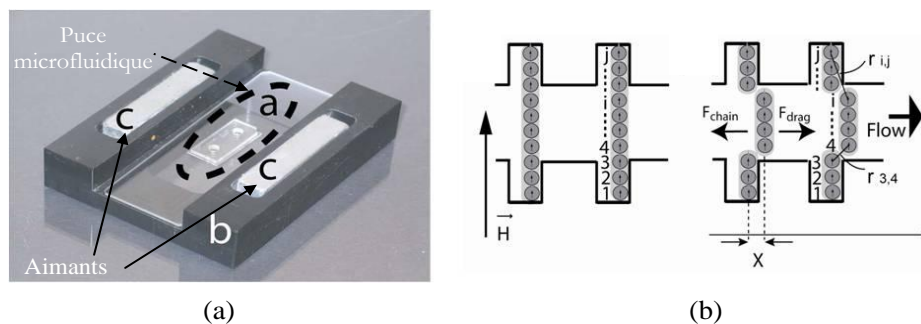


Figure 1.37 (a) Dispositif microfluidique dédié à la rétention de billes magnétiques le long d'un canal microfluidique usiné dans un wafer de verre. (b) Schéma de principe montrant le positionnement des billes magnétiques le long de la canalisation microfluidique sous l'influence d'un champ magnétique externe.

La production d'un champ magnétique constant confère à cette méthode un réel avantage. En contre partie, la difficulté de moduler le gradient de champ magnétique ne permet pas une manipulation aisée des microparticules. Toutefois, il est possible d'utiliser les propriétés d'auto-

organisation des billes soumises à un champ, comme a pu le démontrer l'équipe de J.L.Viovy (Minc *et al.*, 2005). En effet, les moments magnétiques conférés aux billes s'attirent dans la direction du champ et se repoussent dans les directions orthogonales. Les billes vont ainsi s'organiser en colonnes comme on peut le voir sur la figure 1.38. C'est cette particularité conjuguée à l'application microfluidique qui devient très intéressante. De tels réseaux de colonnes magnétiques ont été utilisés comme "gel" d'électrophorèse capillaire pour la séparation de l'ADN.

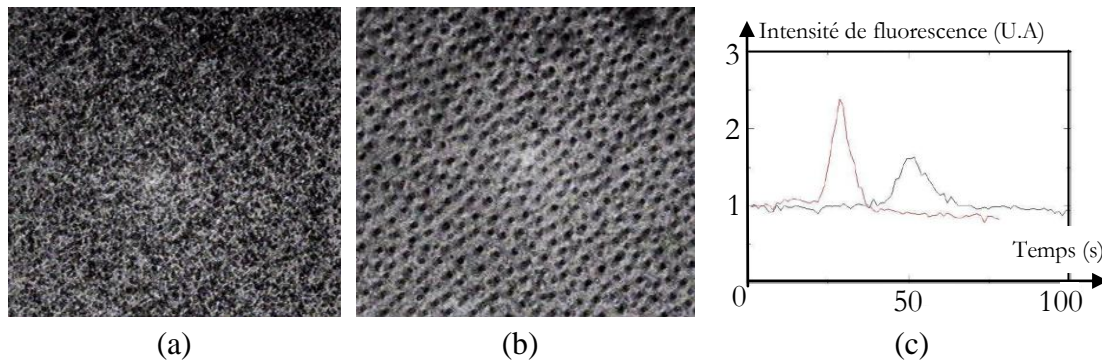


Figure 1.38 Utilisation des microbilles magnétiques pour la séparation de l'ADN. (a) Suspension d'une solution de microbilles magnétiques (sans champ magnétique). (b) Auto-organisation de la suspension, sous l'effet d'un champ magnétique. (c) Electrophoregramme d'ADN λ à deux position différentes et à même champ électrique ($E = 16\text{V/cm}$).

→ *Manipulation magnétique à l'aide d'électro-aimants intégrés*

A la différence d'un aimant permanent, l'utilisation d'un électro-aimant intégré au système microfluidique favorise le contrôle du champ magnétique et donc de son gradient. L'intensité du champ magnétique ainsi généré reste cependant relativement faible devant celle d'un aimant permanent. Pour minimiser cet inconvénient il est donc indispensable que la source de champ magnétique soit placée très près des particules magnétiques. La miniaturisation des systèmes microfluidiques et les progrès des techniques de microfabrication offrent un intérêt certain dans le concept de micro-dispositifs hautement intégrés. Les sources magnétiques que l'on retrouve dans la littérature sont nombreuses. Il peut s'agir par exemple de bobines à enroulement plan (Neagu *et al.*, 1997; Massin *et al.*, 2003; Ramadan *et al.*, 2006), de lignes coplanaires (Lee *et al.*, 2001; Deng *et al.*, 2001) ou bien de simple électrodes (Jiang *et al.*, 2006). Le couplage entre un électro-aimant et un matériau magnétique de type permalloy est fréquent car il permet d'accroître considérablement l'intensité du champ magnétique (Zhang *et al.*, 2008). Intéressons-nous dans un premier temps à l'intégration d'électro-aimants au sein de canalisations microfluidiques.

C.S. Lee (Lee *et al.*, 2001) proposent un système microfluidique original de manipulation de microbilles magnétiques. L'idée est d'intégrer sur un substrat de saphir une bobine coplaire à un tour ou un réseau matriciel de lignes coplanaires dans le but de piéger et de déplacer les billes à la surface de la puce. Les lignes des conducteurs (simple bobine coplaire à un tour ou réseau matriciel) ont une largeur de $10\mu\text{m}$ et une épaisseur de $3\mu\text{m}$. Dans le réseau matriciel, les lignes sont distantes les unes des autres de $20\mu\text{m}$ et isolées électriquement par une résine. La croissance électrolytique de l'or ($3\mu\text{m}$ d'épaisseur), au travers d'un moule en résine, a été choisie comme moyen technologique pour la réalisation des conducteurs. Une représentation schématique et les résultats technologiques sont donnés sur la figure 1.39.

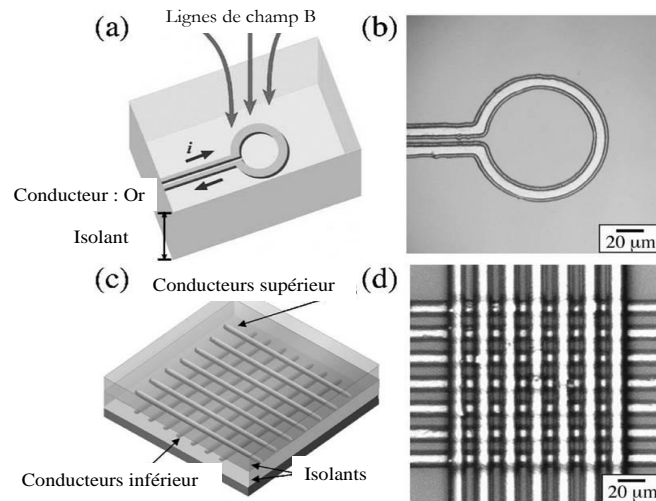


Figure 1.39 (a) Représentation schématique de la bobine coplanaire à un tour sur laquelle I représente le sens de circulation du courant électrique et B les lignes de champs magnétiques. (b) Photographie d'une microbobine circulaire en or. (c) Représentation schématique d'un réseau matriciel de lignes coplanaires (réseau tridimensionnel) et des couches isolantes. (d) Photographie d'une matrice de 7*7 conducteurs. Largeur de ligne 10μm, épaisseur 3μm et espacement interlignes 20μm.

La validation du concept ainsi présenté a été effectuée à l'aide de microbilles magnétiques d'un diamètre compris entre 1μm et 2μm. Une goutte d'eau DI (*désionisée*) contenant des billes magnétiques est déposée à la surface de la puce. La goutte n'est pas en contact direct avec le système d'actionnement magnétique mais déposée sur une couche isolante permettant ainsi d'éviter toute interaction électrique directe. Le courant électrique injecté dans la bobine coplanaire est fixé à 350mA, ce qui permet de générer un champ magnétique au centre de la bobine d'environ 2,7mT. Le piégeage est effectif et bien démontré sur la figure 1.40(a). Concernant l'actionnement par réseau matriciel, le courant circulant dans la partie basse de la matrice est inférieur à 100mA et celui circulant dans la partie haute avoisine les 300mA. Le champ magnétique ainsi généré est proche de 5mT. Par un actionnement successif des différentes lignes coplanaires constituant la matrice il devient possible de déplacer individuellement les paquets de billes à la surface de la puce comme le montre la séquence d'images de la figure 1.40(b).

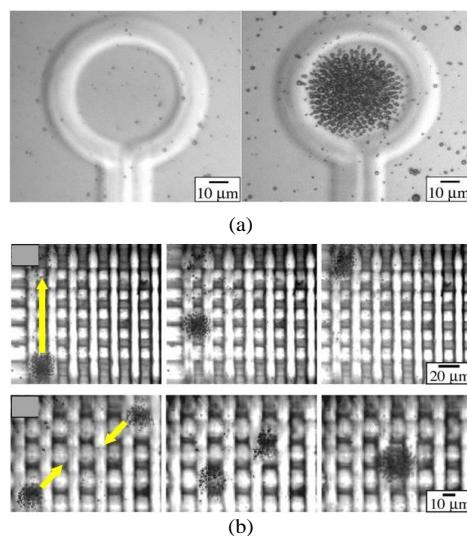


Figure 1.40 (a) Piégeage de microbilles magnétiques à l'aide d'une électrode circulaire en or. (b) Déplacement contrôlé de "paquets" de billes par l'intermédiaire d'un réseau matriciel de lignes coplanaires en or. Les flèches rouges indiquent le sens de déplacement des lots de billes.

Comme on peut le voir, l'intensité du champ magnétique de l'ordre de quelques mT est bien plus faible que celle générée dans le cas de l'utilisation d'un aimant permanent mais bien mieux localisée au voisinage des microbilles. Cette particularité constitue un atout majeur dans ce type d'expérimentation et s'intègre bien évidemment dans une démarche de miniaturisation ultime.

Il n'est pas rare de trouver dans la littérature des micro-dispositifs couplant à la fois un électro-aimant et un matériau magnétique (de type permalloy) pour améliorer l'efficacité de piégeage du système. Les travaux de R. Rong (Rong *et al.*, 2006) en sont la démonstration. Dans ce cas d'étude, l'objectif est d'aiguiller de façon précise les microbilles au sein de diverses canalisations microfluidiques. Pour cela, le dispositif d'aiguillage est constitué de microbobines enroulées autour de pointes en permalloy, comme le montre la figure 1.41. Cette structure permet d'obtenir des gradients plus intenses et bien localisés.

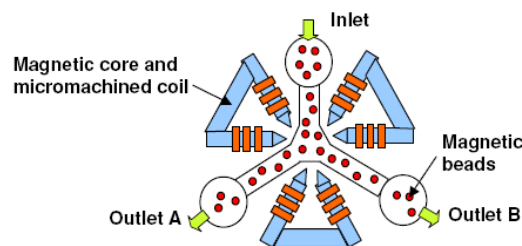


Figure 1.41 Représentation schématique du système d'aiguillage magnétique proposé par Rong et al.

Le permalloy (NiFe), d'une épaisseur d'environ $20\mu\text{m}$, est déposé par électrodéposition. Les lignes conductrices en cuivre ont une largeur de $50\mu\text{m}$ et une longueur de 1mm ; elles sont également électrodéposées. Chaque actionneur magnétique est constitué d'un cœur en matériau magnétique et de 30 enroulements de cuivre. Le canal microfluidique est lui situé entre les "doigts" magnétiques et est réalisé en résine SU-8. L'épaisseur du canal est fixée à $100\mu\text{m}$ et présente une largeur de $70\mu\text{m}$. Le type de capot utilisé pour assurer l'étanchéité du dispositif n'est pas spécifié. Les microbilles utilisées dans le cadre de ces travaux ont un diamètre de $8\mu\text{m}$ et la vitesse du fluide circulant dans les canalisations est de $1\mu\text{m}\cdot\text{min}^{-1}$. La distance entre le centre d'une jonction de canalisation et le doigt magnétique le plus proche est de $100\mu\text{m}$. Cette dernière caractéristique souligne l'importance du placement de l'actionneur magnétique et de la canalisation. Les résultats des travaux présentés ici sont donnés sur la figure 1.42.

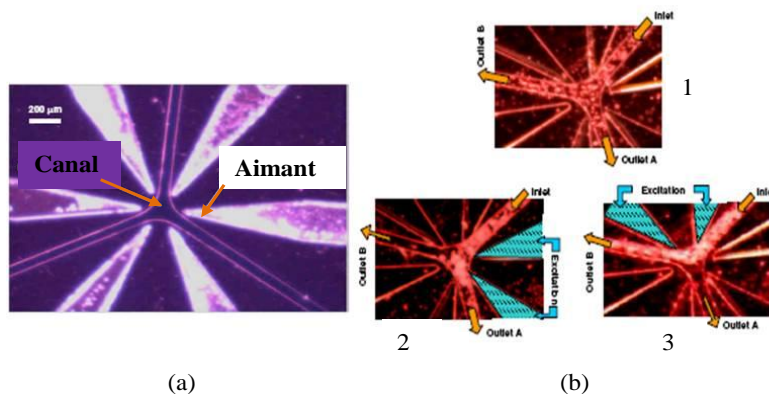


Figure 1.42 Système microfluidique d'aiguillage de microbilles magnétiques par actionnement magnétique : (a) photographie du microsystème ; (b) expérimentation du dispositif, $I=500\text{mA}$ et vitesse du fluide fixée à $1\mu\text{m}\cdot\text{min}^{-1}$.

Sur la figure 1.42(b1), aucune excitation magnétique n'est générée : la circulation des microbilles à l'intérieur de la canalisation est aléatoire. Un courant de 500mA est ensuite injecté, figure 1.42(b2), sur un couple d'actionneurs. Comme on peut le voir, la sortie "outlet B" est alors dépeuplée de billes ; l'écoulement des microparticules ne s'effectuant que vers la sortie A. Dans le cas inverse, figure 1.42(b3), c'est en direction de la sortie "outlet A" que l'on observe un dépeuplement en billes. Le pourcentage de billes ainsi déviées est fonction de deux paramètres : (i) la force magnétique exercée sur les microbilles et (ii) la vitesse du fluide (ou débit) s'écoulant dans les canalisations. R. Rong montre ainsi l'importance du compromis entre $\overrightarrow{F_m}$ et $\overrightarrow{F_{drag}}$ (cf. paragraphe 1.2.4.1).

1.3. BILAN BIBLIOGRAPHIQUE ET CHOIX TECHNOLOGIQUES

1.3.1. ETAT DES TECHNIQUES DE MICROFABRICATION

Souvent réalisés à l'aide des moyens technologiques mis en place pour la microélectronique, les techniques d'usinage de volume (gravure chimique ou sèche) et de scellement (anodique ou thermique), permettent de structurer des réseaux microfluidiques sur des wafers de silicium ou de verre. Toutefois, les perspectives ouvertes par les applications à la biologie ont entraîné, ces quinze dernières années, le développement accru des micro- et nanotechnologies polymères pouvant se substituer aux matériaux "durs". Le tableau 1.6 propose un comparatif en termes de coûts, de contraintes de fabrication, de reproductibilité et de performances, selon les différentes méthodes.

	Gravure humide	Gravure sèche	Moulage par injection	Emboutissage à chaud
Nature des canalisations	Si/verre	Si/Verre	Polymère	Polymère
Prix des outils	Elevé	Elevé	Elevé	Moyen
Contraintes (T°C, P)	Elevées	Elevées	Elevées	Elevées
Reproductibilité	Moyenne	Bonne	Moyenne	Bonne
Performances (réalisation tridimensionnelle)	Faibles	Faibles	Moyennes	Moyennes

	X-LIGA	UV-LIGA	Report film sec: bonding	Report film sec : laminage	Double insolation
Nature des canalisations	PMMA	Résine ép.	Polymère	SU-8	SU-8
Prix des outils	Elevé	Faible	Faible	Faible	Faible
Contraintes (T°C, P)	Faibles	Faibles	Elevées	Faibles	Pas de force
Reproductibilité	Elevée	Elevée	Elevée	Elevée	Moyennes
Performances (réalisation tridimensionnelle)	Faibles	Faibles	Moyennes	Elevées	Faibles

Tableau 1.6 Comparatif des principales techniques de microfabrication pour la réalisation de canalisations microfluidiques.

Il apparaît clairement que la réalisation de systèmes complexes et tridimensionnels reste encore un challenge. Malgré un nombre conséquent de technologies mises en place pour la réalisation de puces microfluidiques à un étage, les systèmes microfluidiques communicants (liaison fluide multi-niveaux) restent encore assez rares et complexes à développer. Il résulte de cette étude bibliographique que, la méthode la plus attractive, en termes de coûts et de performances, semble être une technique de report de films secs. L'utilisation d'un polymère particulier tel que la SU-8 démontre tout son intérêt pour la réalisation de systèmes microfluidiques tridimensionnels. Facilement structurable et présentant des caractéristiques physiques intéressantes ce polymère apparaît comme le candidat idéal pour de nombreux travaux.

1.3.2. MANIPULATION DES MICROBILLES MAGNETIQUES DANS DES SYSTEMES

MICROFLUIDIQUES

La manipulation de microbilles magnétiques dans un réseau microfluidique se fait soit par un aimant permanent souvent macroscopique et placé à l'extérieur du microsystème, soit par un électro-aimant intégré au dispositif ou bien, par un couplage électro-aimant/matériau magnétique. Nous retraçons dans le tableau 1.7 un bilan, non-exhaustif, des différentes méthodes mises en place tout en présentant leurs performances, leur capacité d'intégration et les difficultés en terme de réalisation technologique.

	Aimant permanent	Electro-aimant	Couplage électro-aimant / matériau magnétique
Performances magnétiques	Plusieurs dizaines à quelques centaines de mT	Quelques mT	Quelques dizaines de mT
Capacité d'intégration	Faible (aimant de plusieurs mm)	Forte (quelques centaines de μm)	Forte (quelques centaines de μm)
Difficulté dans la réalisation technologique	Aisée	Grande à faible	Moyenne à forte

Tableau 1.7 Bilan des différentes méthodes mises en place pour la manipulation de billes magnétiques dans des systèmes microfluidiques. Evaluation de leurs performances en termes de performances magnétiques, capacité d'intégration et de miniaturisation, et évaluation de la difficulté pour la réalisation technologique.

Dans une démarche de miniaturisation et d'intégration du système d'actionnement au sein du réseau microfluidique, il apparaît évident que les approches *électro-aimant* ou bien *électro-aimant / matériau magnétique* sont les plus appropriées. En termes de performances magnétiques, comme nous avons pu le constater au cours de la section 1.2.4.2, à la différence d'un aimant permanent, l'utilisation d'un électro-aimant intégré au système microfluidique favorise le contrôle du champ magnétique et de son gradient. L'intensité du champ magnétique ainsi générée reste cependant relativement faible devant celle d'un aimant permanent. Pour palier cet inconvénient il est donc indispensable que la source de champ magnétique soit placée au plus près des particules magnétiques. La miniaturisation des systèmes microfluidiques et les progrès en matière de microfabrication font de cet inconvénient un atout certain dans le concept de micro-dispositifs hautement intégrés.

1.3.3. CHOIX TECHNOLOGIQUES

Malgré un effort technologique important, les systèmes microfluidiques restent encore aujourd'hui des systèmes simples intégrant peu d'éléments actifs. Nous avons vu que le frein principal est l'intégration de l'élément actif de façon performante mais surtout à bas coût et sur de grandes surfaces. Il existe donc encore un réel enjeu à développer ces technologies en essayant de concilier les nombreux impératifs inhérents au champ applicatif. Notre démarche scientifique doit donc répondre au cahier des charges suivant :

- réalisation de réseaux microfluidiques multi-niveaux de géométries variées et transparents ;
- intégration d'un système d'actionnement au sein du réseau microfluidique ;

- systèmes souples libérés de tout substrat rigide si nécessaire.

Des travaux antérieurs menés au laboratoire ont démontré qu'il était possible, sur la base d'une technologie SU-8, de réaliser des systèmes microfluidiques multi-niveaux tout polymère, totalement transparents et éventuellement souples.

Notre objectif vise donc à intégrer des éléments actifs dans ces systèmes et à mettre en place les premiers éléments d'une réelle plateforme d'actionnement microfluidique tout polymère. Compte tenu de l'importance de la manipulation magnétique dans les applications biomédicale, nous avons choisi de privilégier en priorité l'intégration de l'actionnement magnétique au sein du réseau microfluidique. L'approche que nous avons retenue est brièvement résumée sur la figure 1.43.

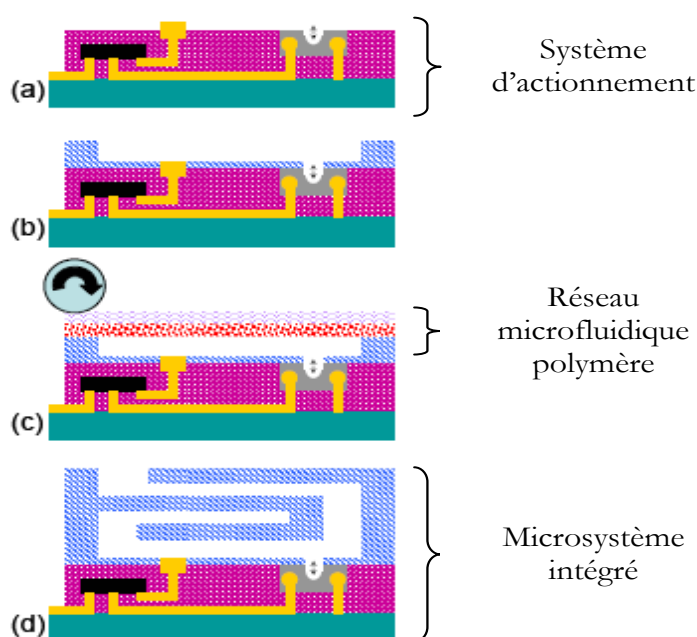


Figure 1.43 L'approche développée: intégration d'un système microfluidique sur un microsystème d'actionneur planarisé.

Dans un premier temps nous nous attacherons à développer et à optimiser la technologie SU-8 pour la réalisation du système fluide répondant au cahier des charges qui nous a été fixé. Cette technologie sera basée sur le report successif de films secs de SU-8 non réticulés. Elle devrait permettre la construction de plusieurs niveaux de canalisations microfluidiques et autoriser la libération complète du microsystème polymère à la fin du processus technologique.

Dans un second temps nous développerons un système d'actionnement magnétique, et plus précisément de microbobines intégrées sur substrat souple et recevant le réseau de canalisation précédemment développé.

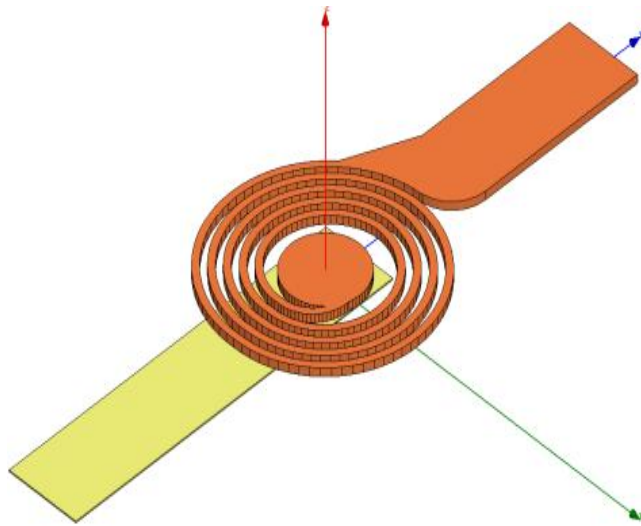
Nous nous attacherons enfin à montrer la pertinence de la démarche technologique à travers quelques exemples fonctionnels destinés à être utilisés en tant que démonstrateur de type laboratoire-sur-puce dédiés au piégeage, à la séparation et au tri de billes magnétiques fonctionnalisables. Ces microsystèmes seront composés d'un ensemble de microbobines de formes particulières, disposées sous les canalisations microfluidiques et asservies en courant par une électronique de commande spécifique.

EN CONCLUSION 1

Les mutations profondes observées au cours des vingt-cinq dernières années dans le monde de l'électronique ont actuellement cours en biologie, en partie grâce aux biotechnologies. La microfluidique, qui est au cœur de cette évolution, offre aujourd'hui un large panel de techniques, de matériaux et d'outils permettant la miniaturisation de nombreuses méthodes d'analyse. Le concept communément appelé "laboratoires sur puces" (lab-on-chips) doit son essor à l'effort considérable qui a été mené en matière de développement des technologies de microfabrication. Les gains potentiels au niveau des temps de réaction, de la consommation d'échantillons, du coût et de la réduction d'espace sont considérables.

Le nombre d'outils technologiques disponibles actuellement pour la fabrication de réseaux microfluidiques est important. Les premiers démonstrateurs microfluidiques sont réalisés en verre ou en silicium, profitant ainsi de la large expérience acquise en microélectronique. La réalisation de systèmes complexes tridimensionnels reste encore un challenge. Le développement des micro- et nanotechnologies à de nouveaux matériaux comme les polymères, et en particulier la SU-8, a permis d'ouvrir la voie à une intégration plus élaborée.

L'utilisation de billes magnétiques de taille micrométrique voire nanométrique dans le domaine biomédical a également été présentée au cours de ce chapitre. Ces billes, manipulables à distance (aimant permanent) ou à proximité (électro-aimant) et sur lesquelles on est capable de greffer un grand nombre de molécules d'intérêt, connaissent un essor particulier. Les champs d'applications de ce type de matériaux sont vastes : médecine, biologie, chimie, pharmacologie... Dans une démarche d'intégration et de miniaturisation, le couplage entre un réseau de canalisations microfluidiques et un système d'actionnement magnétique nous semble être une voie prometteuse pour les biotechnologies.



Chapitre 2

Simulation et conception d'un microactionneur magnétique pour la manipulation de microbilles

SOMMAIRE

Introduction	53
2.1. Equations, bilans et designs étudiés	54
2.1.1. Expressions de la force magnétique	54
2.1.2. Les différentes géométries étudiées	57
2.2. Simulation du comportement magnétique des différentes structures	58
2.2.1. Influence du design sur le champ magnétique	58
2.2.2. Influence du design sur le gradient de champ magnétique	61
2.2.3. Influence du dimensionnement des spires	62
2.2.4. Influence du nombre de spires	66
2.2.5. Influence de l'intensité d'alimentation	67
2.2.6. Bilan des résultats de simulation	68
2.3. Détermination de la force magnétique exercée sur une microbille magnétique	70
2.4. Forces exercées sur une microbille magnétique en suspension dans un liquide	74
2.4.1. La force gravitationnelle	74
2.4.2. La force d'Archimède	74
2.4.3. La force de Stokes	74
2.4.4. Le bilan	75
2.4.5. Comparaison entre force magnétique et force de traînée	75
En conclusion 2	78

INTRODUCTION

Nous avons montré au chapitre 1 que la manipulation de microbilles paramagnétiques est une technique très couramment utilisée dans le domaine des sciences du vivant pour exécuter des fonctions nécessaires à l'analyse biochimique, au criblage pharmacologique et plus largement au biomédical. La manipulation de microbilles fonctionnalisables ouvre des possibilités très prometteuses en particulier dans le cas d'analyses en très faible concentration. Cette méthode est reprise depuis quelques années dans le domaine des laboratoires-sur-puce et apparaît d'une part parfaitement adaptée à la miniaturisation et d'autre part particulièrement performante. L'objectif de ce travail vise donc à intégrer la source magnétique dans un microsystème fluidique tout polymère (laboratoires-sur-puce) afin d'implémenter de nouvelles fonctions biologiques de concentration, purification ou séparation.

Il apparaît clairement que la simulation des performances des microactionneurs magnétiques est indispensable à la conception et la réalisation de microsystèmes fluidiques efficaces en termes de piégeage, de tri et/ou de séparation de microbilles magnétiques. Ce travail passe donc par la mise en place des éléments théoriques décrivant les mécanismes mis en jeu, puis par la modélisation et la simulation des structures étudiées. Nous avons choisi de travailler sur quelques structures de micro-électroaimants conventionnelles afin de valider notre approche technologique vis-à-vis du savoir-faire existant. Dans ce deuxième chapitre, nous présenterons donc notre démarche de simulation et étudierons l'influence des différents paramètres géométriques et électriques sur le comportement magnétique des différents designs. Enfin, après cette analyse globale, nous discuterons des résultats obtenus ainsi que des choix technologiques qui en résultent.

2.1. EQUATIONS BILANS ET DESIGNS ETUDIES

Cette étude a pour objectif de sélectionner, en fonction de leur intérêt et inconvénient respectifs, "le dispositif" le plus efficace parmi de nombreux designs réalisés puis de valider ce choix expérimentalement. Le critère de sélection est d'obtenir le dispositif qui générera une force magnétique la plus efficace possible pour le piégeage de billes magnétiques. Afin de bien comprendre ce critère, l'expression complète de cette force magnétique permettra de rendre compte de l'influence du champ magnétique et de son gradient.

2.1.1. EXPRESSION DE LA FORCE MAGNETIQUE

Dans un milieu non susceptible (l'air ou le vide) et en présence d'un champ magnétique, une microparticule diamagnétique ou paramagnétique acquiert une magnétisation \vec{M}_p . Celle-ci est fonction de la susceptibilité magnétique χ_p du matériau constituant la particule, du champ d'excitation \vec{H} et de la constante de désaimantation D (D=1/3 pour une sphère, D=1 pour un pavé, D=0 longue barre). Soit :

$$\vec{M}_p = \frac{\chi_p}{1 + \chi_p D} \vec{H} \quad (2.1)$$

Nous rappelons ci-dessous les ordres de grandeur des susceptibilités magnétiques en fonction du caractère magnétique des matériaux :

- Paramagnétisme : $0 < \chi_p < 10^{-6}$ à 10^{-4}
- Super-paramagnétisme : $0 < \chi_p < 10^{-1}$ à 10^{-2}
- Ferromagnétisme : $0 < \chi_p < 10^4$ à 10^5
- Diamagnétisme : $0 < -\chi_p < 10^{-6}$ à 10^{-4}

La force exercée par le champ magnétique sur une particule est donnée par le gradient de l'énergie magnétique d'interaction de la particule immergée dans le champ magnétique :

$$\vec{F}_p^m = -\nabla \vec{U}_p^m \quad (2.2)$$

L'énergie magnétique acquise s'exprime par le produit de la perméabilité du vide ($\mu_0 = 4\pi \cdot 10^{-7} \text{ H.m}^{-1}$) et de l'intégration du produit de la magnétisation \vec{M}_p de cette particule par le champ d'excitation magnétique \vec{H} :

$$\vec{U}_p^m = -\frac{1}{2} \mu_0 \int \vec{M}_p \cdot \vec{H} \cdot dv \quad (2.3)$$

Dans le cas d'une particule de très petite dimension l'intégrale de (2.3) est alors remplacée par la valeur du champ au centre de la particule, multipliée par le volume V_p de cette même particule :

$$\vec{U}_p^m = -\frac{1}{2} V_p \mu_0 \vec{M}_p \cdot \vec{H} \quad (2.4)$$

Dans le cas d'un matériau paramagnétique ($\chi_p \ll 1$), on considère que $1 + \chi_p \cdot D \approx 1$ et l'équation (2.1) se simplifie en :

$$\vec{M}_p = \chi_p \vec{H} \quad (2.5)$$

L'équation (2.4) devient alors :

$$\vec{U}_p^m = -\frac{1}{2} V_p \mu_0 \chi_p |\vec{H}|^2 \quad (2.6)$$

Soit l'expression de la force magnétique liée à l'interaction entre la particule et le champ magnétique :

$$\vec{F}_p^m = \mu_0 V_p \chi_p (\vec{H} \cdot \nabla) \vec{H} \quad (2.7)$$

Le signe de la force magnétique totale est indifférent à celui du champ appliqué mais dépend du produit avec le gradient de ce même champ magnétique. Cette orientation est également fonction de la susceptibilité de la particule.

Si on se place dans un milieu susceptible χ_f , comme l'eau par exemple, le bilan de la force magnétique est la somme de l'interaction entre la particule et le champ magnétique et de l'interaction exercée par le champ sur le fluide de transport en place et en volume équivalent à la particule. Il s'agit d'un pendant direct à la poussée d'Archimède issue de la mécanique des fluides : la poussée d'Archimède magnétique.

$$\vec{F}_f^m = -\mu_0 V_p \chi_f (\vec{H} \cdot \nabla) \vec{H} \quad (2.8)$$

La force magnétique totale s'exerçant sur la particule dans un milieu susceptible est la somme de ces deux composantes.

$$\vec{F}_{MagTtl} = \vec{F}_p^m + \vec{F}_f^m = \mu_0 V_p (\chi_p - \chi_f) (\vec{H} \cdot \nabla) \vec{H} \quad (2.9)$$

Dans le cas d'une particule super-paramagnétique non-saturée, le champ magnétique appliqué est alors la résultante du champ magnétique créé par l'actionneur magnétique (dans notre cas une microbobine) auquel s'ajoute le champ magnétique produit par la microparticule et le fluide de transport (Théorème de superposition) :

$$\vec{B} = \vec{B}_p + \vec{B}_f + \vec{B}_{bob} \quad (2.10)$$

Du fait de la très faible valeur de susceptibilité du fluide de transport ($\chi_f = -9,048 \cdot 10^{-6}$) et de la présence d'une seule particule qui ne modifie pas de manière significative le champ appliqué, l'équation (2.10) se simplifie comme suit :

$$\vec{B} = \vec{B}_{bob} = \mu_0 \vec{H} \quad (2.11)$$

Et l'équation de la force magnétique totale devient :

$$\vec{F}_{\text{MagTtl}} = \frac{V_p \chi_p}{\mu_0} (\vec{B}_{\text{bob}} \cdot \nabla) \vec{B}_{\text{bob}} \quad (2.12)$$

Les composantes de la force magnétique dans un repère cartésien (x, y, z) s'expriment donc par :

$$F_{\text{MagTtlx}}(x, y, z) = \frac{V_p}{\mu_0} (\chi_p) \left(B_x \frac{dB_x}{dx} + B_y \frac{dB_x}{dy} + B_z \frac{dB_x}{dz} \right) \quad (2.13)$$

$$F_{\text{MagTtly}}(x, y, z) = \frac{V_p}{\mu_0} (\chi_p) \left(B_x \frac{dB_y}{dx} + B_y \frac{dB_y}{dy} + B_z \frac{dB_y}{dz} \right) \quad (2.14)$$

$$F_{\text{MagTtlz}}(x, y, z) = \frac{V_p}{\mu_0} (\chi_p) \left(B_x \frac{dB_z}{dx} + B_y \frac{dB_z}{dy} + B_z \frac{dB_z}{dz} \right) \quad (2.15)$$

Ainsi, dans le cas d'une particule super paramagnétique dans un fluide transporteur comme l'eau, ces expressions montrent que la particule est attirée vers les maxima du champ magnétique.

Par convention, l'actionneur magnétique étant dans le plan (x, y), la force est prise en compte uniquement dans le plan (x, z). Les paramètres déterminants pour notre sélection sont les composantes suivant les axes 'x' et 'z' du champ magnétique et les gradients respectifs de ces composantes. Aussi, au regard de cette représentation de la force magnétique, on conclut qu'il est important d'avoir un champ et un gradient les plus intenses possibles mais aussi que la répartition de ceux-ci jouera un rôle dans l'efficacité de l'actionnement.

L'induction magnétique créée par un courant circulant dans un conducteur électrique est donnée par la loi de Biot-Savart qui prévoit que la valeur de l'induction magnétique B en un point M de l'espace, produit par un élément de conducteur dl situé au point P, est proportionnelle au courant constant I qui le parcourt, comme illustré sur la figure 2.1.

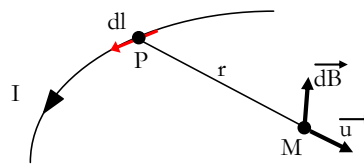


Figure 2.1 Valeur de l'induction magnétique dB créé par un élément dl parcouru par un courant I.

Cette loi s'écrit sous la forme :

$$\vec{dB}_M = \frac{\mu_0}{4\pi} \cdot \frac{I d\vec{l} \wedge \vec{u}}{r^2} \quad (2.16)$$

où, \vec{u} représente le vecteur unitaire perpendiculaire à l'élément $d\vec{l}$ et r la distance entre l'élément $d\vec{l}$ et le point M où on considère le champ magnétique. En effectuant la somme vectorielle de tous les éléments \vec{dB}_M , il est possible de calculer le champ magnétique total créé par un élément conducteur de forme quelconque. De plus, le couplage entre les équations (2.16) et (2.13 à 2.15) permet de calculer en tout point de l'espace la force générée par un élément inductif.

2.1.2. LES DIFFERENTES GEOMETRIES ETUDIEES

Au total, ce n’est pas moins de 22 designs de microbobines qui ont été étudiés par simulation numérique. Le développement technologique faisant l’objet du chapitre suivant, seules les dimensions caractéristiques et les formes géométriques seront explicitées dans ce chapitre. De façon globale, on peut distinguer deux grandes familles de microbobines : les microbobines de type spirales (carrée ou circulaire) et les microbobines de type méandres (serpentin, double-carrée et double-circulaire). Les représentations schématiques de ces différentes géométries sont données sur les tableaux 2.1 et 2.2.

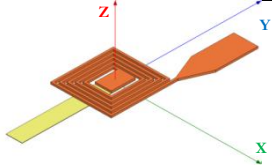
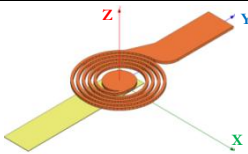
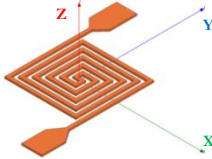
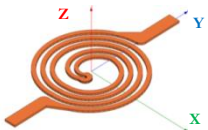
	Spirale carrée	Spirale circulaire
Représentation 3D		
Caractéristiques géométriques	<ul style="list-style-type: none">• Variation du nombre de spires (5, 10, 20 tours).• Variation de la largeur de ligne et de l'espacement de ces lignes (5µm espacées de 5µm et 10µm espacées de 10µm).• 3 niveaux de métallisation.	<ul style="list-style-type: none">• Variation du nombre de spires (5, 10, 20 tours).• Variation de la largeur de ligne et de l'espacement de ces lignes (5µm espacées de 5µm et 10µm espacées de 10µm).• 3 niveaux de métallisation.

Tableau 2.1 Représentation 3D des microbobines de types spirales.

	Double-carrée	Double circulaire
Représentation 3D		
Caractéristiques géométriques	<ul style="list-style-type: none">• Variation du nombre de spires (5, 10, 20 tours).• Largeur de ligne de 10µm et espacement de ces lignes égal à 10µm.• 1 niveau de métallisation.	<ul style="list-style-type: none">• Variation du nombre de spires (5, 10, 20 tours).• Largeur de ligne de 10µm et espacement de ces lignes égal à 10µm.• 1 niveau de métallisation.

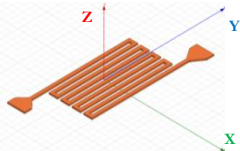
	Serpentin
Représentation 3D	
Caractéristiques géométriques	<ul style="list-style-type: none">• Variation du nombre de brins (9 et 19 brins).• Variation de la largeur des brins et de l'espacement de ces brins (5µm espacées de 5µm et 10µm espacées de 10µm).• 1 niveau de métallisation.

Tableau 2.2 Représentation 3D des microbobines de type méandres.

Pour chacune de ces géométries, le nombre d'enroulements, la largeur des spires et leur espacement ont fait l'objet d'une étude. Enfin, les deux grandes familles de microbobines, spirale ou méandre, sont constituées de 1 ou 3 niveaux de métallisation ce qui peut avoir une influence sur le comportement magnétique du composant. Sur la figure 2.2 est également représentée la convention de numérotation des spires (ou brins) constituant le microactionneur.

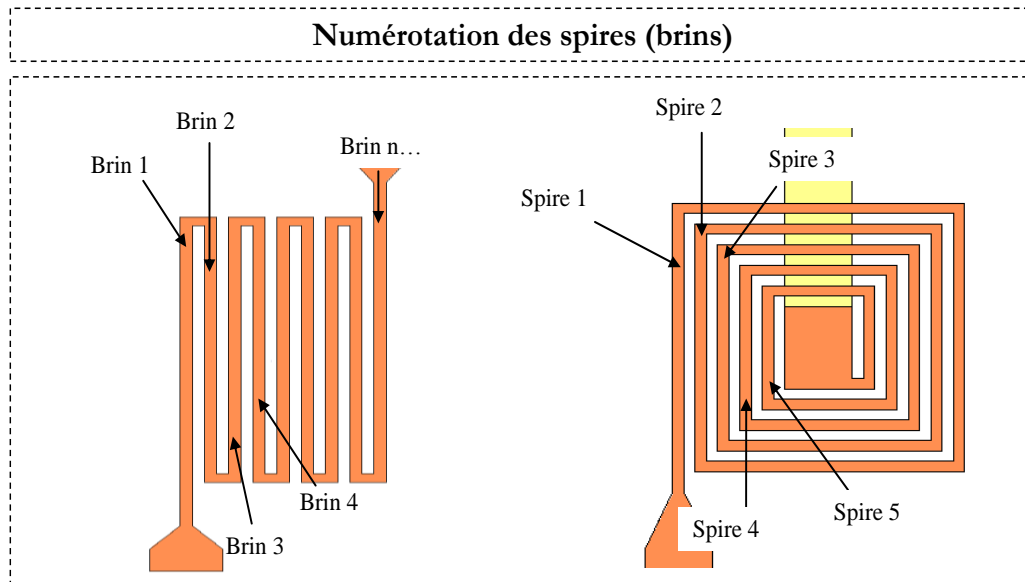


Figure 2.2 Numérotation des spires (brins) constituant la bobine.

2.2. SIMULATION DU COMPORTEMENT MAGNETIQUE DES DIFFERENTES STRUCTURES

Les résultats présentés ici sont issus de calculs effectués à l'aide du logiciel de simulation aux éléments finis MAXWELL 3D de chez ANSOFT®. Le travail de modélisation a été effectué en collaboration avec D.Jugieu et Ph.Artillan, post-doctorants au LAAS. Pour chacun des 22 dispositifs, un modèle est généré avec les mêmes propriétés physiques des matériaux et la même orientation dans le repère (x, y, z). C'est-à-dire que les spires sont dans le plan (x, y) avec l'origine du repère située au centre de la bobine. L'axe 'x' est dans le sens de la canalisation et les amenées de courant sont perpendiculaires au sens de la canalisation (c'est-à-dire orientées selon l'axe 'y'). Le champ magnétique a été évalué pour différentes valeurs d'intensité de courant à différentes distances de la bobine c'est-à-dire à différentes hauteurs dans la canalisation.

2.2.1. INFLUENCE DU DESIGN SUR LE CHAMP MAGNETIQUE

Cette comparaison est effectuée sur les bobines à 5 spires de 10µm de large espacées de 10µm et de 5µm d'épaisseur. Les valeurs maximales reportées dans le tableau 2.3 des composantes du champ B_x et B_z sont données à des hauteurs comprises entre 5µm et 50µm dans le canal soit 10µm et 55µm au-dessus de la bobine pour une intensité de 100mA. Dans le cas des microbobines de types méandres, les résultats obtenus sont présentés sur la figure 2.3.

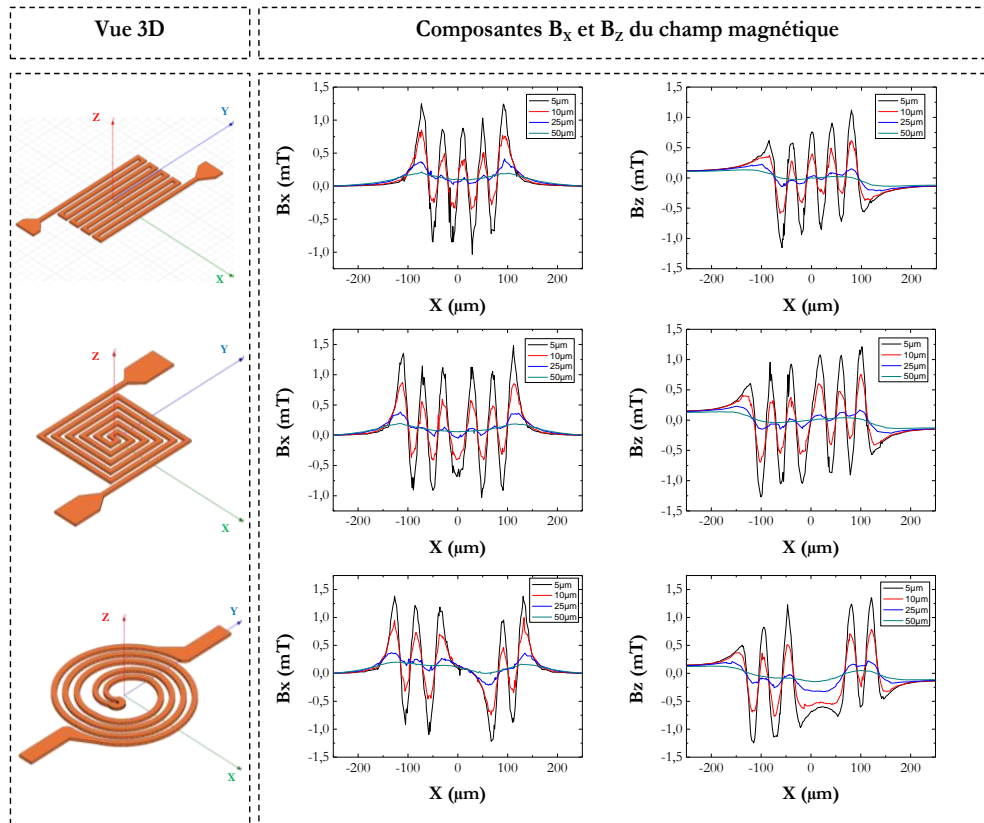


Figure 2.3 Valeurs des composantes B_x et B_z du champ magnétique pour des microbobines de type méandres composées de 5 spires, dans le cas des doubles-circulaires et doubles-carrées, et 9 brins dans le cas du serpent. La largeur des spires, l'espacement inter-spires et l'épaisseur des spires sont respectivement fixés à $10\mu\text{m}$, $10\mu\text{m}$ et $5\mu\text{m}$. Le courant d'actionnement $I=100\text{mA}$.

Pour les bobines de type spirales, les résultats obtenus sont présentés sur la figure 2.4 :

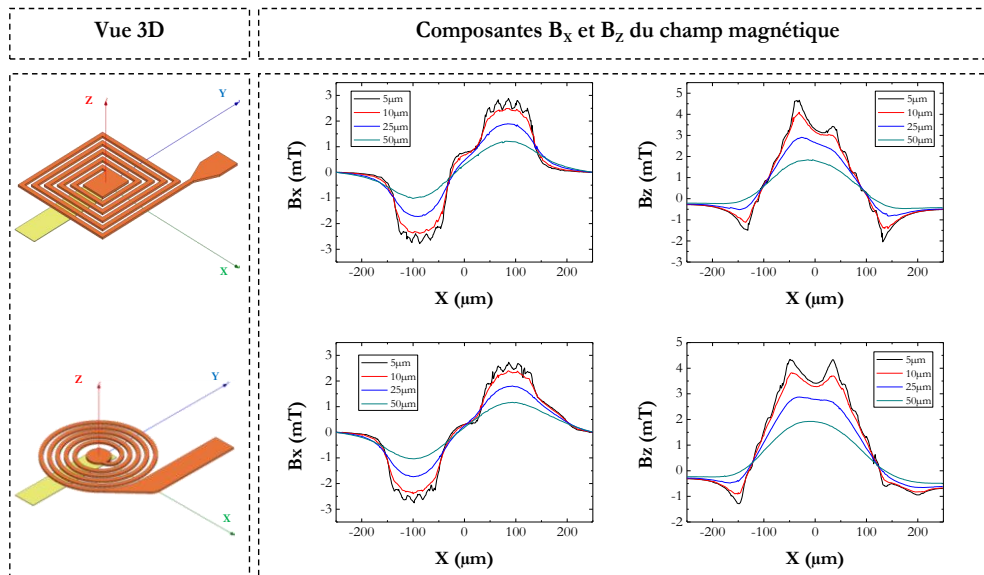


Figure 2.4 Valeurs des composantes B_x et B_z du champ magnétique pour des microbobines de type spirales composées de 5 spires. La largeur des spires, l'espacement inter-spires et leur épaisseur étant respectivement fixés à $10\mu\text{m}$, $10\mu\text{m}$ et $5\mu\text{m}$. Le courant d'actionnement $I=100\text{mA}$.

Les valeurs maximales des composantes du champ sont résumées dans le tableau 2.3.

Hauteur	Microbobines de type spirales		Microbobines de type méandres		
	Carrée	Circulaire	Serpentin	Double-carrée	Double-circulaire
5 μ m	$B_{X_{max}}=2,88\text{mT}$	$B_{X_{max}}=2,75\text{mT}$	$B_{X_{max}}=1,25\text{mT}$	$B_{X_{max}}=1,48\text{mT}$	$B_{X_{max}}=1,38\text{mT}$
	$B_{Z_{max}}=4,67\text{mT}$	$B_{Z_{max}}=4,35\text{mT}$	$B_{Z_{max}}=1,15\text{mT}$	$B_{Z_{max}}=1,27\text{mT}$	$B_{Z_{max}}=1,35\text{mT}$
50 μ m	$B_{X_{max}}=1,21\text{mT}$	$B_{X_{max}}=1,17\text{mT}$	$B_{X_{max}}=0,22\text{mT}$	$B_{X_{max}}=0,19\text{mT}$	$B_{X_{max}}=0,2\text{mT}$
	$B_{Z_{max}}=1,85\text{mT}$	$B_{Z_{max}}=1,92\text{mT}$	$B_{Z_{max}}=0,14\text{mT}$	$B_{Z_{max}}=0,14\text{mT}$	$B_{Z_{max}}=0,15\text{mT}$

Tableau 2.3 Valeurs maximales des composantes du champ B à différentes hauteurs au-dessus de la microbobine.

Comme on peut le voir sur la figure 2.3, les composantes B_x et B_z du champ magnétique résultant des microbobines de type méandres présentent une alternance de signe, et ce jusqu'à 25 μ m dans le canal ; chaque pic correspondant à un brin du conducteur. Ceci s'explique par la forme en aller-retour des microbobines qui induit une inversion du sens de circulation du courant dans chaque brin du dispositif d'où une inversion de champ entre chaque spire. Le champ généré par les spires 1 et 3 est alors partiellement annulé par le champ opposé produit par les spires voisines 2 et 4. De ce fait, la valeur maximale des composantes du champ est plus faible que celle générée par les microbobines de type spirales où le courant circule toujours dans le même sens, comme illustré sur la figure 2.4. Dans ce cas, le champ généré par chaque spire s'ajoute à son voisin et l'on observe une homogénéisation globale du champ magnétique. Toujours pour les dispositifs en forme de méandre on constate que le champ magnétique tend à devenir uniforme lorsque l'on s'éloigne de la bobine et sa valeur décroît rapidement. En effet, le champ généré par les spires 2 et 4 est largement annulé par les voisins 1 et 3, à forte distance.

De manière quantitative, les valeurs des composantes sont proches au sein d'une même famille comme indiqué sur le tableau 2.3. Il n'y a donc pas de différence significative concernant les valeurs des composantes B_x et B_z du champ magnétique généré par les microbobines de type spirales carrées ou circulaires entre elles, ou pour les microbobines de type méandres entre elles. Si l'on compare ces valeurs d'une famille à l'autre, on note que le champ magnétique B_z généré par une microbobine de type spirale (à une hauteur de 5 μ m dans le canal) est 3,5 fois supérieur (4,67mT) à celui généré par une microbobine de type méandre (1,15mT). Selon la composante 'x', le champ magnétique maximal créé par une microbobine à enroulement (2,88mT) est 2 fois supérieur à celui généré par une bobine de type méandre (1,25mT). A 50 μ m de haut, la différence est encore plus conséquente. En effet, la valeur maximale de la composante B_x du champ magnétique dans le cas de microbobines spirales est 5,5 fois supérieure aux microbobines de type méandres et 12 fois plus grande dans le cas de B_z .

Cette première étude nous permet donc de mettre en évidence l'influence du design de la microbobine sur ses performances magnétiques et plus précisément sur l'intensité du champ magnétique qu'elle génère. Comme nous avons pu l'indiquer au cours de la section 2.1.1, le piégeage d'une microbille magnétique sera efficace à condition que l'intensité du champ magnétique et de son gradient soit grande. Nous allons donc nous intéresser à l'influence du design sur le gradient de champ magnétique.

2.2.2. INFLUENCE DU DESIGN SUR LE GRADIENT DE CHAMP MAGNETIQUE

Dans les mêmes conditions que décrites précédemment, les résultats obtenus sont présentés respectivement sur les figures 2.5 et 2.6 pour les microbobines de type spirales et méandres. Pour chaque famille de microbobines, une seule représentation graphique des différentes composantes du gradient de champ magnétique sera donnée pour ne pas alourdir le document. L'ensemble des valeurs ainsi relevées seront quant à elles rassemblées dans le tableau 2.4.

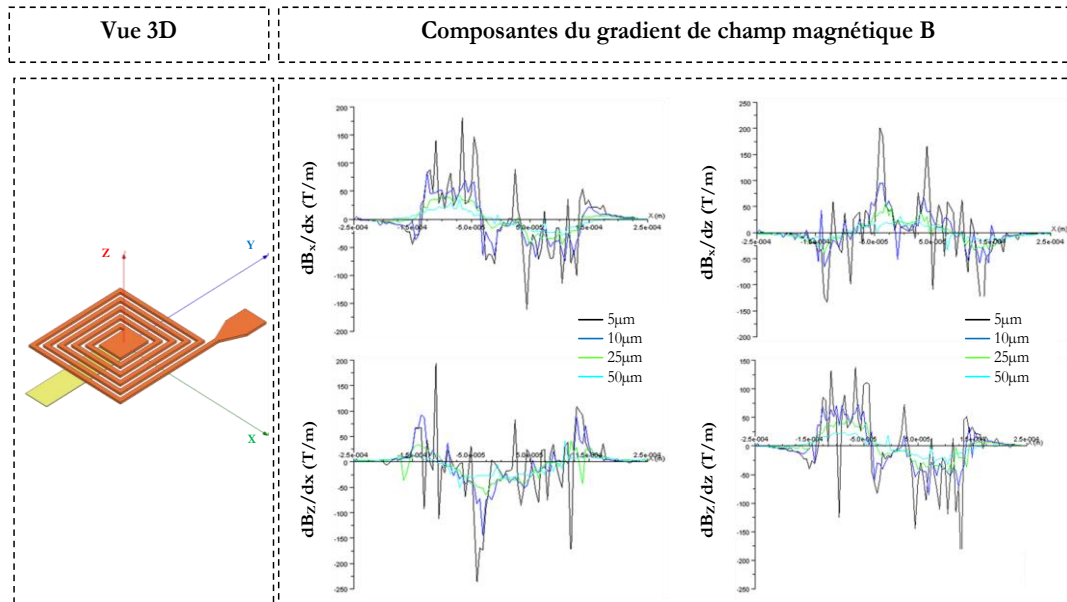


Figure 2.5 Valeurs des composantes du gradient de champ magnétique pour une microbobine de type spirale carrée à 5 spires. La largeur des spires, l'espacement inter-spires et leur hauteur étant respectivement fixés à 10μm, 10μm et 5μm. L'intensité de courant est quant à elle égale à I=100mA.

Pour une microbobine de type méandre serpentin, les résultats obtenus sont présentés sur la figure 2.6 :

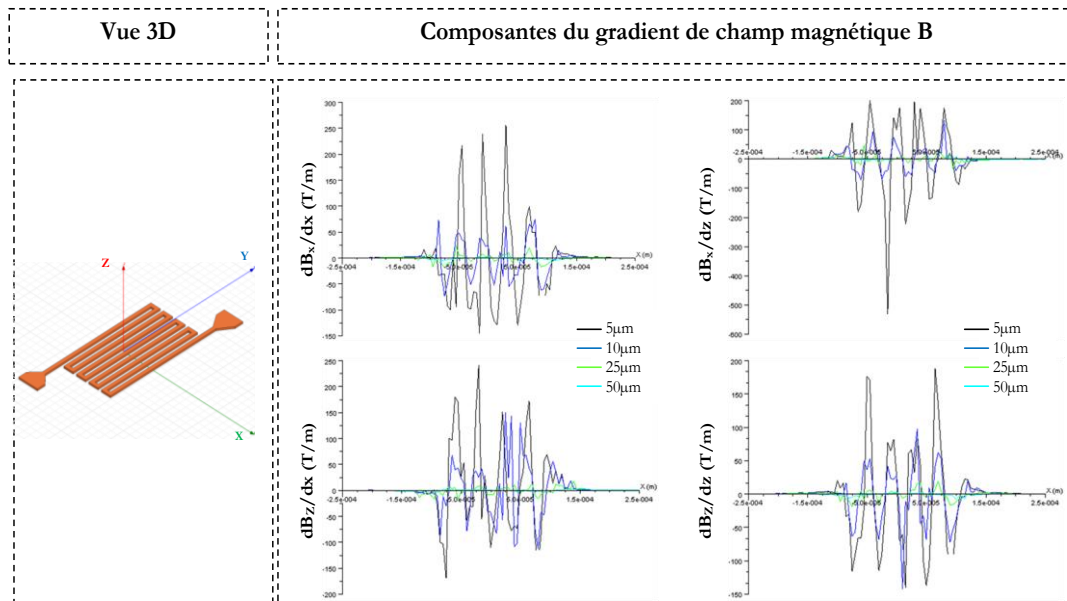


Figure 2.6 Valeurs des composantes du gradient de champ magnétique pour une microbobine de type méandre serpentin à 9 brins. La largeur des spires, l'espacement inter-spires et leur hauteur étant respectivement fixés à 10μm, 10μm et 5μm. L'intensité de courant est quant à elle égale à I=100mA.

Composantes	Microbobines de type spirales		Microbobines de type méandres		
	Carrée	Circulaire	Serpentin	Double-carrée	Double-circulaire
dB_x/dx	125(T/m)	100(T/m)	250(T/m)	150(T/m)	150(T/m)
dB_z/dx	150(T/m)	125(T/m)	225(T/m)	220(T/m)	170(T/m)
dB_x/dz	150(T/m)	125(T/m)	200(T/m)	200(T/m)	175(T/m)
dB_z/dz	125(T/m)	100(T/m)	180(T/m)	150(T/m)	150(T/m)

Tableau 2.4 Valeurs maximales des composantes du gradient de champ magnétique relevé à une hauteur de 5 μ m dans le canal.

Les valeurs maximales des gradients des composantes du champ magnétique sont sensiblement plus grandes pour les dispositifs de type méandres. L'alternance du champ magnétique est à la base de ce type de réponse. Ce qui est particulièrement le cas pour les dispositifs en "aller-retour" où le fait d'avoir une alternance du sens de circulation du courant électrique induit de brusques variations de champ comme on l'a vu précédemment. Ces fortes valeurs semblent cependant insuffisantes pour compenser la faible intensité du champ magnétique induit dans ce type de microbobines. Ce point là sera donc regardé attentivement par le calcul direct des forces magnétiques exercées.

2.2.3. INFLUENCE DU DIMENSIONNEMENT DES SPIRES

Comme on vient de le voir, le comportement magnétique des microbobines est fonction de la topologie du composant. Nous avons également fait varier les dimensions caractéristiques des conducteurs qui les composent, de manière à mettre en évidence leur influence sur la réponse magnétique des microbobines. Pour cela, nous présentons sur la figure 2.7 les résultats obtenus dans le cas de microbobines présentant des lignes de 10 μ m de largeur espacées de 10 μ m, et des lignes de 5 μ m de large espacées de 5 μ m ; le courant d'excitation étant fixé à I=100mA.

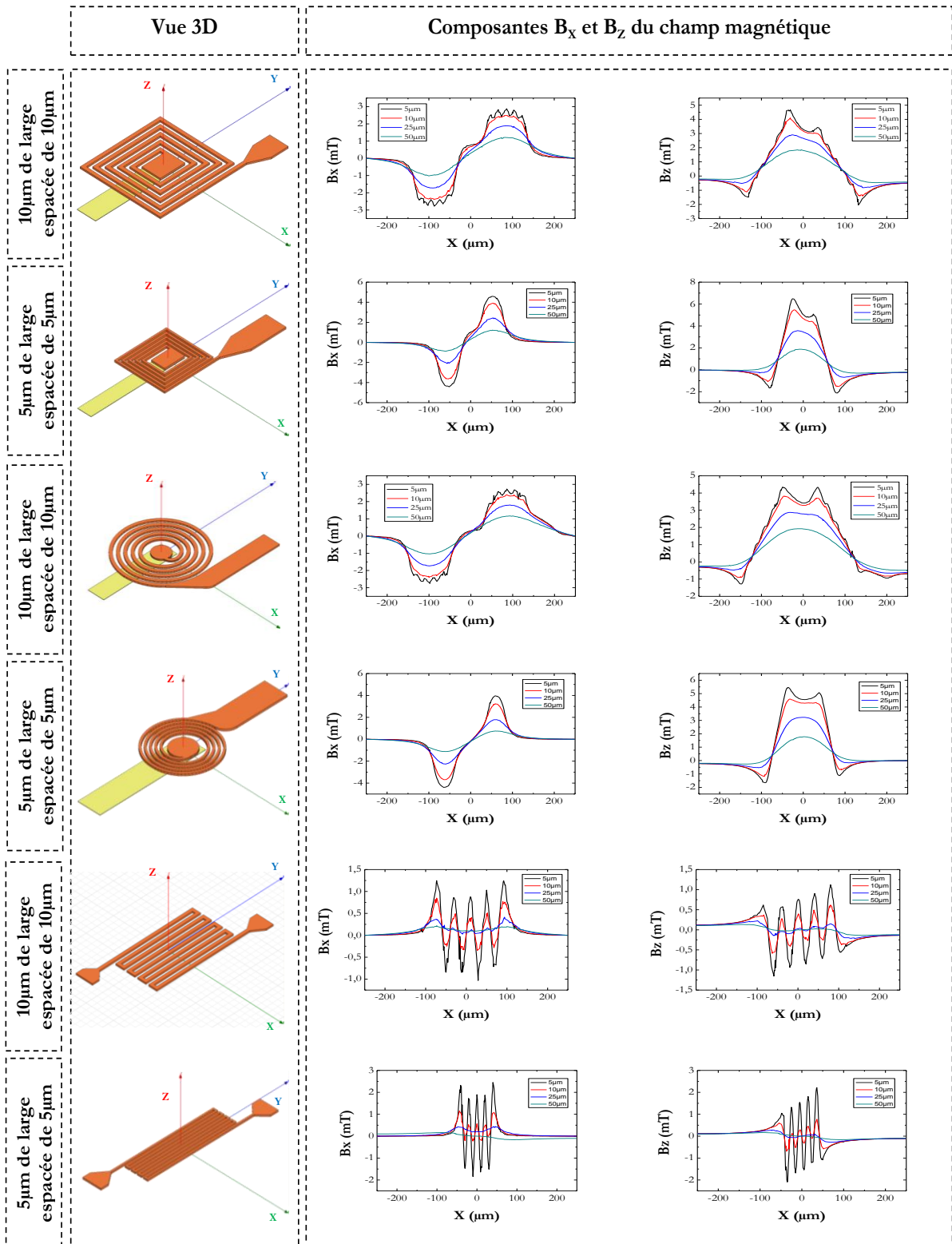


Figure 2.7 Valeurs des composantes B_x et B_z du champ magnétique pour les microbobines de type spirales et méandres en fonction du dimensionnement géométrique des conducteurs.

Les valeurs maximales des composantes B_x et B_z du champ magnétique à 5 μm dans le canal microfluidique, soit 10 μm au dessus de la microbobine, sont reportées sur le tableau 2.5.

	Microbobines de type spirales		Microbobines de type méandres
	Carrée	Circulaire	Serpentin
10µm de large, inter-spires 10µm	$B_{x_{max}}=2,88\text{mT}$ $B_{z_{max}}=4,67\text{mT}$	$B_{x_{max}}=2,75\text{mT}$ $B_{z_{max}}=4,35\text{mT}$	$B_{x_{max}}=1,25\text{mT}$ $B_{z_{max}}=1,15\text{mT}$
5µm de large, inter-spires 5µm	$B_{x_{max}}=4,59\text{mT}$ $B_{z_{max}}=6,48\text{mT}$	$B_{x_{max}}=4,39\text{mT}$ $B_{z_{max}}=5,46\text{mT}$	$B_{x_{max}}=2,45\text{mT}$ $B_{z_{max}}=2,21\text{mT}$

Tableau 2.5 Valeurs maximales des composantes du champ B à 5µm dans le canal, soit 10µm au-dessus de la microbobine à I=100mA.

A intensité égale (I=100mA), les valeurs des composantes B_x et B_z du champ magnétique augmentent considérablement dans les deux cas de familles de microbobines lors du passage de conducteurs de 10µm de large espacés de 10µm à ceux de 5µm de large espacés de 5µm. Ceci est dû à la densité de courant qui est doublée entre ces deux designs. Une densité de courant de 2.10^9 A/m^2 est injectée dans les dispositifs à ligne de 10µm de large contre 4.10^9 A/m^2 pour les dispositifs à ligne de 5µm de large. Le fait de réduire la largeur des conducteurs mais aussi de les rapprocher favorise également cette augmentation de la valeur globale du champ compte tenu du phénomène de superposition décrit précédemment. En effet, dans le cas de microbobines de type spirales (carrée ou circulaire) constituées de conducteurs de 10µm de large espacés de 10µm, l'effet de chaque ligne est visible (marche pour B_z et écrêtage pour B_x) du fait de l'espacement plus grand que pour les dispositifs à lignes de 5µm de large espacées de 5µm où là, pour une même hauteur dans la canalisation, la courbe est plus lissée.

De manière quantitative, lors du passage d'une géométrie de conducteur à l'autre, les microbobines de type spirales circulaires ont la composante du champ magnétique B_x qui augmente d'environ 1,7 fois (passage de 2,75mT à 4,39mT) et la composante du champ magnétique B_z d'environ 1,2 fois (de 4,35mT à 5,46mT). Dans le cas de spirales carrées, les composantes en 'x' et en 'z' du champ magnétique augmentent respectivement de 1,6 fois (de 2,88mT à 4,59mT) et 1,4 fois (de 4,67mT à 6,48mT). Pour une microbobine de type serpent, les composantes B_x et B_z sont doublées.

Intéressons nous maintenant aux composantes du gradient de champ magnétiques en fonction des dimensions géométriques des conducteurs. Nous présentons dans le tableau 2.6 l'ensemble des valeurs maximales de ces composantes relevées à 5µm dans le canal, soit 10µm au-dessus de la microbobine, pour un courant d'excitation fixé à 100mA.

		Microbobines de type spirales	Microbobines de type méandres
Dimensions	Composantes	Circulaire	Serpentin
largeur=10µm, espace=10µm	dB_x/dx	100(T/m)	250(T/m)
	dB_z/dx	125(T/m)	225(T/m)
	dB_x/dz	125(T/m)	200(T/m)
	dB_z/dz	100(T/m)	180(T/m)
largeur=5µm, espace=5µm	dB_x/dz	175(T/m)	520(T/m)
	dB_z/dz	225(T/m)	475(T/m)
	dB_x/dx	175(T/m)	600(T/m)
	dB_z/dx	175(T/m)	475(T/m)

Tableau 2.6 Valeurs maximales des composantes du gradient de champ magnétique relevé à une hauteur de 5µm dans le canal en fonction des dimensions géométriques des conducteurs.

Comme on peut le voir sur le tableau 2.6, à l'instar des composantes du champ magnétique, on relève une augmentation significative des dérivés des composantes du champ magnétique B_x et

B_z , et plus particulièrement dans le cas d'une microbobine de type serpent. A intensité de courant égale, le fait d'augmenter la section du conducteur engendre une diminution de la densité de courant consécutive à une atténuation de la densité de flux magnétique.

Au vue de ces résultats, il apparaît évident que la diminution de l'inter-spire entre chaque ligne conductrice et que l'augmentation de la densité de courant qui les traverse entraînent une augmentation significative, à la fois de l'intensité de champ magnétique et de son gradient. A présent, intéressons-nous à l'influence d'une augmentation de l'épaisseur du conducteur sur le comportement magnétique de la microbobine. Sachant que les bobines de type spirales présentent de meilleures performances, nous avons choisi une microbobine de forme circulaire constituée de conducteurs de $5\mu\text{m}$ de large espacés de $5\mu\text{m}$ pour une épaisseur de $10\mu\text{m}$. La densité de courant étant fixé à 2.10^9 A/m^2 , le calcul des composantes du champ magnétique est effectué à $5\mu\text{m}$ dans la canalisation, soit $10\mu\text{m}$ au dessus du composant. Les résultats des calculs ainsi réalisés sont présentés sur la figure 2.8.

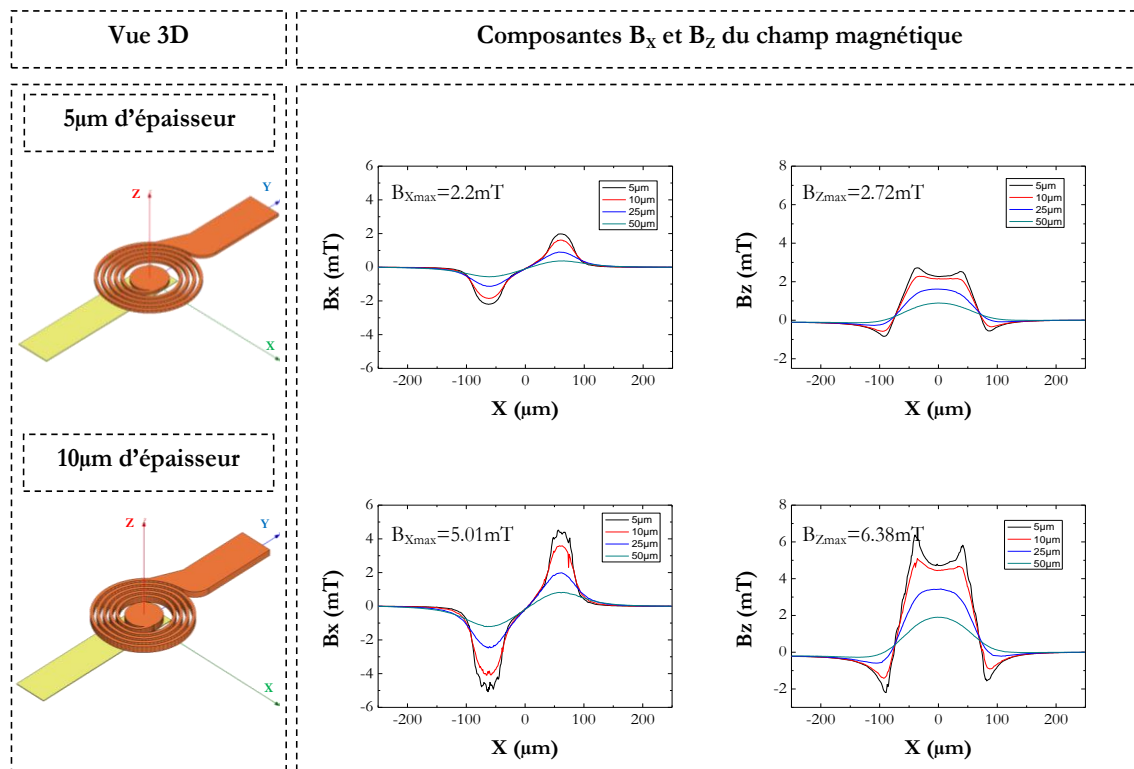


Figure 2.8 Valeurs des composantes B_x et B_z du champ magnétique pour deux épaisseurs de conducteur différentes à densité de courant égale (2.10^9 A/m^2).

Le fait d'augmenter la section du conducteur suivant l'axe 'z' permet de doubler l'amplitude des composantes B_x et B_z du champ magnétique.

Au bilan de ces calculs et en tenant compte des possibilités technologiques, il ressort que les microbobines de type spirales (carrées ou circulaires) sont les plus performantes. D'un point de vue dimensionnement, on montre l'intérêt d'avoir des bobines à faible largeur de ligne, avec un espacement le plus faible possible. Les microbobines présentant des conducteurs de $5\mu\text{m}$ de large pour $10\mu\text{m}$ de haut et espacés de $5\mu\text{m}$ sont les plus efficaces. Cependant, comme nous le verrons ultérieurement, leur réalisation technologique n'est pas aisée. En conséquence, les bobines de section de conducteur carrée, $5\mu\text{m}$ de large pour $5\mu\text{m}$ de haut, présentent le meilleur compromis.

2.2.4. INFLUENCE DU NOMBRE DE SPIRES

Le nombre de spires ou de brins élémentaires constituant la microbobine étant une caractéristique intrinsèque du composant, intéressons nous à son influence sur le comportement magnétique du dispositif. Les résultats présentés sur la figure 2.9 ont été calculés pour des microbobines constituées de conducteurs de section carrée : $5\mu\text{m}$ de large pour $5\mu\text{m}$ de haut, et séparés de $5\mu\text{m}$, l'intensité de courant étant fixée à $I=100\text{mA}$.

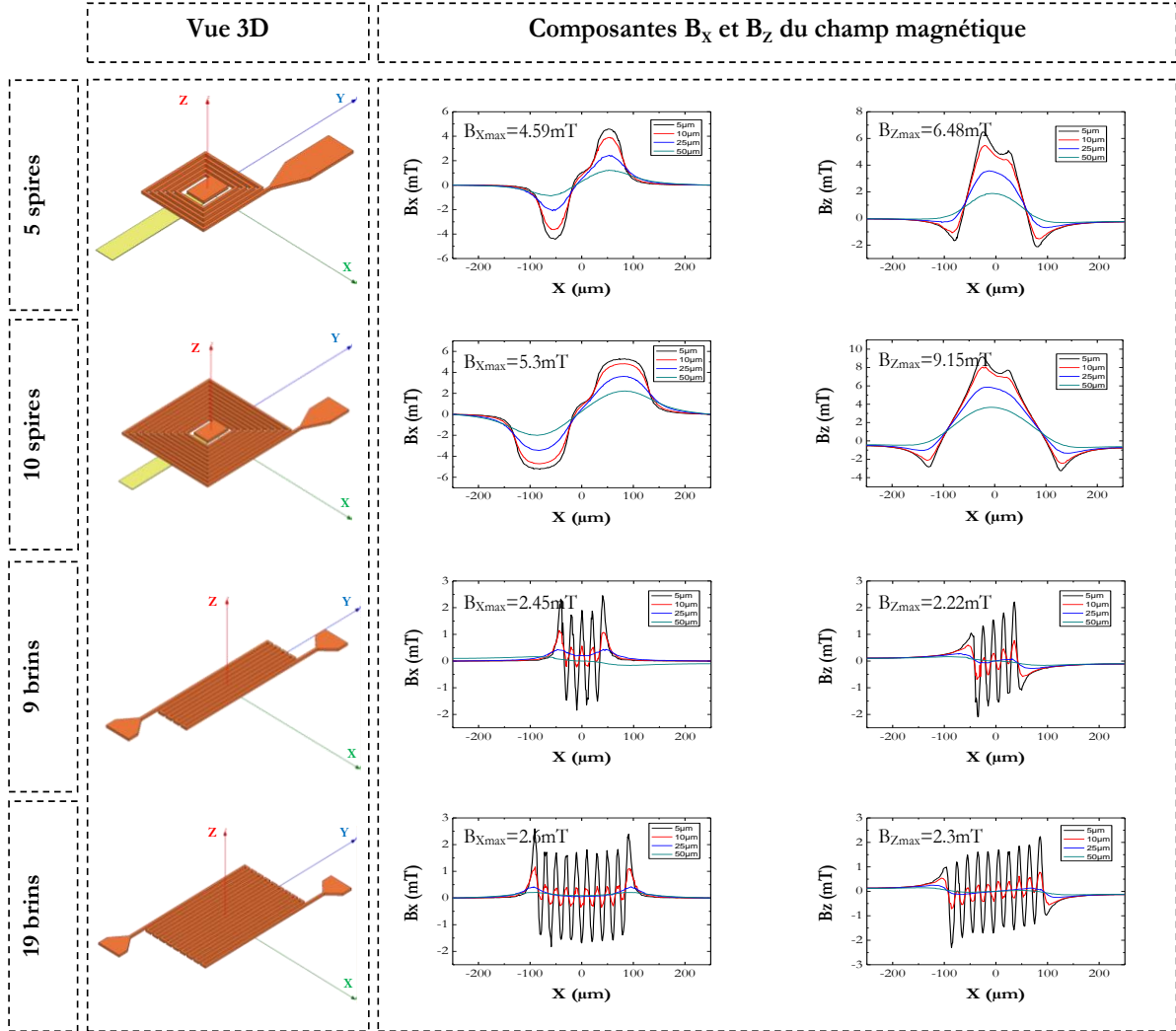


Figure 2.9 Composantes B_x et B_z du champ magnétique pour les microbobines de type spirales et méandres en fonction du nombre de spires. $I=100\text{mA}$.

Dans ce cas d'étude, le fait de doubler le nombre de spires ou de brins entraîne une augmentation des composantes du champ magnétique. Cette augmentation reste toutefois faible. En effet, dans le cas d'une microbobine de type carrée, le passage de 5 à 10 spires induit une augmentation de près de 1,1 fois la composante en 'x' (de $4,59\text{mT}$ à $5,3\text{mT}$) et d'environ 1,4 fois (de $6,48\text{mT}$ à $9,15\text{mT}$) selon la composante 'z' du champ magnétique. Dans le cas d'une microbobine de type serpent, cette augmentation est inférieure à 6% pour B_x (de $2,45\text{mT}$ à $2,6\text{mT}$) et 4% pour B_z (de $2,22\text{mT}$ à $2,3\text{mT}$).

Augmenter le nombre de spires ne permet donc pas d'amplifier de façon significative le champ magnétique généré. On observe cependant, que le champ magnétique induit par une

microbobine est localisé au-dessus de la bobine, ceci quelle qu'en soit la géométrie. Augmenter le nombre de spires est donc un moyen d'élargir la zone d'action du microactionneur.

2.2.5. INFLUENCE DE L'INTENSITE D'ALIMENTATION

Dans cette étude, nous prenons l'exemple d'une microbobine de type spirale circulaire, constituée de 5 spires. Les spires présentent une section carrée de $5\mu\text{m}$ par $5\mu\text{m}$, sont séparées de $5\mu\text{m}$ et sont traversées par une intensité de courant s'étalonnant de 50mA à 150mA. Sur la figure 2.10 sont représentées les composantes B_x et B_z du champ magnétique à une hauteur de $10\mu\text{m}$ au-dessus de la microbobine.

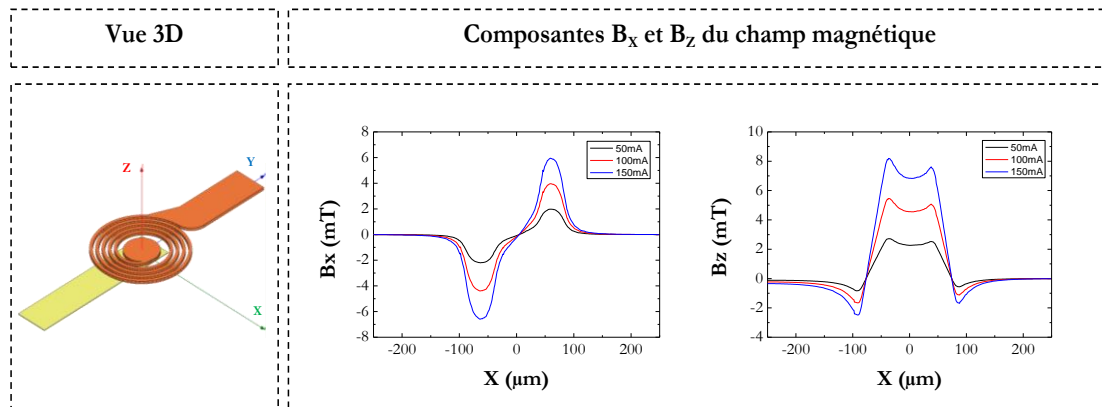


Figure 2.10 Composantes B_x et B_z du champ magnétique dans le cas d'une microbobine circulaire, en fonction de l'intensité de courant: 50mA, 100mA et 150mA. Mesure effectuée à $10\mu\text{m}$ au-dessus de la microbobine.

L'augmentation des valeurs des composantes B_x et B_z du champ magnétique en fonction de l'intensité de courant est significative et suit une évolution linéaire : $B_{x_{\text{max}}}(50\text{mA}) = 2.2\text{mT}$ et $B_{x_{\text{max}}}(150\text{mA}) = 6.6\text{mT}$. Cette évolution est en adéquation avec la loi de Biot-Savart énoncée précédemment (cf. équation 2.16). Cette évolution linéaire du comportement du champ magnétique en fonction du courant I injecté dans la microbobine est illustrée sur la figure 2.11.

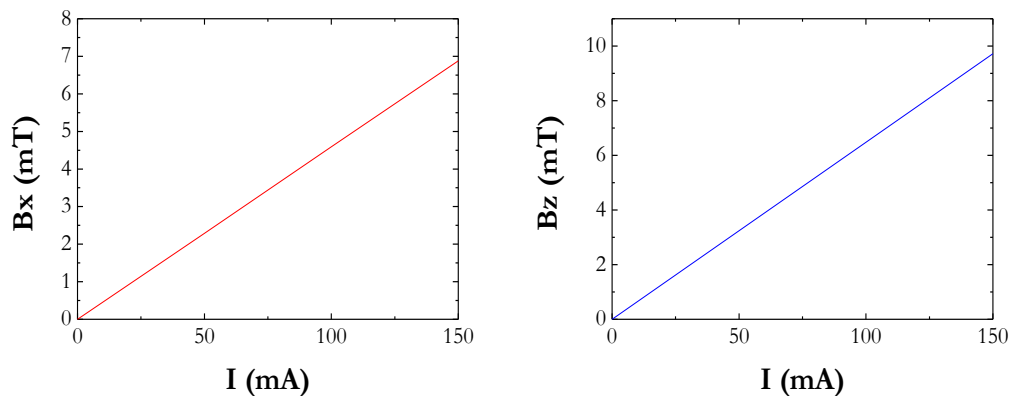


Figure 2.11 Evolution linéaire du champ magnétique en fonction du courant injecté dans la microbobine. Exemple donné: microbobine carrée, $N=5$ spires.

2.2.6. BILAN DES RESULTATS DE SIMULATION

Des résultats obtenus dans ce travail de modélisation, il est possible de dégager quelques règles générales de comportement magnétique des différentes topologies. Sur la figure 2.12 est représentée une synthèse de ces comportements magnétiques (en termes d'intensité de champ magnétique, selon les composantes B_x et B_z) en fonction des conditions énoncées précédemment. L'évolution du champ magnétique produit par une microbobine carrée en fonction du nombre de spires de celle-ci est illustrée sur les deux premiers graphiques de la figure 2.12. Le comportement magnétique en fonction de la topologie (spirale ou méandre) est représenté sur les deux graphiques suivant. Comme on peut le voir sur ces graphiques, le comportement magnétique de deux microbobines (pour chaque topologie) est représenté : carrée et circulaire dans le cas de microbobines de type spirales ; "double-circulaires" et "double-carrées" pour les microbobines de type méandres. Enfin, sur les deux derniers graphiques, on peut observer l'influence de la section S des conducteurs sur la réponse magnétique des microbobines de type spirales.

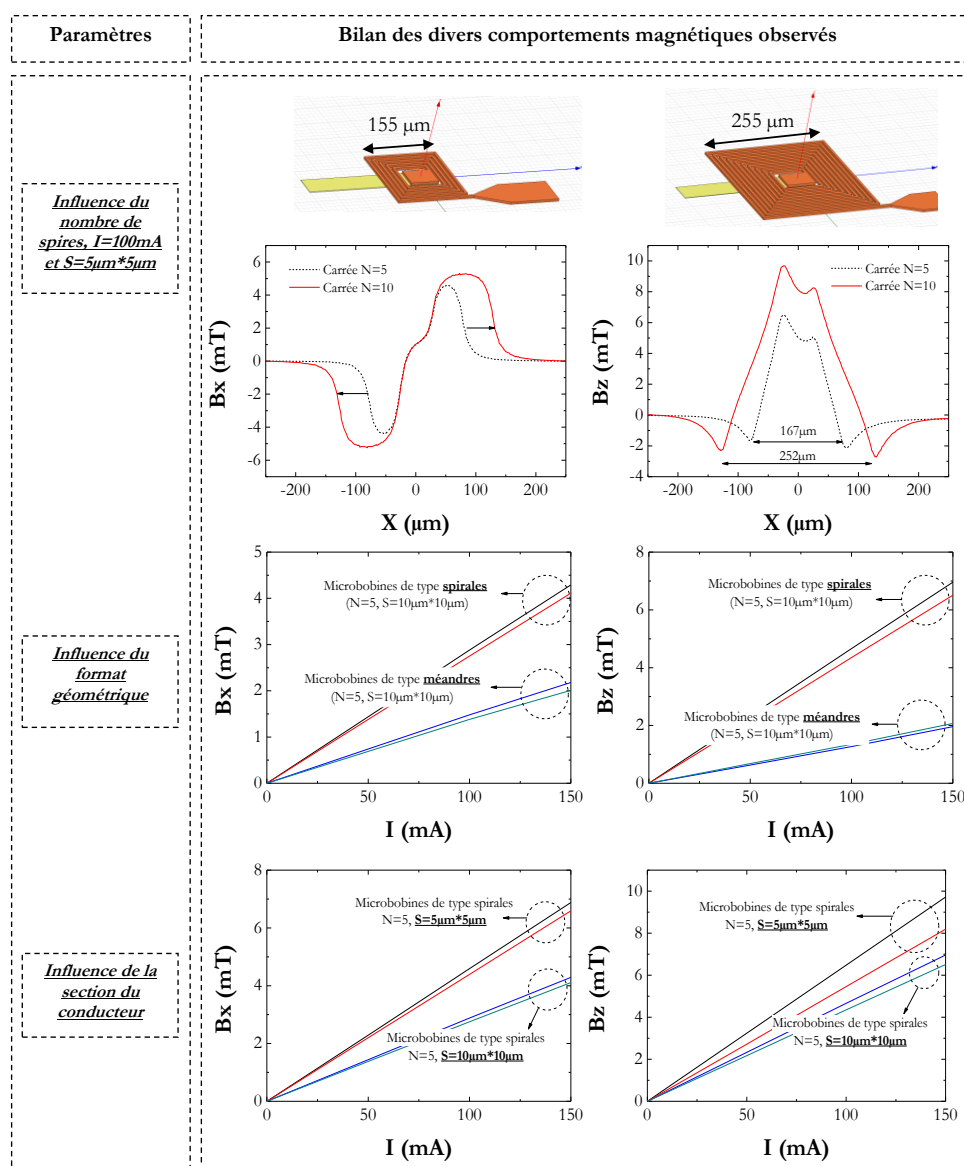


Figure 2.12 Bilan des divers comportements magnétiques observés.

De cette étude comparative, il résulte que les microbobines de type spirales (carrées ou circulaires) ont une réponse magnétique bien supérieure aux microbobines de type méandres. En effet, pour un courant $I=100\text{mA}$, la valeur maximale de la composante en 'x' du champ magnétique créé est 2 fois plus importante que celle générée par une bobine de type méandre. En 'z', la composante est 3 fois plus importante. On voit ainsi que ces bobines à enroulement permettent d'obtenir des champs magnétiques de l'ordre de 3mT à 6mT pour un courant d'intensité égale à 100mA , valeurs tout à fait comparables à celles que l'on trouve dans la littérature (Lee *et al.*, 2001; Massin *et al.*, 2003; Rida *et al.*, 2003). Concernant le dimensionnement des conducteurs et leur positionnement, nous avons mis en évidence que le rapprochement des spires est un paramètre important, mais limité par la technologie, pour favoriser le phénomène de superposition des champs induits et augmenter consécutivement l'intensité du champ magnétique. Ces mêmes conducteurs doivent également présenter une section carrée dans laquelle une forte densité de courant pourra être injectée. Le nombre de spires est également un paramètre important. S'il a peu d'influence sur la valeur de la composante B_x , on constate toutefois que la composante en B_z passe de 6mT à 10mT lorsque le nombre de spire est doublé (passage de 5 à 10). De plus, on observe que la zone d'action est clairement limitée dans son voisinage géométrique. Ce dernier point sera donc à prendre en considération lors de la conception du microactionneur et du canal microfluidique. Sur la figure 2.13 on montre, l'évolution des composantes B_x et B_z du champ magnétique en fonction de la hauteur, et ce à différentes intensités de courant (de 50mA à 150mA). L'exemple ainsi présenté est celui d'une microbobine de type spirale circulaire, composée de 5 tours, présentant des conducteurs de $5\mu\text{m}$ de large pour $5\mu\text{m}$ de haut, et un espacement inter-spires fixé à $5\mu\text{m}$.

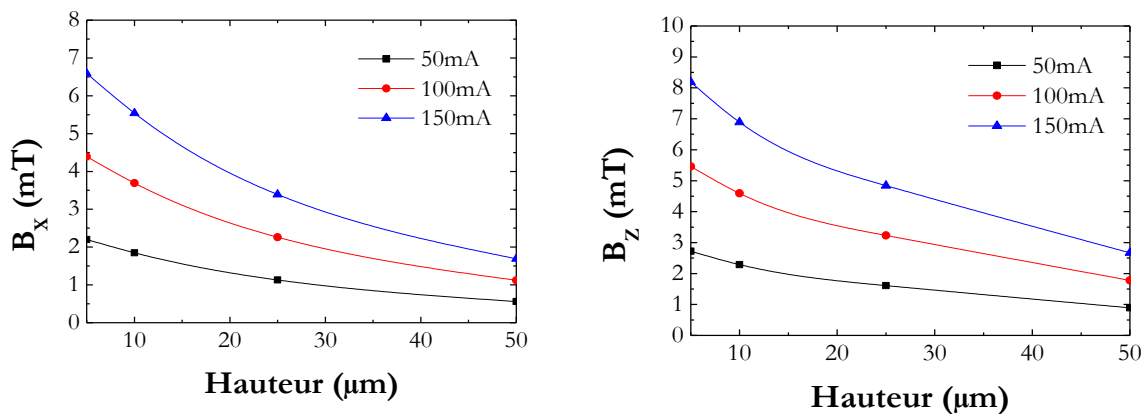


Figure 2.13 Evolution des composantes B_x et B_z du champ magnétique en fonction de la hauteur. Cas d'une microbobine de type spirale circulaire à $N=5$ et $S=5\mu\text{m} \times 5\mu\text{m}$.

Comme on peut le voir sur la figure 2.13, les deux composantes du champ magnétique, B_x et B_z , suivent la même évolution. On note ainsi une nette diminution du champ magnétique en fonction de la hauteur. En effet, à une hauteur au moins égale à $50\mu\text{m}$, le champ magnétique est quasi nul. Cet élément, qui sera discuté à nouveau lors de l'étude de la force magnétique, est à prendre en considération lors de la conception du système microfluidique pour accroître les chances de piégeage et/ou d'aiguillage des microbilles magnétiques.

2.3. DETERMINATION DE LA FORCE MAGNETIQUE EXERCEE SUR UNE MICROBILLE MAGNETIQUE

Comme nous avons pu le définir au cours de la section 2.1.1, la force exercée par le champ magnétique issue de nos dispositifs sur une microbille magnétique, immergée dans un fluide, s'écrit sous la forme :

$$F_{MagTtlx}(x, y, z) = \frac{V_p}{\mu_0} (\chi_p) \left(B_x \frac{dB_x}{dx} + B_y \frac{dB_x}{dy} + B_z \frac{dB_x}{dz} \right) \quad (2.13)$$

$$F_{MagTtly}(x, y, z) = \frac{V_p}{\mu_0} (\chi_p) \left(B_x \frac{dB_y}{dx} + B_y \frac{dB_y}{dy} + B_z \frac{dB_y}{dz} \right) \quad (2.14)$$

$$F_{MagTtlz}(x, y, z) = \frac{V_p}{\mu_0} (\chi_p) \left(B_x \frac{dB_z}{dx} + B_y \frac{dB_z}{dy} + B_z \frac{dB_z}{dz} \right) \quad (2.15)$$

A l'aide de l'outil de calcul numérique Scilab®, la force magnétique résultante de chacun des dispositifs simulés a été calculée pour différentes intensités d'alimentation et ce pour une microbille de 2,8µm de diamètre et une susceptibilité magnétique proche de 1 (0,976). Nous représentons ici, sur les figures 2.14 et 2.15, les composantes suivant 'x' et 'z' de la force pour les microbobines de type spirales et méandres constituées de spires de 10µm de large espacées de 10µm et de 5µm d'épaisseur, pour une intensité de 100mA.

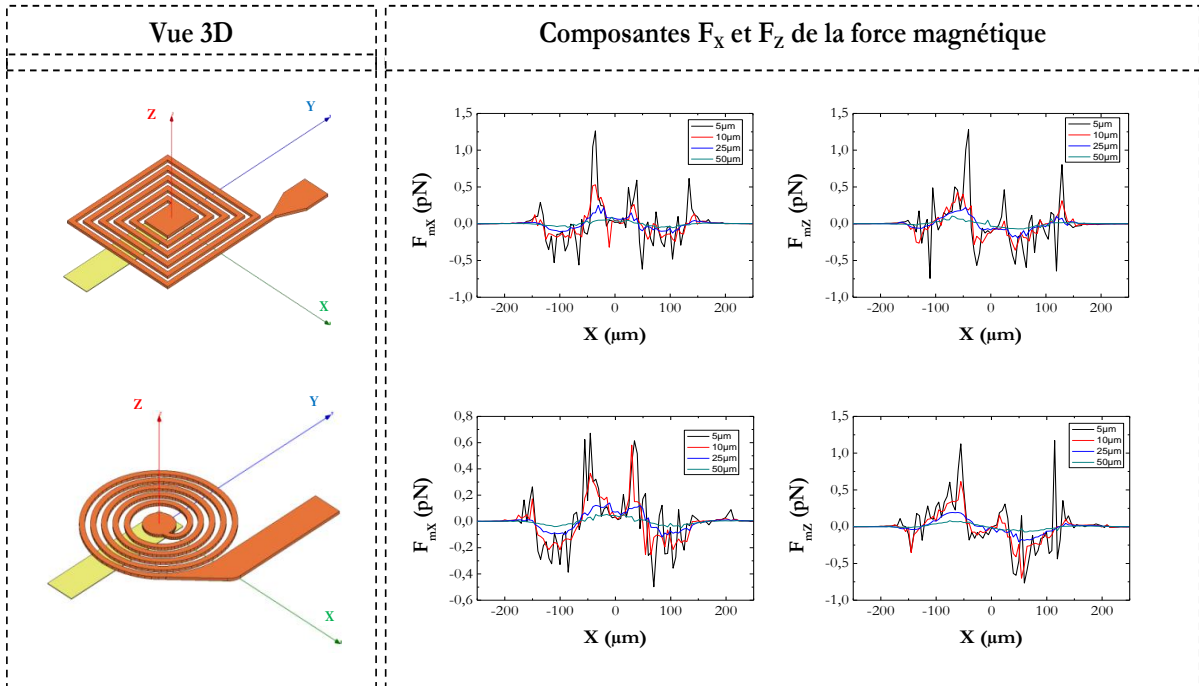


Figure 2.14 Composantes F_{mx} et F_{mz} de la force magnétique pour les microbobines de type spirales.

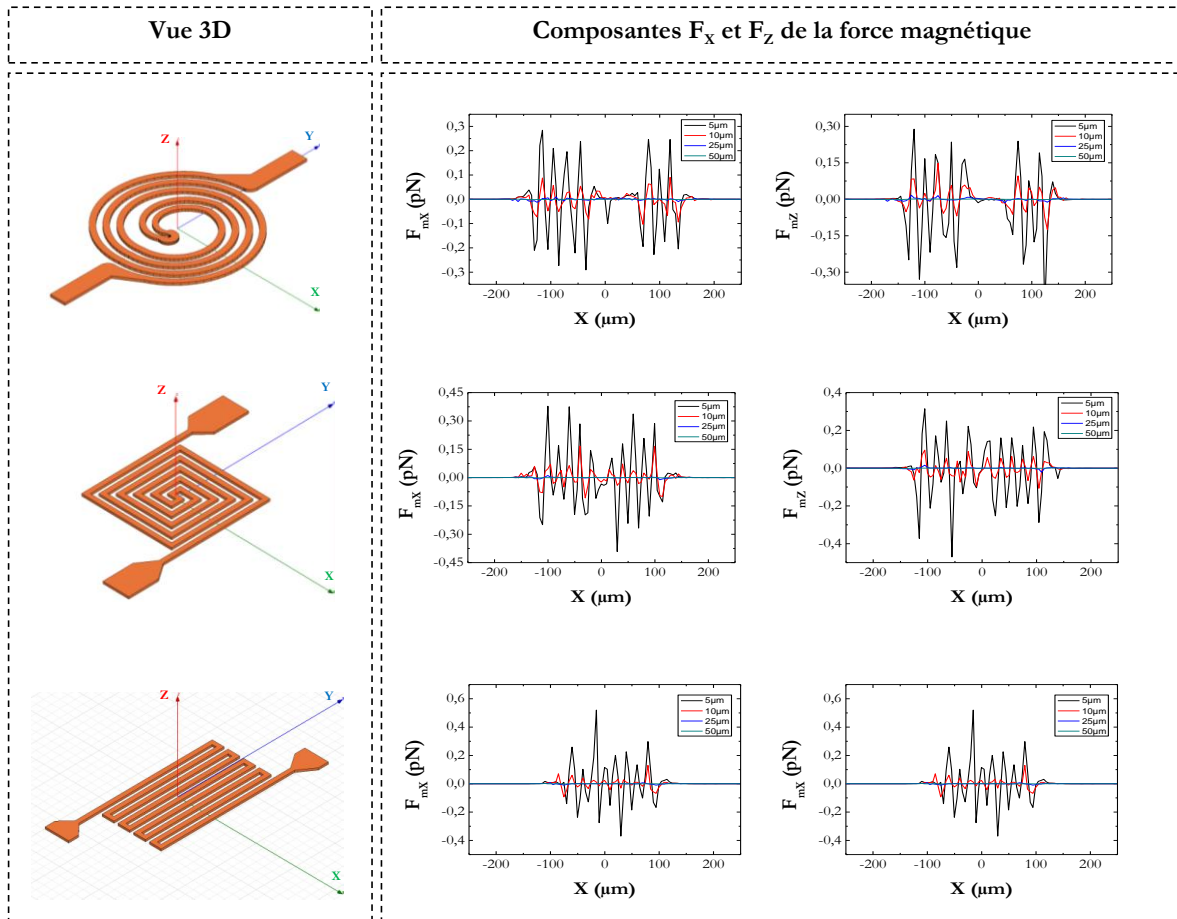


Figure 2.15 Composantes F_{mx} et F_{mz} de la force magnétique pour les microbobines de type méandres.

Dans le tableau 2.7 figure l'ensemble des valeurs maximales F_{mx} et F_{mz} relevées à $5\mu\text{m}$, $10\mu\text{m}$ et $50\mu\text{m}$ dans le canal, soit respectivement, $10\mu\text{m}$, $15\mu\text{m}$ et $55\mu\text{m}$ au-dessus de la microbobine pour un courant d'excitation fixé à 100mA .

Composantes	Microbobines de type spirales		Microbobines de type méandres		
	Carrée	Circulaire	Serpentin	Double-carrée	Double-circulaire
$F_{mx} 5\mu\text{m}$	1,26 (pN)	0,67 (pN)	0,52 (pN)	0,39 (pN)	0,29 (pN)
$F_{mz} 5\mu\text{m}$	1,28 (pN)	1,17 (pN)	0,31 (pN)	0,47 (pN)	0,45 (pN)
$F_{mx} 10\mu\text{m}$	0,53 (pN)	0,58 (pN)	0,13(pN)	0,18(pN)	0,1(pN)
$F_{mz} 10\mu\text{m}$	0,43 (pN)	0,70 (pN)	0,09(pN)	0,11 (pN)	0,15 (pN)
$F_{mx} 50\mu\text{m}$	0,09 (pN)	0,054(pN)	0,02(pN)	0,005(pN)	0,002(pN)
$F_{mz} 50\mu\text{m}$	0,10 (pN)	0,08 (pN)	0,001(pN)	0,002 (pN)	0,002 (pN)

Tableau 2.7 Valeurs maximales des composantes de la force magnétique générée par les diverses microbobines à $5\mu\text{m}$ dans le canal, soit $10\mu\text{m}$ au-dessus des microbobines, à $I=100\text{mA}$.

Sur la figure 2.16 est représentée l'évolution des composantes en 'x' et en 'z' de la force magnétique générée par les différents types de microbobines, pour un courant $I=100\text{mA}$ et à différents hauteurs.

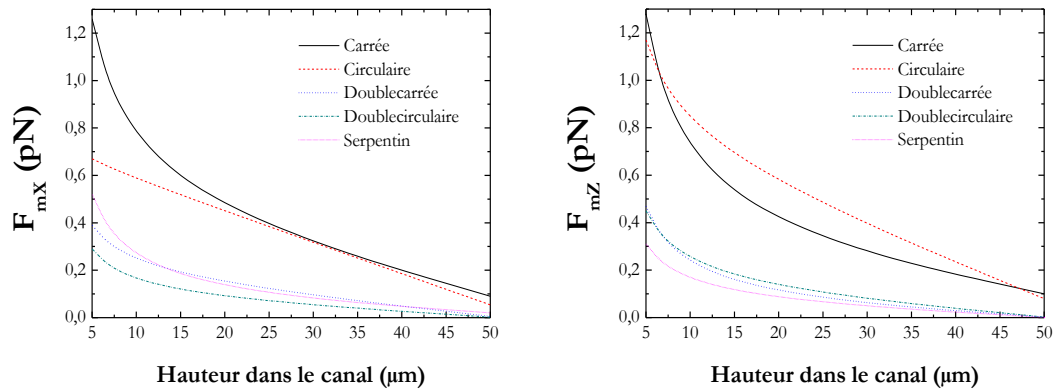


Figure 2.16 Représentation graphique de l'évolution de la force magnétique des différentes microbobines en fonction de la hauteur dans le canal microfluidique.

Du point de vue de la force magnétique qu'elles génèrent, les microbobines de type spirales sont les plus efficaces. En effet, malgré des gradients de champs magnétiques légèrement supérieurs à ceux produits par les microbobines spirales (cf. paragraphe 2.2.2), les microbobines de type méandres restent deux fois moins efficaces. On note également, quel que soit le type de bobines considéré, une forte diminution de la force magnétique en fonction de la hauteur. On voit en effet, que quelle que soit la structure considérée, la force magnétique exercée devient très faible, voire nulle au-delà de 50μm. Cet élément sera à prendre en considération lors de la conception et de la réalisation du canal microfluidique pour favoriser le piégeage des microbilles.

L'exemple présenté sur la figure 2.17 est celui d'une microbobine de type spirale carrée ; le comportement des microbobines circulaires étant très similaire. Sur cette figure, nous montrons l'influence du dimensionnement des spires, de leur espacement mais aussi du nombre de spires.

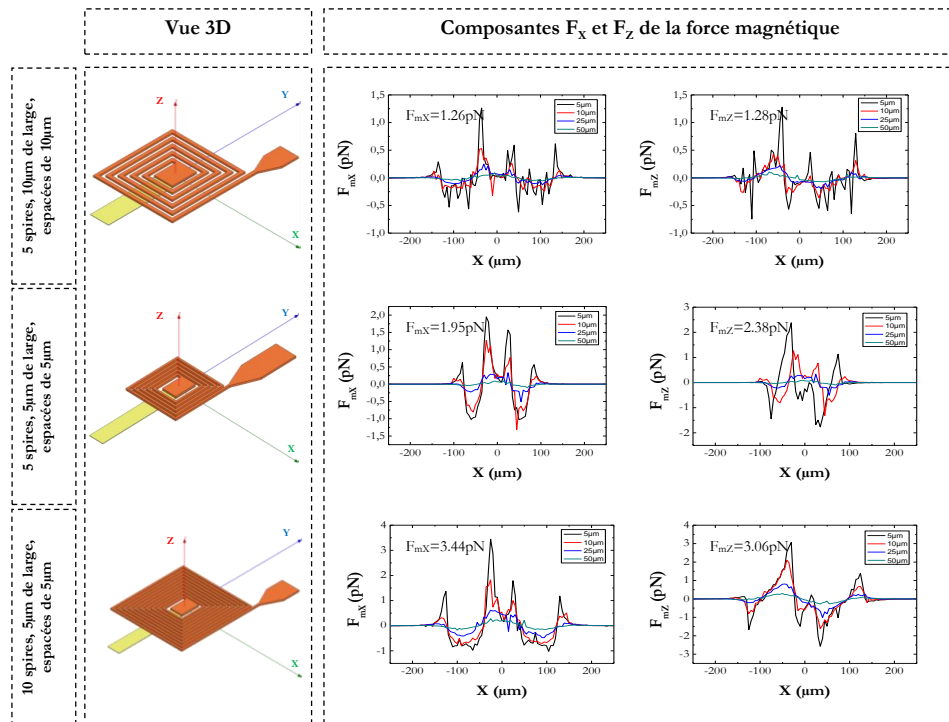


Figure 2.17 Composantes de la force magnétique F_{mX} et F_{mZ} selon les dimensions des conducteurs et leur espacement, ainsi qu'en fonction du nombre de spires constituant la microbobine. Dans les trois cas, $I=100\text{mA}$.

Dans un premier temps, comme dans le cas du champ magnétique, le fait de réduire la section des spires entraîne une augmentation importante des composantes 'x' et 'z' de la force magnétique de 35% (de 1,26pN à 1,84pN) et 46% (de 1,28pN à 2,38pN) respectivement. En doublant le nombre de spires, on augmente également la composante en 'x' d'environ 1,8 fois (de 1,95pN à 3,44pN) et la composante en 'z' de près de 1,3 fois (de 2,38pN à 3,06pN).

Une synthèse montrant l'évolution de la force magnétique (selon la composante 'z') en fonction de divers critères géométriques, des différentes topologies de bobines considérées (spires ou méandres) et des différents dimensionnements des conducteurs (section, espacement inter-spires et nombre d'enroulement) est présentée sur la figure 2.18.

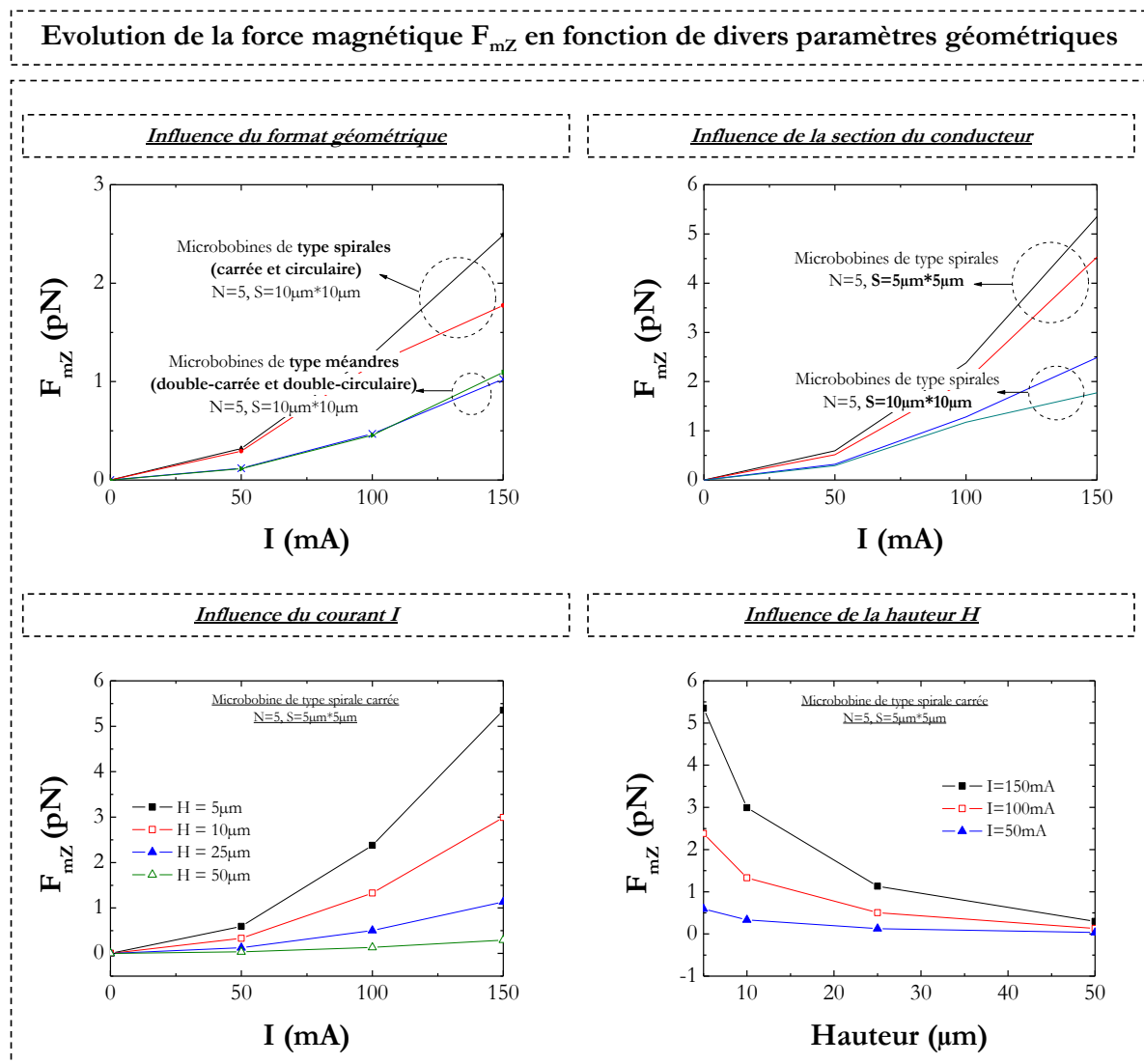


Figure 2.18 Bilan et évolution de la force magnétique F_{mz} générée par les divers types de microbobines selon différents critères géométriques.

De ces comparaisons, il apparaît encore une fois que les microbobines de type spirales (carrées ou circulaires) sont deux fois plus efficaces que les microbobines de type méandre. Cette étude permet également de mettre en évidence l'influence du dimensionnement et du positionnement des spires sur la force magnétique. En effet, lors du passage de spires de 10 μm de large, espacées de 10 μm et haute de 5 μm à des spires de 5 μm de large, espacées de 5 μm et haute de 5 μm , on

observe une augmentation significative de la force magnétique de près de 55%. L'influence de la hauteur sur la force magnétique est un paramètre important à prendre en considération lors de la conception du microsystème. Cette force est toujours plus importante lorsque l'on se situe au plus près de la microbobine. Elle est en effet inversement proportionnelle à la hauteur. Pour compenser cette forte décroissance, une solution consiste à augmenter l'intensité électrique traversant la microbobine (augmentation de la densité de courant).

2.4. FORCES EXERCEES SUR UNE MICROBILLE MAGNETIQUE EN SUSPENSION DANS UN LIQUIDE

Les forces qui agissent sur une particule magnétique en suspension dans un liquide sont :

- force magnétique \vec{F}_m ,
- force gravitationnelle \vec{F}_g ,
- force d'Archimède \vec{F}_A ,
- force de Stokes \vec{F}_d .

Afin de comprendre ou prédire le comportement d'une microbille soumise à un champ magnétique dans un microsystème fluidique, il est important d'évaluer chacune de ces forces et d'en examiner l'influence sur le piégeage ou la déviation des microbilles. La force magnétique ayant été calculée précédemment, nous ne reviendrons pas sur ce point dans cette section.

2.4.1. LA FORCE GRAVITATIONNELLE

La microbille est évidemment soumise à la force de gravité, qui s'écrit :

$$\vec{F}_g = V\rho_p\vec{g} \quad (2.17)$$

avec V le volume de la particule, g la constante gravitationnelle et ρ_p la densité volumique de la particule.

2.4.2. LA FORCE D'ARCHIMEDE

C'est la force que subit la particule immergée dans le fluide et soumise à la gravité, elle est appliquée au centre de celle-ci et est opposée à son poids. Elle s'écrit :

$$\vec{F}_A = V\rho_f\vec{g} \quad (2.18)$$

avec ρ_f la densité volumique du fluide.

2.4.3. LA FORCE DE STOCKES

Les frottements avec le fluide dans lequel se trouve la particule induisent une force, appelée force de Stokes ou de traînée, s'écrivant sous la forme :

$$\vec{F}_d = -6\pi\eta r(\vec{v}) \quad (2.19)$$

La viscosité du milieu η agit comme un frein à cause des frottements occasionnés par le déplacement de la particule de rayon r . En se plaçant dans le cas où la concentration de particules ne modifie pas cette vitesse, dans un fluide s'écoulant à une vitesse uniforme v_f , la force hydrodynamique qui en résulte s'exprime comme suit :

$$\vec{F}_d = -6\pi\eta r(\vec{v}_p + \vec{v}_f) \quad (2.20)$$

avec \vec{v}_p la vitesse de la particule, \vec{v}_f la vitesse du fluide, η la viscosité du milieu.

2.4.4. LE BILAN

A l'échelle macroscopique, le principe fondamental de la dynamique en translation issue de la deuxième loi de Newton énonce que la variation de la quantité de mouvement est égale à la somme des forces extérieures s'exerçant sur le système :

$$\frac{d\vec{p}}{dt} = \sum \vec{F}_e \quad (2.21)$$

En reportant les expressions (2.17), (2.18) et (2.20) dans (2.21), on obtient donc :

$$m \frac{d\vec{v}_p}{dt} = \sum \vec{F}_e = \vec{F}_g + \vec{F}_A + \vec{F}_{Mag}^{Ttl} + \vec{F}_d^{Ttl} \quad (2.22)$$

$$m \frac{d\vec{v}_p}{dt} = V\rho_p \vec{g} + V\rho_f \vec{g} + \frac{V_p}{\mu_0} (\chi_p)(\vec{B}_{bob} \cdot \nabla) \vec{B}_{bob} - 6\pi\eta r(\vec{v}_p + \vec{v}_f) \quad (2.23)$$

La vitesse du fluide est en général une constante du système. L'équation (2.23) peut se mettre sous la forme d'une équation différentielle qui met en relation la vitesse de la particule en fonction de la vitesse du fluide et des forces précédemment citées :

$$m \frac{d\vec{v}_p}{dt} + 6\pi\eta r \vec{v}_p = V\rho_p \vec{g} + V\rho_f \vec{g} + \frac{V_p}{\mu_0} (\chi_p)(\vec{B}_{bob} \cdot \nabla) \vec{B}_{bob} - 6\pi\eta r \vec{v}_f \quad (2.24)$$

Cette équation définit donc la trajectoire de la particule transportée par un fluide soumis à un champ magnétique B généré par une bobine.

2.4.5. COMPARAISON ENTRE FORCE MAGNETIQUE ET FORCE DE TRAINEE

Comme énoncée au cours du premier chapitre de ce document, l'équation (2.24) montre l'importance de la maîtrise du couple F_{mag} / F_d pour une manipulation efficace des microbilles. Pour bien comprendre et estimer les conditions d'utilisation de notre microsystème, un bilan des forces magnétiques en comparaison des forces de traînées exercées par le fluide a été établi. Dans le cas d'une particule de taille micrométrique, les effets de la force gravitationnelle et de la poussée d'Archimède peuvent être volontairement négligés (McCloskey *et al.*, 2000; Wirix-Speetjens *et al.*, 2005). Nous avons donc estimé l'évolution de la force de traînée engendrée par le

fluide (dans notre cas de l'eau), à différentes vitesses d'écoulement ($\mu\text{m.s}^{-1}$), exercée sur une microbille magnétique de rayon $R=1,8\mu\text{m}$. Nous rappelons que la force de Stokes, ou de traînée, s'écrit sous la forme :

$$\vec{F}_d = -6\pi\eta r(\vec{v}) \quad (2.19)$$

avec η la viscosité du fluide (dans notre cas de l'eau, à $T=25^\circ\text{C}$, $\eta=8,9.10^{-4} \text{ N.s.m}^{-2}$), r le rayon de la bille = $1,8\mu\text{m}$ et v la vitesse du fluide (m.s^{-1}). L'évolution de la force de traînée en fonction de la vitesse du fluide ainsi que le comportement de la force magnétique, selon les composantes 'x' et 'z', d'une microbobine spirale carrée à $N=5$, $S=5\mu\text{m}*5\mu\text{m}$ et un espacement inter-spires égal à $5\mu\text{m}$, sont représentés sur la figure 2.19.

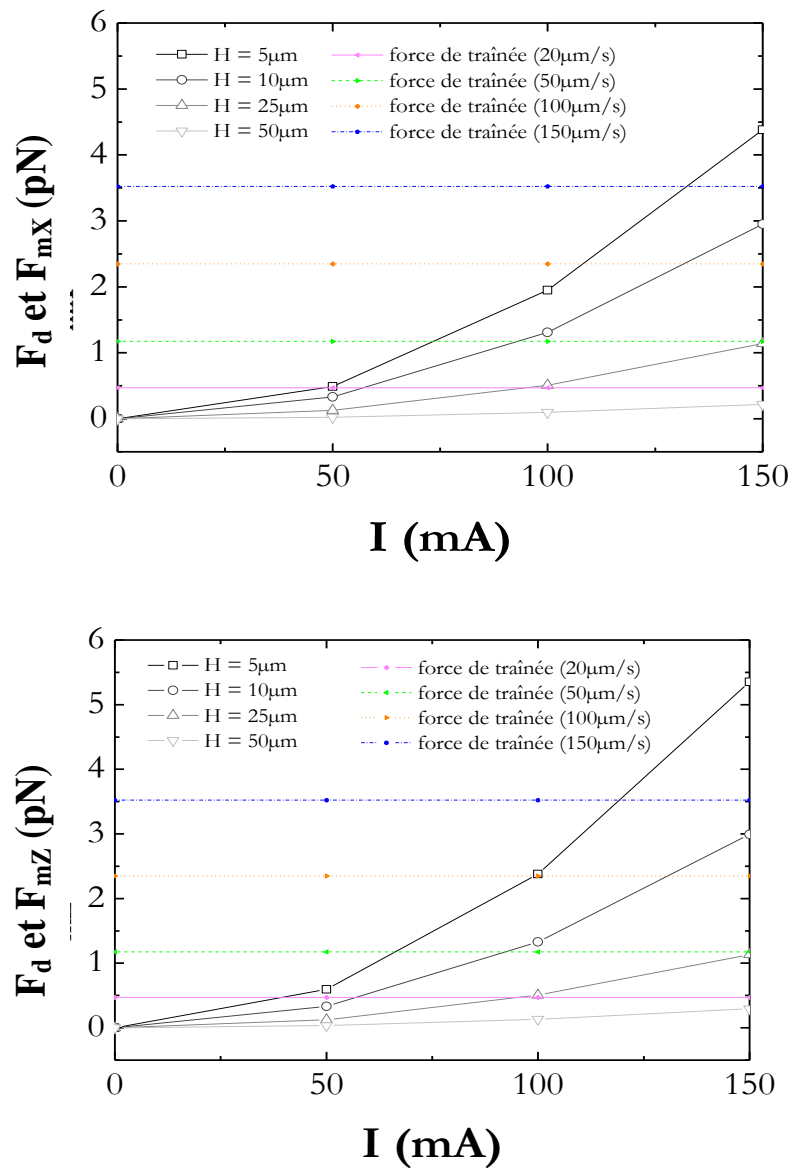


Figure 2.19 Force magnétique et force de traînée.

La force de traînée F_d exercée sur une microbille suit une évolution linéaire en fonction de la vitesse de déplacement du fluide. Pour pouvoir piéger efficacement une microbille, la force

magnétique F_m doit être supérieure à cette force de traînée. Pour répondre à cette condition, on s'aperçoit par exemple, que dans le cas où $I=100\text{mA}$ et $v_f=20\mu\text{m/s}$, la hauteur de la canalisation microfluidique ne doit pas excéder les $25\mu\text{m}$, auquel cas F_{mZ} et F_{mX} sont supérieurs à F_d . Lorsque la vitesse de déplacement du fluide est trop importante, par exemple $150\mu\text{m/s}$, la possibilité de piéger ou dévier cette bille par l'intermédiaire de l'actionneur magnétique est quasi nulle. En effet, pour un courant $I=100\text{mA}$ et une hauteur $H=5\mu\text{m}$ dans le canal, $F_{mX}=1,95\text{pN}$ et $F_{mZ}=2,38\text{pN}$ ce qui est nettement inférieur à $F_d=3,52\text{pN}$.

L'ensemble de cette étude nous permet ainsi de mettre en évidence la corrélation entre la force magnétique générée par le microactionneur et la force de traînée engendrée par le fluide. La prise en compte de ces deux paramètres est donc indispensable lors de la réalisation technologique du dispositif et d'autre part lors de la caractérisation microfluidique du microsystème.

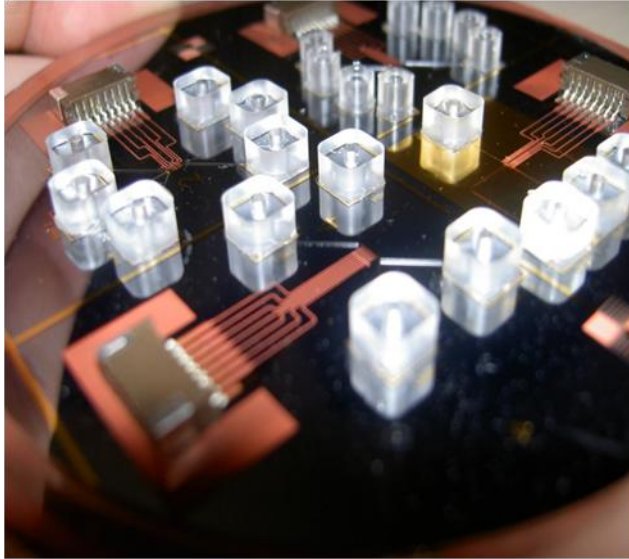
EN CONCLUSION 2

Dans ce deuxième chapitre, nous nous sommes appliqués à décrire dans un premier temps les différentes topologies de microbobines étudiées: type de microbobines (spirales ou méandres), géométrie des conducteurs, nombre d'enroulement... Le bilan de l'ensemble des équations mises en jeu nous permettant d'établir l'expression de la force magnétique exercée sur une microbille magnétique a ensuite été établi.

La modélisation aux éléments finis nous a permis de mieux comprendre le comportement magnétique des diverses structures et de définir de manière optimale les différents paramètres technologiques et électriques à prendre en considération lors de la réalisation technologique et de la caractérisation microfluidique.

En effet, lors de l'étude de la réponse magnétique des diverses microbobines en fonction de leur format géométrique, du nombre d'enroulement les constituant et du dimensionnement des conducteurs, il est apparu évident que les microbobines de type spirales (carrées ou circulaires) présentaient une meilleure efficacité en termes d'intensité de champ magnétique générée vis-à-vis des microbobines de type méandres. De plus, l'influence de la section des conducteurs ($5\mu\text{m}$ de large pour $5\mu\text{m}$ de haut ou $10\mu\text{m}$ de large pour $5\mu\text{m}$ de haut) et de leur espacement ($5\mu\text{m}$ ou $10\mu\text{m}$) sur la réponse magnétique des microbobines ont également pu être mis en évidence. En effet, l'intensité du champ magnétique induit par la microbobine est proportionnelle à la densité de courant qui la parcourt. Le rapprochement des conducteurs permet de favoriser le phénomène de superposition en homogénéisant le champ magnétique au voisinage des spires. L'augmentation du nombre de spires ne permet pas d'amplifier de façon significative le champ magnétique généré. Cependant, nous avons pu observer que le champ magnétique induit par une microbobine est localisé, quelle que soit la géométrie, au-dessus de la microbobine. Cette particularité nous permet de mettre en évidence un élément considérable lors de la réalisation du microactionneur et de la canalisation microfluidique : l'augmentation du nombre de spires entraîne une augmentation de la surface de la bobine et permet donc d'élargir la zone d'action du microactionneur.

Le bilan des forces exercées sur une microbille magnétique, en suspension dans un liquide, nous a permis de confirmer les résultats qui précèdent. Nous avons également pu établir la corrélation entre la force magnétique, générée par la microbobine et exercée sur une microbille, et la force de traînée produite par le fluide sur l'efficacité d'actionnement. Lors de la conception et de la réalisation de la canalisation microfluidique, un compromis entre le débit fluidique et la hauteur du canal devra être établi de manière à optimiser l'efficacité du microactionneur magnétique.



Chapitre 3

Développement d'une plateforme microfluidique instrumentée

SOMMAIRE

Introduction	84
3.1. Technologie d'intégration multi-niveaux	85
3.1.1. Présentation du procédé de fabrication	85
3.1.2. Fabrication de la structure ouverte	86
3.1.3. Capotage de la structure	90
3.1.4. Optimisation du procédé de laminage	94
3.1.5. Réseaux microfluidiques multi-niveaux	97
3.1.6. Vers l'intégration système	99
3.2. Intégration de microactionneurs magnétiques dans un canal microfluidique	100
3.2.1. Les différentes topologies de microbobines de forme spirale à réaliser	101
3.2.2. Les différentes topologies de microbobines de forme méandre à réaliser	101
3.2.3. Présentation du jeu de masques utilisés	103
3.3. Description du procédé de fabrication du système intégré	105
3.3.1. La couche isolante	106
3.3.2. Masque TI-1 : la prise de contact électrique	107
3.3.3. Masque TI-2 : vias électriques et couche isolante	110
3.3.4. Masque TI-3 : croissance électrolytique du cuivre	111
3.3.5. Masque TI-4 : couche de passivation et ouverture des contacts électriques	115

3.3.6. Masques TI-5/TI-6 : canal microfluidique et ouverture des contacts	
électriques	116
3.3.7. Evaluation de l'approche	118
3.4. Les connectiques	119
3.4.1. Connectique fluidique.....	119
3.4.2. Connectique électrique.....	120
En conclusion 3	122

INTRODUCTION

La manipulation de microbilles magnétiques dans les microsystèmes fluidiques connaît depuis quelques années un essor accru d'un point de vue applicatif. La maîtrise des procédés de fabrications, qu'ils soient fluidiques ou microélectroniques, est primordiale dans ce type de réalisation. En effet la miniaturisation des systèmes, la diminution des consommables à utiliser, l'augmentation de la vitesse d'échantillonnage et d'analyse, nécessitent un savoir-faire spécifique tant dans la conception des dispositifs que dans la réalisation même du composant. Dans ce chapitre, nous présenterons la voie technologique de réalisation que nous avons retenue et mise au point. Les réalisations ont entièrement été effectuées dans la salle blanche du LAAS-CNRS et ont fait l'objet de plusieurs pré-études pour valider, ajuster et optimiser certaines étapes technologiques.

Dans la première partie de ce chapitre, nous présenterons la technologie d'intégration mise en place pour la réalisation d'un réseau de canalisations microfluidiques multi-niveaux.

Nous décrirons ensuite dans la seconde partie, la démarche d'intégration globale adoptée pour la réalisation d'une plateforme microfluidique instrumentée.

Enfin, dans une troisième partie, nous détaillerons les différentes étapes du processus de fabrication du système de microactionneurs magnétiques intégré au canal microfluidique.

3.1. TECHNOLOGIE D'INTEGRATION MULTI-NIVEAUX

L'objectif premier de notre étude est de disposer d'une technologie de fabrication de réseaux microfluidiques multi-niveaux s'intégrant dans un microsystème. D'un point de vue purement technologique, un laboratoire-sur-puce peut être défini par le couplage d'un réseau microfluidique et d'un microsystème conventionnel intégrant des actionneurs, des capteurs et de l'électronique. La plupart des technologies actuelles sont basées sur le report de substrats micro-structurés par une étape de "bonding", lourde à mettre en œuvre et source d'imprécision lors de l'alignement. Dans l'état actuel des connaissances présentées dans le chapitre 1, il apparaît clairement que l'utilisation de résines photosensibles et plus particulièrement de polymères photoréticulables recèle des avantages certains. Parmi les différentes résines photosensibles disponibles, la SU-8 se révèle être un matériau de prédilection : procédé simple de fabrication de microstructures à haut facteur de forme, biocompatibilité, excellente résistance chimique, transparence, versatilité, etc.

3.1.1. PRESENTATION DU PROCEDE DE FABRICATION

Le procédé technologique est basé sur le laminage de films secs photosensibles de SU-8 sur un réseau de canalisations ouvertes. Cette méthode de report doit permettre de sceller de façon définitive les deux parties assemblées dans une machine de laminage dédiée (décrite au paragraphe 3.1.2.2). La structuration du film de capotage peut se faire ensuite simplement lors de l'insolation de la SU-8 avec un aligneur conventionnel, ce qui confère à cette méthode une excellente précision, bien supérieure à celle de toutes les techniques de report. Le procédé général utilisé pour la réalisation de réseaux microfluidiques "fermés" est décrit sur la figure 3.1.

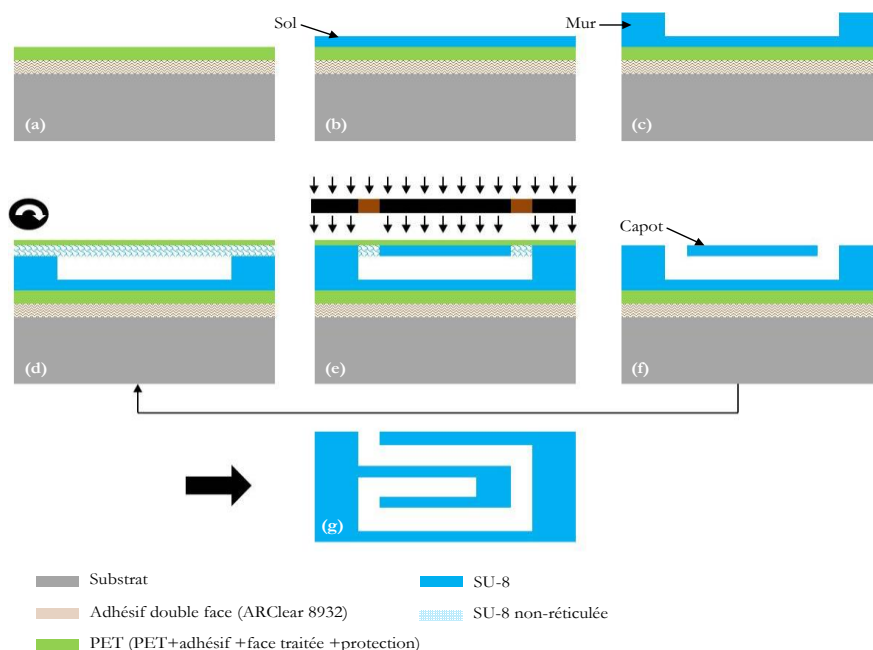


Figure 3.1 Procédé de report de SU-8 par laminage (a) laminage d'une couche d'adhésif et de PET, (b, c) enduction et photolithographie des premiers niveaux de SU-8, (d) laminage du film sec de SU-8 encore photosensible, (e) alignement, insolation et recuit, (f) pelage du PET porteur du film sec et développement, (g) pelage du réseau microfluidique.

Ce dernier commence par (a) le laminage d'un adhésif silicone de qualité optique suivi du laminage d'un film de PET (Polyéthylène Terephthalate) adhésif. Une première couche de SU-8 est

ensuite enduite (b), subit un premier recuit, une insolation et un second recuit. Les paramètres utilisés seront donnés dans la suite du manuscrit. Cette première couche constitue le "sol" de la structure. Un traitement au plasma d'oxygène (puissance du plasma 200W, durée 30s) est ensuite appliqué pour améliorer l'adhérence entre les couches de SU-8. Une seconde couche de SU-8 (c), constituant les murs (ou flancs) de la structure, est alors déposée et structurée de la même manière. Un film sec de SU-8 avec une couche de protection en PET (d) est ensuite laminé à une pression de 2 bars et une température de 65°C. L'ensemble est alors aligné et insolé (e). Une fois la réticulation thermique et le pelage du film de protection effectués, le développement est alors réalisé (f). Les étapes de (d) à (f) peuvent être répétées autant que nécessaire de manière à constituer un réseau tridimensionnel. Enfin, la structure finale, prête à l'emploi, peut être pelée du substrat (g), simplement au moyen d'une pince.

3.1.2. FABRICATION DE LA STRUCTURE OUVERTE

3.1.2.1. PROPRIETES DE LA SU-8

Comme nous l'avons explicité dans le chapitre 1, la SU-8 est une résine époxy de type novolac dont la structure chimique de la fonction de base (Ether Glycidyle de Bisphénol A) est représentée sur la figure 3.2.

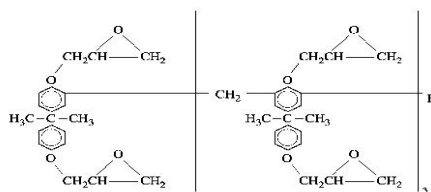


Figure 3.2 Structure chimique de la résine SU-8 (glycidyl-ether-bisphenol-A novolac)(Shaw *et al.*, 1997)

En adjoignant à la résine un photo-initiateur (sel triaryl sulfonium) et un solvant organique de type PGMEA (Propylene Glycol Methyl Ether Acetate), GBL (Gamma-Butyrolactone), MIBK (Methyl Iso-Butyl Ketone) ou encore du Cyclopentanone, la SU-8 devient une résine photosensible négative dont le photo-initiateur est sensible à la gamme d'onde de l'ultraviolet (365nm-436nm). Dans cette plage d'ondes, la SU-8 absorbe très peu d'énergie ce qui lui confère la potentialité d'atteindre de fortes épaisseurs (Shaw *et al.*, 1997; Zhang *et al.*, 2001), tout en conservant un très bon facteur de forme, pouvant atteindre des valeurs de 20 à 50 (Zhang *et al.*, 2001) et des flancs proches de la verticale. Après exposition, la SU-8 est chimiquement et thermiquement stable du fait de sa fonction aromatique (cycles carbonés hexagonaux) et de sa structure hautement réticulée (Lorenz *et al.*, 1997; Shaw *et al.*, 1997; Chang and Kim, 2000). Les températures auxquelles peuvent résister le polymère sont également un point clé. Pour la SU-8, la température de transition vitreuse après réticulation est de $T_g=200^\circ\text{C}$ et la température de destruction du polymère est de $T_d=380^\circ\text{C}$ (Lee *et al.*, 1995).

Compte tenu de ces caractéristiques, cette résine paraît convenir à nos besoins. Toutefois, celle-ci s'avère délicate à mettre en œuvre. Les procédés technologiques de photolithographie de cette résine ont été mis au point et optimisés à partir des procédés standards fournis par le fabricant (Microchem Corp®) et optimisés. En effet, les conditions de température et d'hygrométrie de la salle blanche influent considérablement sur les différents paramètres

technologiques. On notera également que l'approvisionnement de ce type de produit est une difficulté non négligeable dans ce type de travail. En effet, chaque nouveau lot appartient usuellement à une nouvelle génération de résine dont les performances sont supérieures à la précédente mais qui nécessite à chaque fois une nouvelle mise au point pour son traitement ; les quatre générations de SU-8 développées par le fabricant sont : SU-8 ; SU-8 série 20xx ; SU-8 série 20xx Flex ; SU-8 série 30xx.

Les différences se situent dans la composition des résines :

- SU-8 : solvant de type GBL.
- SU-8 série 20xx : remplacement du GBL par du Cyclopentanone de manière à améliorer la mouillabilité de la résine.
- SU-8 série 20xx Flex : adjonction de composés chimiques (de type triméthylolpropane, triacool caprolactone, polyol aliphatique) de façon à améliorer l'adhérence et réduire les contraintes internes de la résine.
- SU-8 série 30xx : amélioration de l'adhérence sur un grand nombre de substrat, en particulier le verre et les métaux.

Les produits utilisés au cours de nos travaux sont les résines de la série 30xx, se déclinant en différentes viscosités, depuis la 3005 fluide (65 cSt) à la 3050 très visqueuse (12000 cSt). Le procédé de fabrication des différentes couches de résines SU-8 30xx est analogue, ceci pour toutes les épaisseurs.

3.1.2.2. LE LAMINEUR

Le lamineur est composé de deux rouleaux métalliques gainés d'une matière caoutchouteuse. Ces rouleaux peuvent être chauffés et régulés indépendamment l'un de l'autre. La rotation motrice est transmise au rouleau inférieur ; la vitesse de rotation étant un paramètre réglable. Le rouleau supérieur a un degré de liberté en translation verticale permettant deux positions, la séparation ou le contact (avec le rouleau inférieur). La pression de contact est réglable via un robinet alimenté en air pressurisé. Le rouleau supérieur entre en rotation par transmission lors du contact avec le rouleau inférieur. Le lamineur utilisé dans la salle blanche du LAAS-CNRS est représenté sur la figure 3.3.

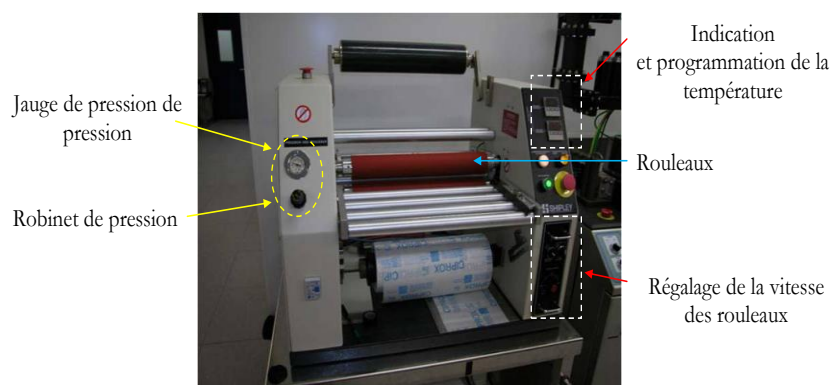


Figure 3.3 Descriptif du Lamineur de type Shipley 350H utilisé

3.1.2.3. ELABORATION DE LA STRUCTURE OUVERTE

Le procédé de fabrication de la structure ouverte d'un réseau de canalisation est représenté sur la figure 3.4(1). La première étape technologique débute par le laminage d'un adhésif double face d'une épaisseur de 50 μ m (Adhesives Research ARClear 8932), sur un substrat de silicium, figure 3.4 (1a). Un film de PET adhésif est ensuite laminé, figure 3.4 (1b), avec son film de protection positionné vers le haut. Ce film de protection présente une épaisseur de 50 μ m en PET. Sa face intérieure a subi un traitement anti-adhérence qui nous permettra de peler la structure finale en fin de processus technologique. L'épaisseur totale de l'empilement PET/adhésif/protection est de 150 μ m.

Une première couche de SU-8 est ensuite enduite à la tournette. A partir des indications du fabricant, la première phase du recuit est exécutée à 65°C. La température est ensuite montée à 95°C (à une vitesse de 10°C.min⁻¹) puis est stabilisée, selon une durée dépendant de l'épaisseur du film désirée, à 95°C; finalement, elle est descendue à température ambiante à une vitesse de 5°C.min⁻¹. Ces profils de températures, représentés en figure 3.4(2), seront conservés et tous les recuits de SU-8 seront exécutés de manière analogue, seule la durée des paliers à 65°C et à 95°C sera modifiée en fonction de l'épaisseur de la couche souhaitée. Un détournage, consistant à éliminer la résine sur les bords du substrat, doit alors être effectué. La résine est ensuite insolée sous UV, puis réticulée lors d'un second recuit dit Post-Exposure-Bake (PEB). La réticulation va alors se propager sur l'ensemble des zones de la résine ayant subi l'insolation sous UV. La couche ainsi structurée servira de sol à la future canalisation microfluidique, figure 3.4 (1c). En appliquant le même procédé technologique que celui décrit précédemment, une deuxième couche de SU-8 sera structurée dans le but de réaliser les murs du micro-canal, figure 3.4 (1d).

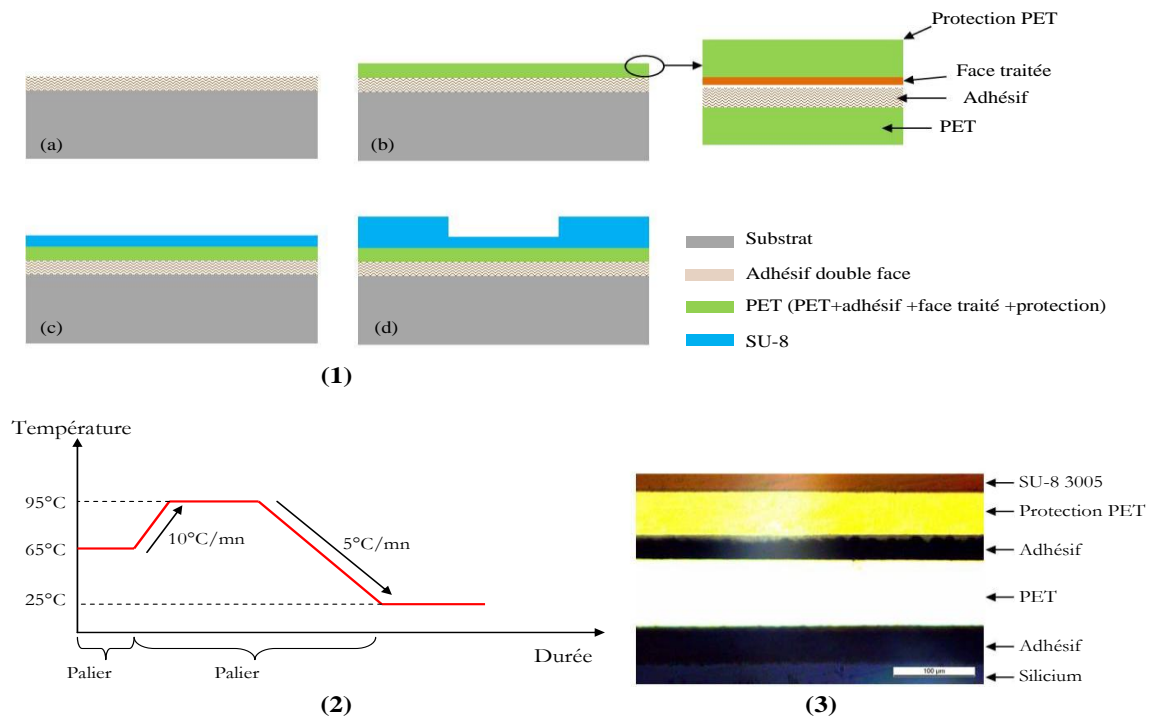


Figure 3.4 (1) Procédé technologique de fabrication du canal microfluidique ouvert. (2) Conditions de recuit des résines SU-8 (soft-bake ou post-exposure-bake). (3) Photo prise au microscope optique d'une section de la structure montrant ainsi l'empilement des différentes couches.

Selon le domaine d'application visé (biologie/chimie analytique), la largeur et la hauteur de ces canalisations seront comprises entre 10 μ m et 100 μ m, et la longueur pourra atteindre une dizaine de centimètres. Pour chaque épaisseur de résine à déposer, les paramètres de vitesse de rotation (rpm), d'accélération (rpm/s) et de temps de rotation (s) sont à définir au préalable. Pour ces différents dépôts, trois formulations de résine SU-8 seront utilisées: la 3005 pour des films d'épaisseur comprise entre 2 μ m et 10 μ m, la 3025 pour des films d'épaisseur comprise entre 25 μ m et 50 μ m et la 3050 pour des épaisseurs supérieures à 50 μ m. En ce qui concerne la réalisation du dépôt à la tournette, un pré-étalement à faible vitesse de rotation est nécessaire (et il devient quasi-indispensable dans le cas de résines fortement visqueuse). Le Soft-bake (pré-recuit) et le PEB (post-recuit) sont réalisés dans les mêmes conditions que décrites précédemment. L'insolation sous UV est réalisée à l'aide de différents types d'aligneurs. Finalement, la révélation de la résine s'effectue dans un bain de PGMEA (Propylene Glycol Methyl Ether Acetate). Le tableau 3.1 résume l'ensemble des paramètres technologiques mis au point pour l'élaboration des différentes épaisseurs de résines souhaitées.

Epaisseur	Spin coating ⁷	Soft-Bake ⁸	Dose UV (mJ/cm ²)	PEB	Développement (mn)
2 μ m SU-8 3005 vol. 4ml	Step1 :500, 100, 10s Step2 :1800, 300, 30s	1'65°C 2'95°C	200	1'65°C, 1'95°C	2
10 μ m SU-8 3005 vol. 4ml	Step1 :350, 300, 10s Step2 :900, 900, 30s	1'65°C 7'95°C	95	1'65°C, 3'95°C	5
25 μ m SU-8 3025 vol. 4ml	Step1 :350, 300, 10s Step2 :3800, 3000, 30s	1'65°C 15'95°C	170	1'65°C, 3'95°C	9
50 μ m SU-8 3050 vol. 8ml	Step1 :500, 500, 10s Step2 :3200, 1500, 30s	1'65°C 27'95°C	217	1'65°C, 3'95°C	12
100 μ m SU-8 3050 vol. 8ml	Step1 :500, 500, 10s Step2 :1450, 1500, 30s	1'65°C 44'95°C	365	1'65°C, 3'95°C	15

Tableau 3.1 Paramètres technologiques nécessaires à l'élaboration des différentes épaisseurs de résine SU-8

A titre d'illustration, diverses canalisations microfluidiques en SU-8 sont montrées sur la figure 3.5. Comme on peut le voir sur la figure 3.5(c), les flancs des micro-canaux sont bien définis et présentent un profil vertical. Nous n'avons pas noté de décollement de la résine du substrat, ni de décollement entre les deux couches de SU-8, ce qui souligne une excellente tenue mécanique.

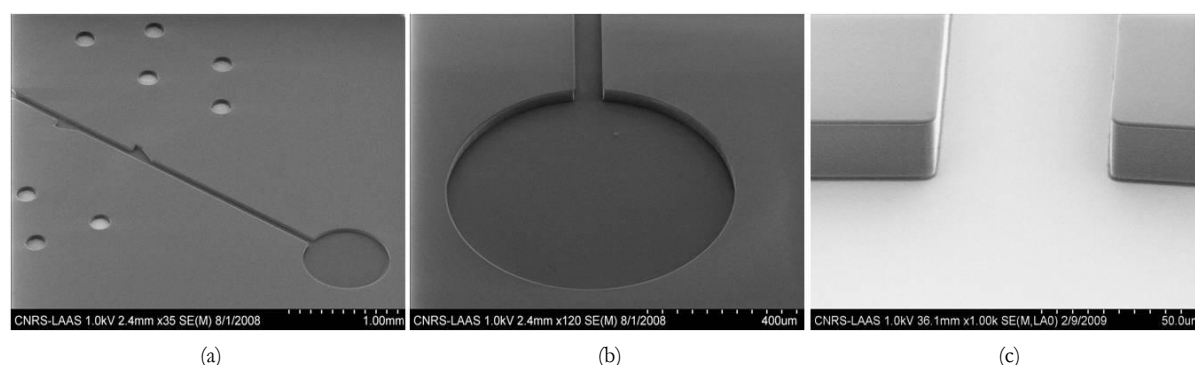


Figure 3.5 Images MEB de canaux microfluidiques ouverts : (a) canal microfluidique de 25 μ m d'épaisseur et 100 μ m de large ; (b) réservoir microfluidique de 1mm de diamètre pour une hauteur de 50 μ m ; (c) entrée d'une canalisation de 50 μ m de large pour 25 μ m de haut.

⁷ **Spin-coating** : vitesse et accélération de la tournette sont exprimées respectivement en rpm et en rpm/s

⁸ **Soft Bake et PEB** : la durée des paliers successifs à 65°C et 95°Cs est exprimée en minute, puis une descente à 25°C à 5°C/min est effectuée.

3.1.3. CAPOTAGE DE LA STRUCTURE

D'une manière générale, pour réaliser des canalisations microfluidiques, il est nécessaire de les fermer de telle sorte qu'il soit possible d'y faire circuler des fluides. Les solutions proposées pour le capotage d'une structure ouverte sont multiples : utilisation de couches sacrificielles en SU-8 (Chung and Allen, 2005), report d'une couche de polymère sur une structure ouverte (Svasek *et al.*, 2004; Haeffliger *et al.*, 2005), etc. Dans les techniques de report de couche de polymère (SU-8) sur structure ouverte (SU-8), deux méthodes peuvent être utilisées:

- report d'un film déjà réticulé de SU-8 sous une pression de plusieurs bars à une température comprise entre 100°C et 120°C (Blanco *et al.*, 2004). Cette technique nécessite donc un alignement précis et la résolution est limitée par la qualité de cet alignement ;
- report d'un film sec encore photosensible de SU-8 sur la structure ouverte (Jackman *et al.*, 2001; Cheng *et al.*, 2004). L'insolation s'effectue donc après report du film sec au travers d'un substrat transparent aux UV. La précision de la photolithographie constitue un avantage incontestable de la méthode.

L'analyse de la seconde approche montre qu'après insolation, le substrat doit être retiré si la couche reportée doit être structurée. Les substrats utilisés pour le report du film sec photosensible en SU-8 sont en général en verre (Tuomikoski and Franssila, 2005). Pour libérer la canalisation microfluidique de tout support rigide, mais également afin de structurer la couche de report, il est indispensable de graver chimiquement le substrat de verre dans un bain d'acide fluorhydrique durant plusieurs heures. Cependant, en plus de l'agressivité du bain, l'immersion de la SU-8 dans un milieu acide ne permet pas de révéler le polymère car celui-ci réticule en milieu acide. Pour s'affranchir de cet inconvénient, une solution consiste à retirer le substrat après report en utilisant la mauvaise adhérence de la SU-8 sur certaines surfaces telles que le téflon, les couches minces fluorocarbonnées... (Cheng *et al.*, 2004; Haeffliger *et al.*, 2005). Les résultats ainsi obtenus sont insatisfaisants car ils présentent des difficultés importantes en termes de contrôle du décollement et de reproductibilité.

3.1.3.1. ELABORATION ET REPORT DU FILM SEC PHOTOSENSIBLE EN SU-8

Compte tenu de ces éléments, l'utilisation d'un support flexible, présentant une faible adhérence avec la SU-8 et transparent aux rayonnements UV est recommandée. Les travaux effectués par P. Abgrall au cours de précédents travaux de thèse menés au LAAS-CNRS (Abgrall *et al.*, 2006) ont montré, que l'utilisation d'un film polyester de type PET présentait de sérieux avantages : faible adhérence avec le polymère, résistance chimique et compatibilité avec les solvants de la SU-8, transparence optique... Le procédé général de fabrication d'un réseau microfluidique multi-niveaux tridimensionnel est donc basé sur le principe de la superposition de couches de SU-8 en combinant la photolithographie et le laminage de films secs encore photosensibles.

Le procédé de fabrication d'un film sec est identique au procédé de fabrication de la structure ouverte en SU-8 illustré sur la figure 3.4(1). Ce processus technologique est initié par le laminage

d'un film adhésif double face suivi de celui d'un film en PET. Une couche de SU-8 est alors enduite à la tournette avant que l'ensemble subisse un premier recuit. La durée de ce premier recuit est volontairement exagérée (d'environ 30% par rapport aux indications du fabricant) de manière à évaporer un maximum de solvant afin d'éviter que la couche de SU-8 ne flue dans la canalisation lors de l'étape de laminage. L'ensemble, film de protection du PET / film sec de SU-8 photosensible, est ensuite pelé du substrat. L'optimisation des conditions d'élaboration de ce film sec photosensible permet un contrôle précis de ses dimensions et en particulier de son épaisseur.

Le report du film sec de SU-8 sur une structure ouverte, comportant des canaux de dimensions variables, a donc été réalisé par la méthode de laminage. La technique utilisée consiste à assembler les deux parties du dispositif en les faisant passer entre les deux rouleaux d'un lamineur, comme illustré sur la figure 3.6.

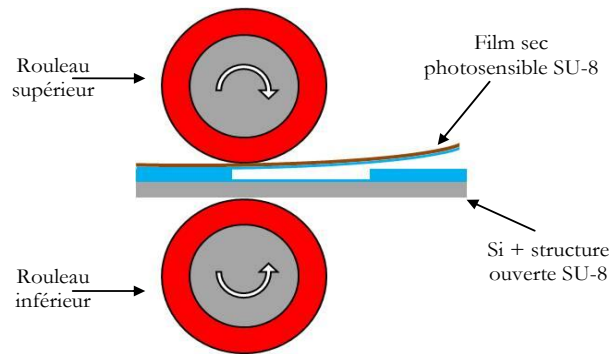


Figure 3.6 Représentation schématique de l'étape de laminage d'un film sec photosensible de SU-8 sur une structure ouverte en SU-8.

3.1.3.2. REDUCTION DES CONTRAINTES MECANIQUES

Compte tenu de la différence entre les coefficients d'expansion thermique de la SU-8 (52ppm.K⁻¹) et du silicium (2,5ppm.K⁻¹), des contraintes mécaniques importantes sont induites lors des différents cycles thermiques (Feng and Farris, 2003). Ces fortes contraintes peuvent être source de divers problèmes : difficultés lors de l'alignement, apparition de fissures et de cassures... Ces problèmes étant récurrents lors du dépôt de couches épaisses de SU-8, une nouvelle formulation de la résine SU-8 (série 30xx), proposée par Microchem, vise à diminuer les contraintes résiduelles par l'adjonction de divers composés chimiques (Microchem Corporation).

Pour quantifier ces contraintes, nous avons mené une étude sur le stress résultant des différentes couches de SU-8 déposées sur un substrat de Si d'épaisseur 525 µm. En se basant sur l'équation de STONEY (3.1), les déformations du substrat occasionnées par la présence de ces couches font apparaître une courbure uniforme, de rayon R, inversement proportionnelle à la contrainte σ_f exercée par le film de SU-8 :

$$\sigma_f = \frac{1}{6} \cdot \frac{E_s}{1-\nu_s} \cdot \frac{t_s^2}{t_f} \cdot \frac{1}{R} \cdot \left\{ 1 + \left(\frac{\frac{E_f}{1-\nu_s}}{\frac{E_s}{1-\nu_s}} \right) \cdot \left(\frac{t_f}{t_s} \right)^3 \right\} \quad (3.1)$$

avec : $E / (1-\nu)$ le module de Young biaxial, t l'épaisseur (substrat ou film) et R le rayon de courbure.

Les valeurs utilisées dans ces calculs pour les coefficients de Poisson ν du silicium et de la SU-8 sont respectivement de 0,17 et 0,22, et pour le module de Young E respectivement de 150 GPa et de 4,4 GPa. Connaissant les valeurs du module d'Young biaxial du substrat et du film de SU-8 ainsi que leurs épaisseurs respectives, la mesure du rayon de courbure est effectuée grâce à l'utilisation d'un profilomètre mécanique (de marque TENCOR).

Les résultats des mesures de contraintes exercées par des films de SU-8 (famille 20xx et 30xx) d'épaisseur 100 μm déposées sur un substrat de Si d'épaisseur 525 μm sont reportées sur la figure 3.7. On constate que ces contraintes ont une évolution temporelle assez comparable, permettant une relaxation significative d'environ 35% des contraintes après une durée de l'ordre de 25h. Après stabilisation, un différentiel important, de l'ordre de 50%, permet de quantifier le gain en contraintes obtenu par l'utilisation de la SU-8 3050 par rapport à la SU-8 2075. Par ailleurs, on observe sur ce graphique que le niveau de contrainte après le premier recuit (soft-bake) reste faible : 2Mpa dans le cas de la série 2075 et 0,5Mpa pour la série 3050. Ce niveau de contrainte étant faible, il autorise un contact uniforme du masque et du wafer lors de l'insolation. C'est après l'insolation et le second recuit (Post-Exposure-Bake), donc après la réticulation, que sa valeur s'accroît considérablement : 17Mpa pour l'ancienne formulation et 5,8Mpa pour la 3050. On note que dans le cas du film réalisé avec la 3050, l'application d'un hard-bake⁹ entraîne également une forte élévation de la contrainte d'environ 30%. Ce recuit étant optionnel (Microchem Corporation), il sera donc préférable de ne pas l'effectuer afin d'éliminer tout risque de déformation des structures et d'éventuels problèmes lors de l'alignement des couches supérieures.

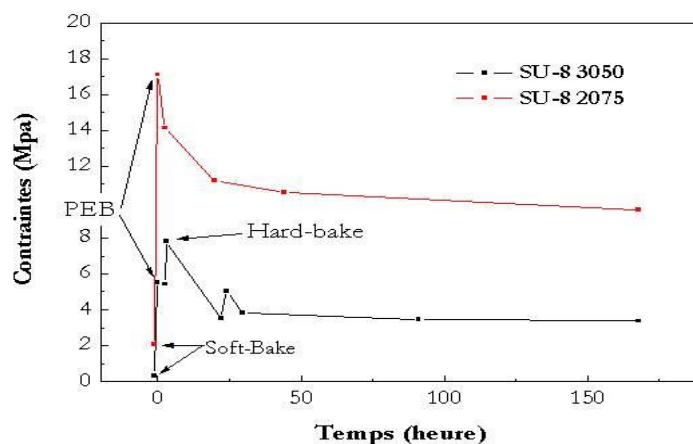


Figure 3.7 Contraintes dans un film épais de SU-8 100 μm , et évolution au cours du temps. Deux formulations de résine testées: SU-8 2075 et SU-8 3050.

Comme nous venons de le voir, le comportement mécanique de la nouvelle série de SU-8 est en accord avec les informations données par le constructeur. A savoir, la diminution des niveaux de contrainte par une modification de la composition chimique de la résine. Le comportement mécanique d'une couche épaisse (ici 100 μm) a également été comparé à celui d'une couche mince (ici 10 μm) comme le montre la figure 3.8.

⁹**Hard-bake** : recuit final, optionnel, permettant de solidifier la structure et les flancs des canalisations. Il est généralement effectué à 115°C durant 2min.

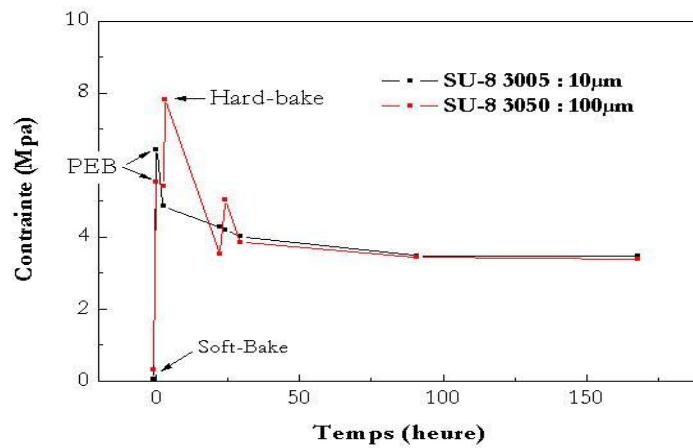


Figure 3.8 Evolution des contraintes mécaniques, dans un film épais (100µm) de SU-8 3050 et dans un film mince (10µm) de SU-8 3005, au cours du procédé technologique et en fonction du temps.

Compte tenu des niveaux de contraintes ainsi mesurés, il est difficile de mettre en évidence une différence notable entre les deux épaisseurs de films de SU-8. On peut malgré tout affirmer que l'on est en présence de films très peu contraints ce qui favorise considérablement l'empilement de plusieurs niveaux de canalisations microfluidiques.

Comme nous avons pu l'indiquer précédemment, la fabrication, d'un film sec photosensible de SU-8 mais également la réalisation de la structure ouverte, débutent toujours par le laminage d'un adhésif et d'un film de PET de manière à pouvoir reporter le film sec sur la structure ouverte et d'autre part de manière à pouvoir peler du substrat le réseau microfluidique. Il semble donc intéressant d'étudier l'effet de l'incorporation d'un film de PET sur le comportement mécanique des couches de SU-8. Les résultats ainsi obtenus sont présentés sur la figure 3.9.

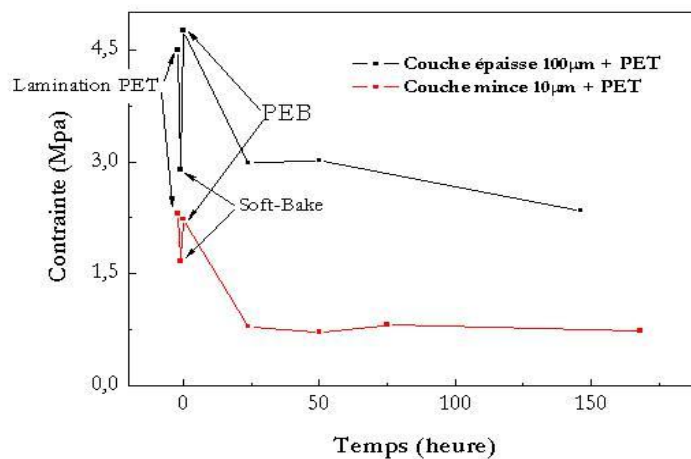


Figure 3.9 Contraintes dans un empilement PET adhésif / couche de SU-8 de 100µm et 10µm

On estime que l'incorporation d'un film de PET adhésif provoque une diminution des contraintes d'environ 30% dans le cas de la couche de 100µm et de 80% dans le cas de la couche de 10µm.

3.1.4. OPTIMISATION DU PROCEDE DE LAMINAGE

Les opérations de fermeture des canalisations doivent obéir au cahier des charges suivant :

- assurer une étanchéité parfaite des parties en contact physique;
- garder intact les profils verticaux des canalisations;
- donner "un plafond" sans flambage ou fluage.

Sachant que les paramètres de pression, température et vitesse des rouleaux sont ajustables, nous avons procédé à une étude systématique de l'influence de chacun d'entre eux, puis de leurs influences croisées sur les profils des canaux fermés. L'ajustement des deux parties à assembler a nécessité également la prise en compte du positionnement et de la configuration de la structure ouverte du réseau microfluidique par rapport aux rouleaux (Calistri, 2006).

La mise au point et l'optimisation du procédé de laminage ont été conduites au travers de nombreux essais; nous reportons ci-après les principaux résultats obtenus sur des structures ayant les caractéristiques suivantes :

- partie basse : le sol des micro-canaux en SU-8 a une épaisseur de $20\mu\text{m}$, les murs une hauteur de $50\mu\text{m}$ pour des largeurs comprises entre 10 et $500\mu\text{m}$;
- *partie haute* : film photosensible en SU-8 d'épaisseur $20\mu\text{m}$.

3.1.4.1. PARAMETRES PRINCIPAUX

3.1.4.1.1. Pression de laminage

En la faisant varier de 2 bars à 4 bars, nous avons étudié son influence en fixant la température des rouleaux à $T=65^\circ\text{C}$ et leur vitesse de rotation à $v=1\text{m/min}$.

Sur la figure 3.10 nous avons reporté quelques exemples de profils de canalisations fermées à des pressions de 2 et 3,5 bars.

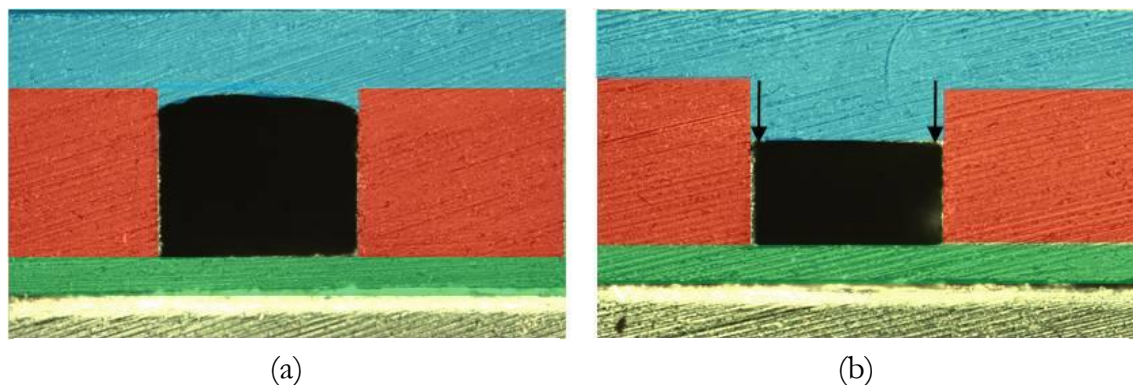


Figure 3.10 Photos de coupes montrant l'effet de la pression de laminage sur le profil de canalisation fermées par un film de $20\mu\text{m}$ d'épaisseur : (a) 2 bars et (b) 3,5 bars.

Le sens de laminage¹⁰ est perpendiculaire à la canalisation. Pour une pression de 3,5 bars on observe une déformation du capot d'environ 35%. Cet effet peut avoir des conséquences importantes pouvant entraîner l'obstruction de la canalisation. Pour une pression de 2 bars les résultats sont concluants et c'est cette valeur qui sera utilisée pour le reste des laminages.

¹⁰ **Sens de laminage** : angle d'insertion des micro-canaux entre les rouleaux.

3.1.4.1.2. Température de laminage

La figure 3.11 montre l'effet de la température de laminage sur le profil des canalisations microfluidiques pour des valeurs de pression et de vitesse des rouleaux fixées respectivement à 2 bars et 1m/min.

En se plaçant au-dessus de la température de transition vitreuse ($T_{g_{SU-8}} = 45^{\circ}\text{C}$ avant réticulation de la résine), on s'assure d'une bonne adhésion entre le capot et les murs du micro-canal. Les travaux expérimentaux, réalisés par la suite, avec circulation de liquide, ne montreront pas de défaillance en termes de tenue mécanique et d'étanchéité de la structure.

Sur la figure 3.11, on peut constater que pour une température de laminage comprise entre 65°C et 80°C le film de capotage des canaux flue de façon significative dans les canaux : plus la température augmente, plus ce phénomène prend de l'ampleur.

Par ailleurs, on observe sur la figure 3.11 (c), une déformation importante du capot et un fluage de la résine à l'intérieur de la canalisation lorsque la température dépasse les 80°C . Le profil de canalisation ainsi obtenu s'apparente à celui rencontré dans le cas d'une pression trop importante.

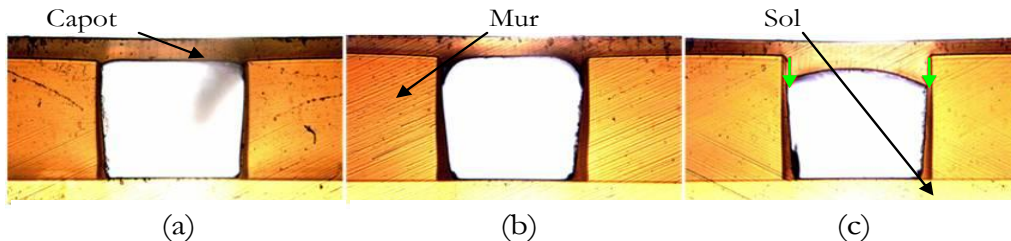


Figure 3.11 Photos de coupes montrant l'effet de la température de laminage sur le profil de capotage: (a) 55°C , (b) 65°C et (c) 80°C .

3.1.4.1.3. Vitesse de laminage

La vitesse de report du film sec photosensible de SU-8 sur la structure ouverte en SU-8 a également fait l'objet d'une étude paramétrique réalisée pour une pression de laminage et de température des rouleaux à 2 bars et 65°C . Des coupes de canaux fermés représentatifs de l'influence de ce paramètre sur les profils obtenus sont reportées en figure 3.12.

Pour des vitesses comprises entre 0,3 et 0,5m/min les profils de canalisations présentent des défauts dus au fluage de la résine sur les flancs, comme on peut le voir sur les photos de la figure 3.12 (a et b). Pour une vitesse fixée à 1m/min, on peut constater sur la figure 3.12 (d) que la canalisation fermée présente un profil quasi-parfait, dépourvu de coulage ou fluage du capot.

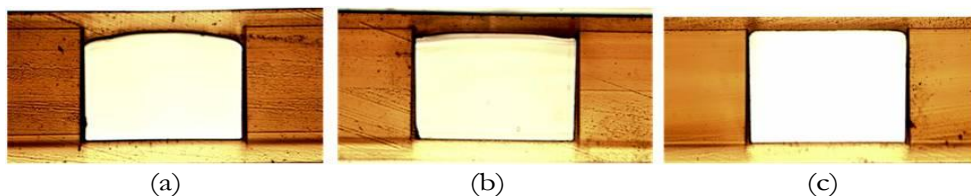


Figure 3.12 Photos de coupes montrant l'effet de la vitesse de laminage sur le profil de capotage: (a) 0,3m/min, (b) 0,5m/min et (c) 1m/min.

Pour conclure ce paragraphe sur l'optimisation des paramètres technologiques des conditions de laminage, il apparaît clairement que le bilan thermomécanique du processus entraîne des

contraintes et défauts importants ; ces effets peuvent être limités par le choix de paramètres adéquats de pression et de température. Par ailleurs, la durée du laminage (qui renvoie à la vitesse de rotation des rouleaux) joue un rôle considérable dans l'optimisation de ces facteurs.

Ainsi, nonobstant le positionnement des canaux par rapport aux rouleaux, nous avons défini les conditions optimales fixées à $P=2$ bars, $T=65^{\circ}\text{C}$ et $v=1\text{m/min}$ pour réaliser les dispositifs microfluidiques dans le cadre de ce travail.

3.1.4.2. PARAMETRES SECONDAIRES

D'un autre côté et afin d'adapter le procédé de laminage aux conditions particulières d'élaboration de certains canaux, il nous a paru important d'étudier l'influence du positionnement de ces derniers par rapport aux lignes directrices des rouleaux du lamineur et leur espacement sur le profil de canalisation.

3.1.4.2.1. Influence de l'angle d'insertion

Sur la figure 3.13 on peut voir une représentation schématisée des conditions d'insertion de micro-canaux entre les rouleaux du lamineur et de leurs positionnements vis-à-vis de ces derniers.

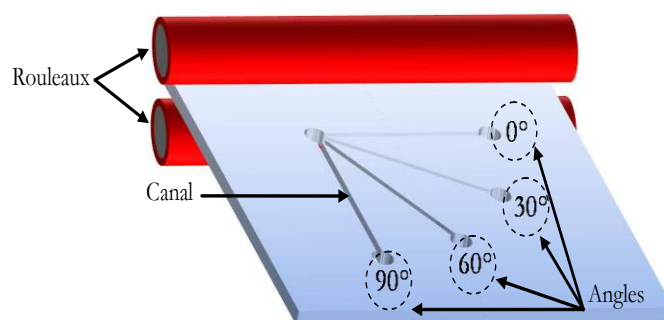


Figure 3.13 Représentation de l'angle d'insertion des micro-canaux.

Pour mettre en évidence l'influence de l'angle sur le profil de capotage, 4 valeurs différentes ont ainsi été étudiées : 0° , 30° , 60° et 90° .

La figure 3.14 montre les résultats obtenus lors de cette étude : on y constate que plus l'angle d'insertion des micro-canaux est faible moins le profil de capotage est bon. En effet, pour un canal entrant perpendiculairement aux rouleaux, le profil obtenu est plat contrairement au profil obtenu avec des angles d'insertions inférieur à 90° .

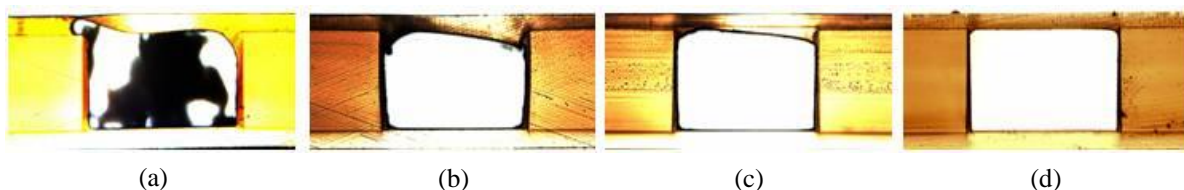


Figure 3.14 Photos de coupes montrant l'influence de l'angle d'insertion sur le profil de capotage: (a) 0° , (b) 60° , (c) 30° et (d) 90° .

3.1.4.2.2. Influence du "pas" entre les canaux

De façon à identifier l'incidence de la distance séparant des micro-canaux de 250 μ m de largeur sur le profil de capotage, une étude faisant varier le "pas" de 100 μ m à 9750 μ m, a été menée. Les résultats de cette étude sont présentés sur la figure 3.15 sous forme de coupes transversales.

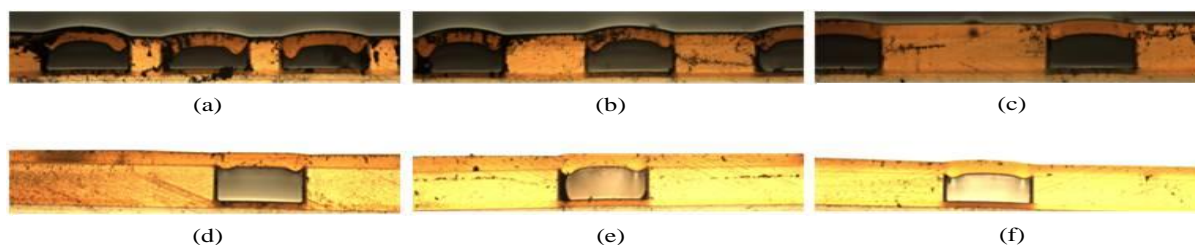


Figure 3.15 Photos de coupes montrant l'influence du "pas" entre les canaux sur le profil de capotage: (a)100 μ m, (b) 250 μ m, (c) 500 μ m, (d) 1500 μ m, (e) 2750 μ m et (f) 9750 μ m. Conditions de laminage : P=2 bars, T=75°C et v=1m/min.

Pour des conditions de laminage telles que P=2 bars, T=75°C et v=1m/min, et avec un sens d'insertion perpendiculaire aux rouleaux, pour un "pas" inférieur à 500 μ m, une importante fluctuation de la résine, environ 40 % de la profondeur du canal, est observable. Au delà de 500 μ m, cette fluctuation n'est plus prédominante, on peut observer un profil "symétrique" du capotage quelque soit la largeur du "pas".

Comme nous avons pu le voir dans le paragraphe 3.1.4.1.2, la température optimale de laminage avoisine les 65°C. Nous présentons, sur la figure 3.16, les résultats obtenus à cette température.

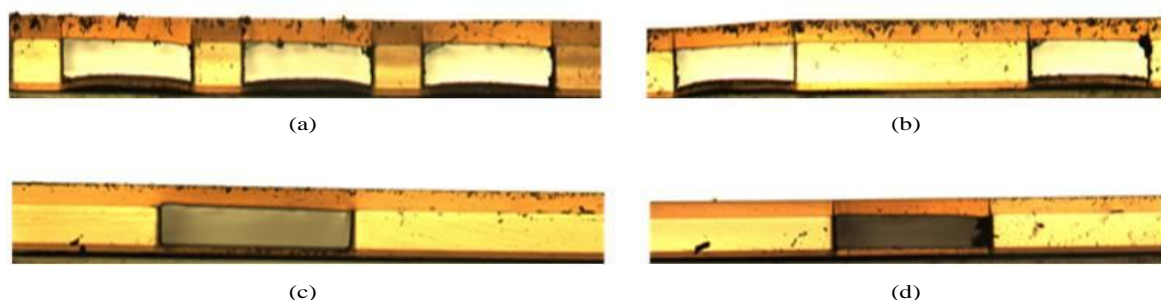


Figure 3.16 Photos de coupes montrant l'influence du "pas" entre les canaux sur le profil de capotage: (a)100 μ m, (b) 500 μ m, (c) 2750 μ m et (d) 9750 μ m. Conditions de laminage : P=2 bars, T=65°C et v=1m/min.

3.1.5. RESEAUX MICROFLUIDIQUES MULTI-NIVEAUX

Dans le but de tester la fiabilité du procédé et de fabriquer des dispositifs microfluidiques à plusieurs étages, nous avons entrepris des travaux en vue d'empiler plusieurs niveaux de canalisations. Ainsi, à titre d'étude de faisabilité, nous avons élaboré des structures microfluidiques à 1, puis 2 puis 3 étages. La structure présentée sur la figure 3.17 est constituée d'un empilement de cinq couches de SU-8 formant deux niveaux de canalisations superposées. Le premier niveau de canalisation (niveau inférieur) est constitué d'un sol en SU-8 de 10 μ m d'épaisseur (SU-8 3005), de murs d'une hauteur fixée à 40 μ m (SU-8 3050) et d'un capot de 25 μ m (SU-8 3025). Un film sec de SU-8 de 50 μ m (SU-8 3025) d'épaisseur constituant les murs du deuxième niveau de canalisation est ensuite laminé sur la structure qui précède. Les conditions de pression, température et vitesse de laminage sont respectivement fixées à 2 bars, 65°C et

1 m/min. Enfin un capot de 25 μ m de SU-8 (SU-8 3025) vient "fermer" ce réseau toujours par le même procédé de laminage. Les micro-canaux ainsi superposés sont connectés entre eux avec une erreur d'alignement inférieure à 8 μ m. Sur la figure 3.17(a), deux canalisations de 60 μ m de large sont superposées, tandis que sur la figure 3.17(b) il s'agit de deux canalisations de 100 μ m de large.

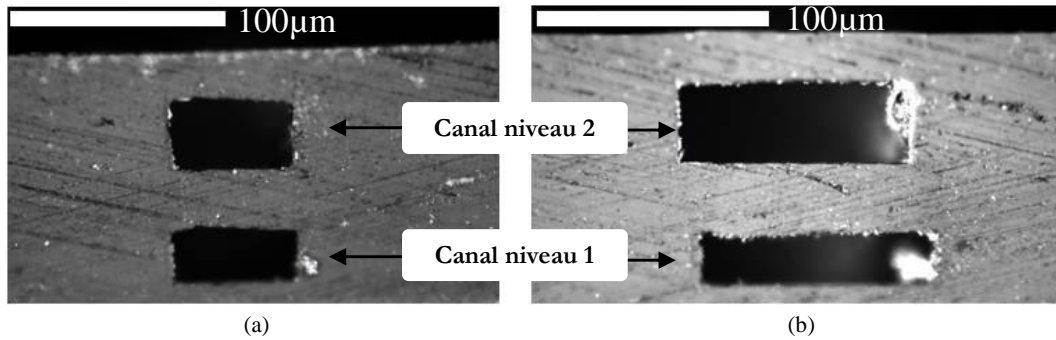


Figure 3.17 Vues en coupe d'un réseau microfluidique tridimensionnel entièrement en SU-8 constitué d'un empilement de cinq couches sur un film adhésif de PET. L'épaisseur du canal inférieur est de 40 μ m et celle du canal supérieur de 50 μ m. (a) Superposition de deux canaux de 60 μ m de large et (b) superposition de deux canaux de 100 μ m de large.

La figure 3.18 montre la vue en coupe d'un dispositif constitué d'un empilement de 9 couches de SU-8 formant un réseau tridimensionnel microfluidique réparti sur 3 niveaux de canalisations connectées entre elles par des vias. Le premier niveau est constitué d'un sol en SU-8 de 10 μ m d'épaisseur, réalisé par photolithographie classique : spin coating, soft-bake, insolation, post-exposure-bake. La hauteur des murs a été fixée à 100 μ m (photolithographie classique d'une couche de SU-8 3050) et le capot assurant l'herméticité des canaux est épais de 20 μ m (laminage d'un film sec photosensible de SU-8, P=2bars, T=65°C et v=1m/min). Enfin, les niveaux 2 et 3 du réseau microfluidique sont réalisés par report successifs de 6 films secs photosensibles de SU-8 d'une épaisseur de 25 μ m dans les mêmes conditions de laminage.

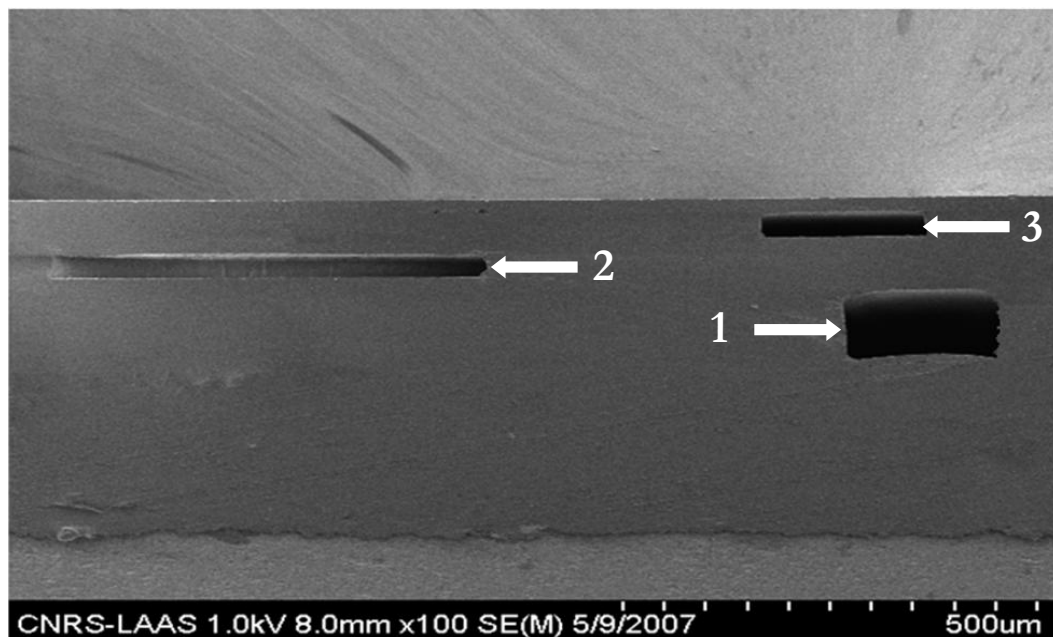


Figure 3.18 Section d'un réseau microfluidique tridimensionnel entièrement en SU-8 constitué d'un empilement de neuf couches sur un film adhésif de PET.

3.1.6. VERS L'INTEGRATION SYSTEME

Si à l'heure actuelle la réalisation de systèmes microfluidiques est possible, l'intégration d'éléments actifs est en général déportée à l'extérieur du dispositif ; ce qui engendre des problèmes de portabilité, d'augmentation des dimensions du système... La réalisation de microsystèmes actifs tout polymère serait donc une avancée majeure, favorisant ainsi le développement de la filière SU-8 proposée précédemment.

La technologie de laminage de SU-8 démontre des avantages certains pour une intégration dans un microsystème complet, couplant un microsystème conventionnel (actionneurs, capteurs,...) avec un réseau microfluidique : faible bilan thermique du procédé ; procédé de fabrication simple et collectif ; excellent alignement niveau à niveau, etc.

Dans cette perspective, un exemple de microsystème complet intégrant un capteur de température et de pression sur silicium sous un canal microfluidique en SU-8 a été proposé par S. Charlot (Charlot *et al.*, 2008). Dans ces travaux, la puce en silicium constituant le capteur est dans un premier temps reportée sur un support rigide de type PCB (Printed Circuit Board) de telle sorte à assurer la connexion électrique. Des plots métalliques sont ensuite structurés par sérigraphie. Le microsystème est finalement planarisé à l'aide d'un polymère de type PDMS. Le système PCB / puce en silicium peut alors être interconnecté électriquement. Le canal microfluidique est ensuite structuré directement sur la puce en silicium par la méthode de laminage décrite précédemment. Le procédé de fabrication et les résultats technologiques d'un tel microsystème sont présentés sur la figure 3.19.

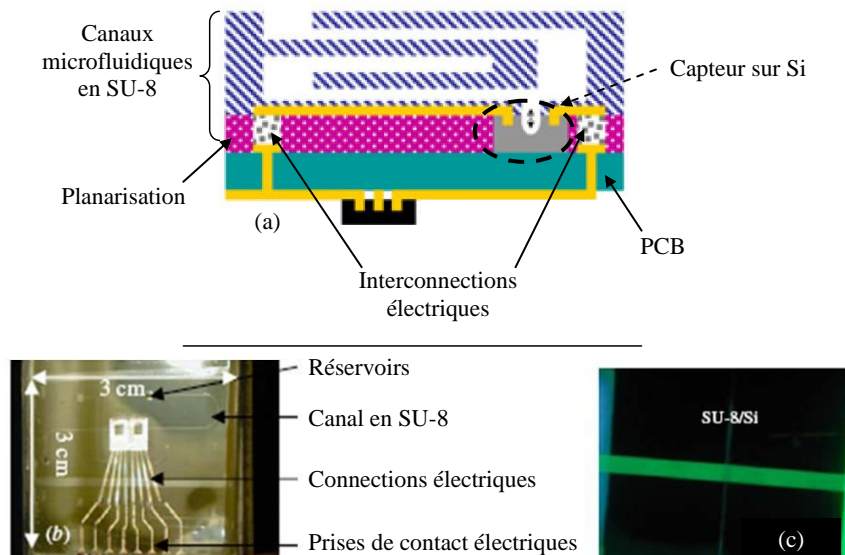


Figure 3.19 (a) Schéma du procédé d'intégration hétérogène d'un système fluide; (b) Microsystème intégré sur support PCB, avec puce en silicium et canal microfluidique en SU-8; (c) Test d'étanchéité de la structure par fluorescence.

Cette intégration présente cependant quelques inconvénients. En effet, avant de pouvoir reporter le réseau microfluidique, le microsystème hybride doit être rendu plat. L'utilisation de divers matériaux (silicium, PDMS, SU-8, etc.), pour la réalisation du dispositif, peut alors engendrer des problèmes d'incompatibilité entre eux. Compte tenu de cette analyse, l'objectif général est donc de développer une filière d'intégration monolithique tout polymère (de type SU-8) destinée au couplage du réseau microfluidique et du système d'actionnement magnétique.

3.2. INTEGRATION DE MICROACTIONNEURS MAGNETIQUES DANS UN CANAL MICROFLUIDIQUE

Pour développer des systèmes appliqués aux domaines de la santé/biologie dont le but ultime est de réaliser des laboratoires-sur-puces (ou "Lab-On-Chip"), nous avons également adopté une démarche complémentaire : elle consiste à utiliser la SU-8 comme matériau constitutif des réseaux microfluidiques, mais surtout comme substrat intégrant des éléments actifs (capteurs, actionneurs, etc.) permettant d'agir sur des entités biochimiques.

Comme nous avons pu le voir au cours du chapitre 1, la manipulation de billes magnétiques au sein de canalisations microfluidiques peut se faire selon deux approches : soit par l'intermédiaire d'un aimant permanent externe au microsystème, soit au moyen d'un électroaimant intégré au système microfluidique. Usuellement, les composants intégrés utilisés pour la génération de champs magnétiques sont des conducteurs métalliques quasiment filaires organisés dans le plan en forme de méandres (ex. serpentins) ou de spirales (ex. circulaires, carrées). La figure 3.20, présentée ci-dessous, illustre la structure générale d'un micro-électroaimant intégré au sein d'un canal microfluidique tel que nous souhaitons la réaliser.

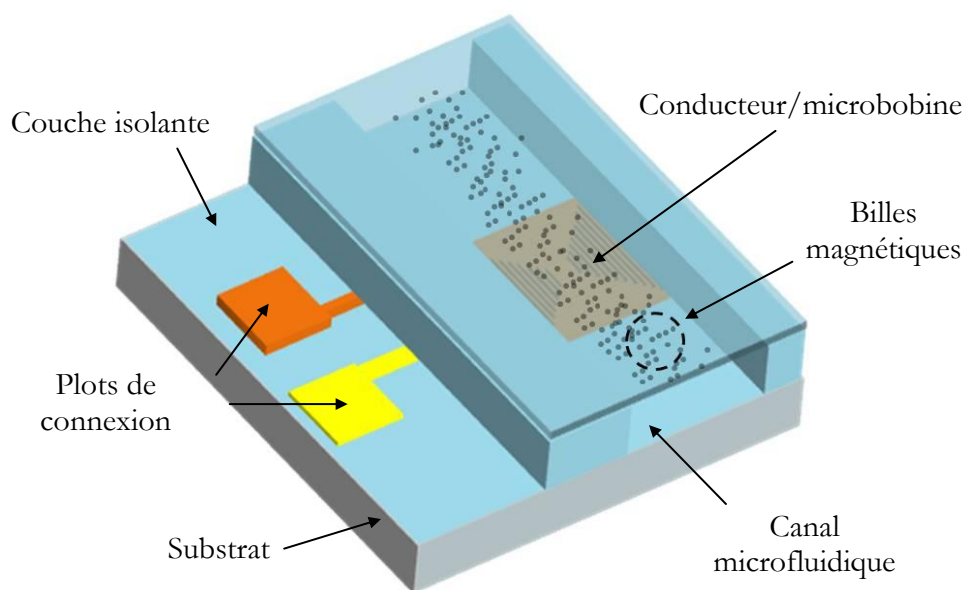


Figure 3.20 Structure générale d'un microsystème dédié au piégeage de billes magnétiques.

Les différentes topologies de bobines rencontrées dans la littérature pour des applications de piégeage et de manipulation de microbilles magnétiques peuvent être classées en deux grandes familles :

- les spirales (circulaires, carrées, octogonales,...) ;
- les structures en forme de "méandre" (serpentins, double-carrées, double-circulaires,...).

L'évaluation des performances magnétiques des microbobines selon leur format géométrique et leur configuration a fait l'objet d'une étude théorique (cf. chapitre 2). Cette étude est la base des structures présentées dans ce qui suit.

3.2.1. LES DIFFERENTES TOPOLOGIES DE MICROBOBINES DE FORME SPIRALE A REALISER

Dans le chapitre précédent, nous avons souligné l'influence des paramètres géométriques de la microbobine sur son comportement magnétique. Aussi, pour évaluer notre modèle aux éléments finis, nous avons conçu un ensemble de microbobines de types spirales sous différentes formes géométriques (carrée ou circulaire, nombre de tour, section du conducteur, espacement inter-spires, etc.). Les différentes structures retenues sont présentées sur la figure 3.21.

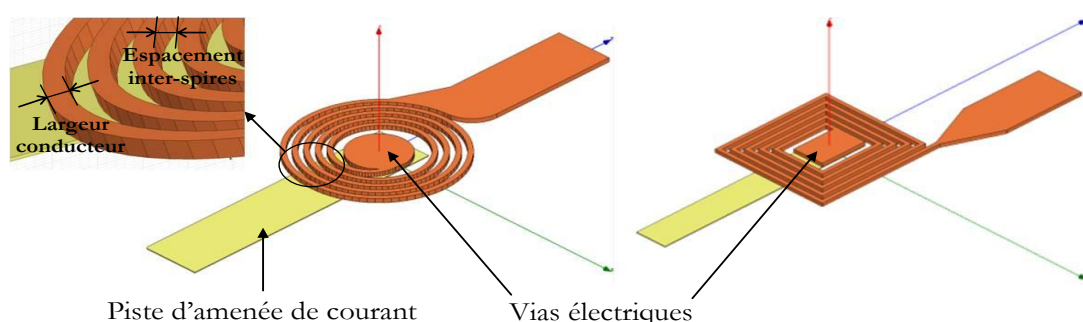


Figure 3.21 Représentation tridimensionnelle de deux microbobines de type spirales, circulaires et carrées, comprenant 5 enroulements, un espacement inter-spire de $5\mu\text{m}$ et une section de conducteur de $5\mu\text{m} \times 5\mu\text{m}$.

Le tableau 3.2 donne les caractéristiques géométriques (nombre de tour, épaisseur du conducteur, largeur du conducteur, etc.) des microbobines ; toutes les dimensions sont exprimées en μm .

	Microbobine carrée						Microbobine circulaire					
Nombre de tour	5		10		20		5		10		20	
Epaisseur du conducteur	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Largeur du conducteur	5	10	5	10	5	10	5	10	5	10	5	10
Espaceur inter-spires	5	10	5	10	5	10	5	10	5	10	5	10
Largeur tot. de la bobine	155	260	255	460	455	860	165	285	265	485	480	900

Tableau 3.2 Dimensions des microbobines spirales et format géométrique retenu.

3.2.2. LES DIFFERENTES TOPOLOGIES DE MICROBOBINES DE FORME MEANDRE A REALISER

Outre une différence majeure en termes de performance et d'efficacité (cf. chapitre 2), et particulièrement en termes d'intensité magnétique générée et de force exercée sur une microbille magnétique, la réalisation d'un actionnement magnétique à l'aide d'une microbobine en forme de méandre : serpent, double-carrée ou double-circulaire, présente un avantage technologique certain par rapport aux microbobines de type spirales.

En effet, deux couches d'accroches métalliques sont nécessaires pour réaliser une microbobine de type spirale : une première pour la piste d'amenée de contact au centre de la bobine et une seconde nécessaire à l'électrodéposition des enroulements. Un via électrique sera alors réalisé pour connecter électriquement la piste d'amenée et les enroulements. A contrario, un seul niveau de métallisation doit être effectué pour structurer une bobine de type méandre, rendant ainsi la technologie beaucoup plus avantageuse, comme illustrée sur la figure 3.22 :

- facilité d'alignement : pas de vias électriques ;
- pas de nécessité de vias électriques ;
- réduction des éventuels problèmes d'adhérence entre les différentes couches de matériaux ;
- diminution du coût de fabrication.

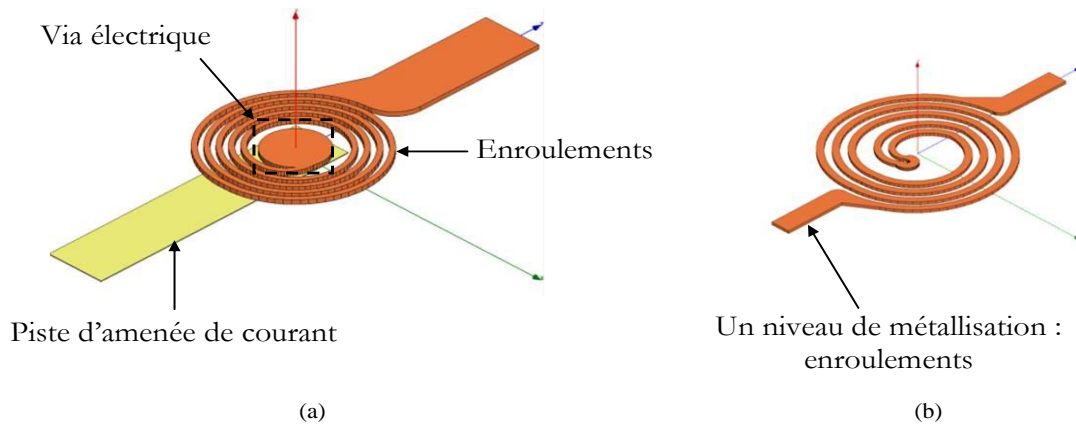


Figure 3.22 Deux approches technologiques différentes: (a) microbobine de type spirale et (b) microbobine de type méandre.

Dans le but de valider les simulations effectuées au cours de ce travail et rapportées au chapitre 2, nous avons réalisé un ensemble de microbobines de types méandres de topologies et géométries différentes : serpentins, double-carrées et double-circulaires. La figure 3.23 en donne une représentation virtuelle alors que le tableau 3.3 regroupe l'ensemble des paramètres géométriques et dimensionnels relatifs aux bobines choisies.

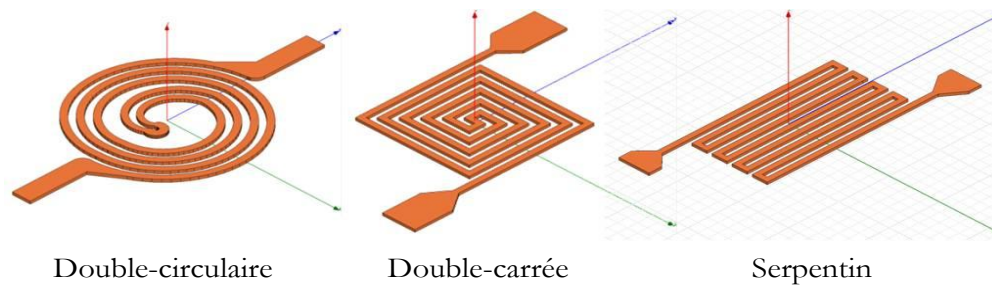


Figure 3.23 Représentation tridimensionnelle des microbobines de type méandres : double-circulaire, double-carrée et serpent, réalisées.

	Serpentin				Double-circulaire			Double-carrée	
Nombre d'aller-retour	9		19		5	10	20	5	10
Epaisseur du conducteur	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Largeur du conducteur	5	10	5	10	10	10	10	10	10
Espacement inter-spices	5	10	5	10	10	10	10	10	10
Largeur tot. de la bobine	300		300		265	465	865	210	410

Tableau 3.3 Dimensions des microbobines de types méandres et format géométrique retenu.

3.2.3. PRESENTATION DU JEU DE MASQUES UTILISES

Pour élaborer le système de microactionneurs magnétiques intégré dans un canal microfluidique nous avons conçu un jeu de masques, à l'aide de l'outil "Clewin", spécifique aux développements technologiques. Le schéma reporté en figure 3.24 permet de visualiser la superposition des 6 niveaux de masques.

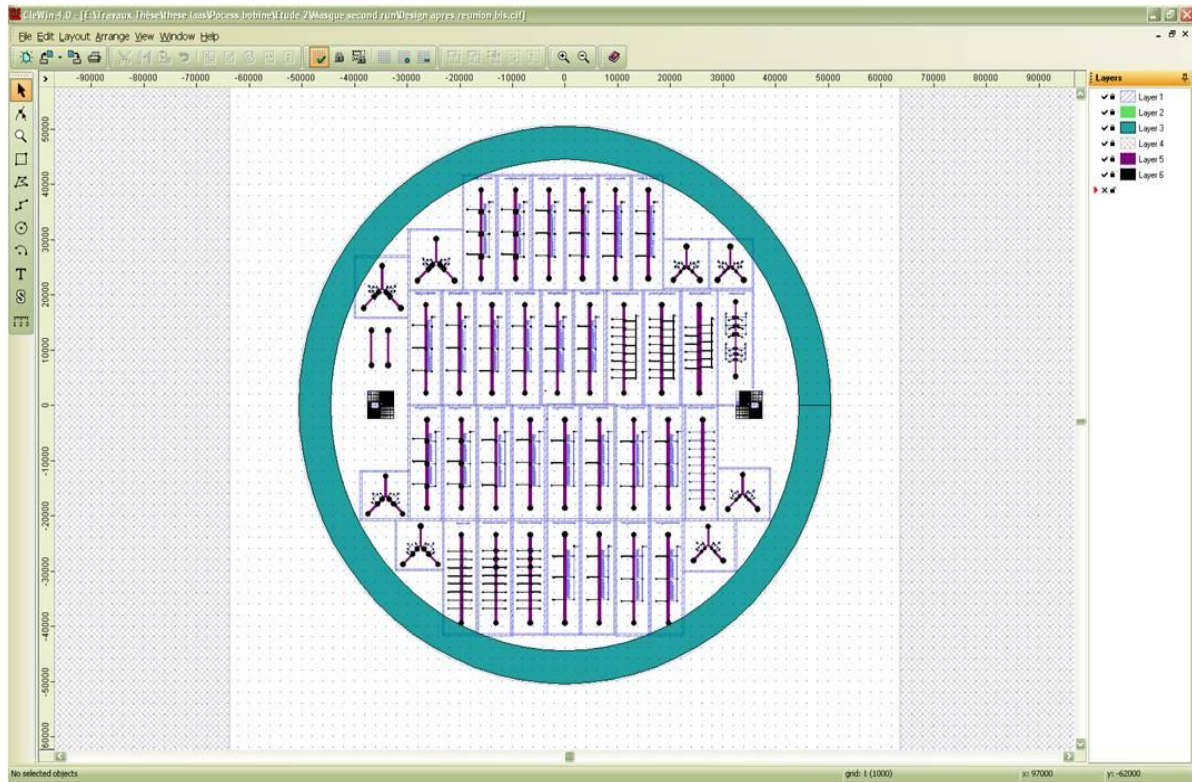


Figure 3.24 Environnement du logiciel Clewin utilisé pour la conception des 6 niveaux de masque nécessaires à l'élaboration de notre microsystème.

La liste des niveaux de masques conçus :

- Masque TI-1 : élaboration des pistes d'amenées de courant et structuration des mires d'alignement par un procédé de lift-off (cf. section 3.3.2).
- Masque TI-2 : passivation des pistes d'amenées de courant et création des vias électriques (cf. section 3.3.3).
- Masque TI-3 : micro-structuration par photolithographie des moules en résine épaisse permettant la croissance des microbobines (cf. section 3.3.4).
- Masque TI-4 : passivation des microbobines et ouverture des contacts électriques (cf. section 3.3.5).
- Masque TI-5 : élaboration des canaux microfluidique (réalisation des murs des canalisations) et ouverture des contacts électriques (cf. section 3.3.6).
- Masque TI-6 : capotage des micro-canaux et ouverture des contacts électriques et microfluidiques (cf. section 3.3.6)

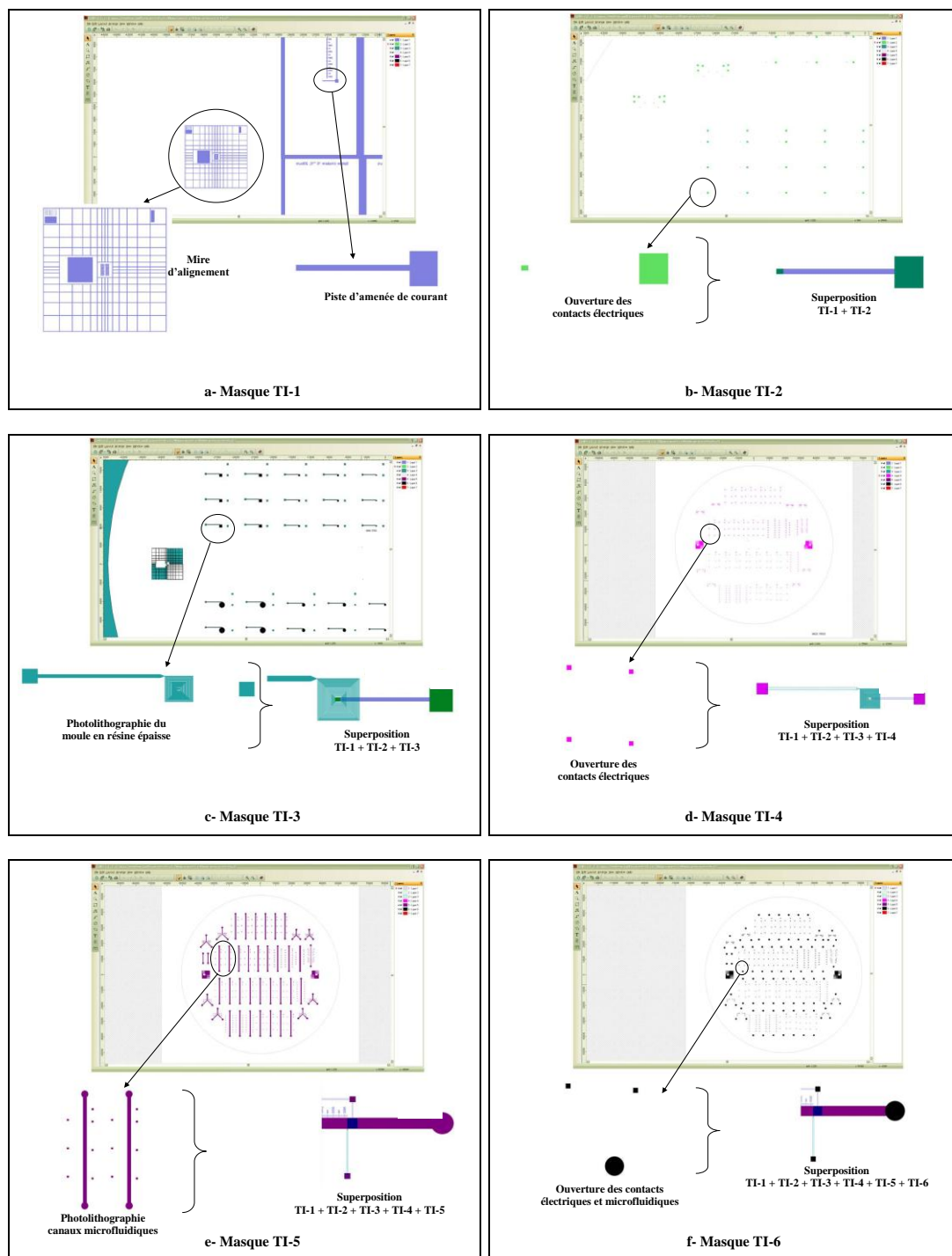


Figure 3.25 Présentation du jeu de masques.

3.3. DESCRIPTION DU PROCEDE DE FABRICATION DU SYSTEME INTEGRE

Contrairement à l'utilisation d'aimants permanents situés à l'extérieur du canal microfluidique, la réalisation d'un système d'actionnement magnétique intégré nécessite la mise en place de diverses étapes technologiques. L'intégration d'un électroaimant au sein d'une canalisation microfluidique favorise considérablement la localisation du champ magnétique. Pour positionner le microactionneur au voisinage des particules magnétiques, il est nécessaire que la distance entre la bobine et les microbilles soit réduite à quelques μm , de telle sorte à réduire l'intensité du champ magnétique nécessaire pour la manipulation des particules.

Dans cette partie, nous nous attacherons à présenter les différentes étapes technologiques qui ont permis la fabrication finale de nos structures. Pour l'ensemble des dispositifs réalisés ci-dessous différents substrats ont été utilisés (silicium ou verre) ; ces différentes options technologiques ayant également été menées en parallèle. Sur la figure 3.26 est présentée une description globale du procédé technologique mis en œuvre.

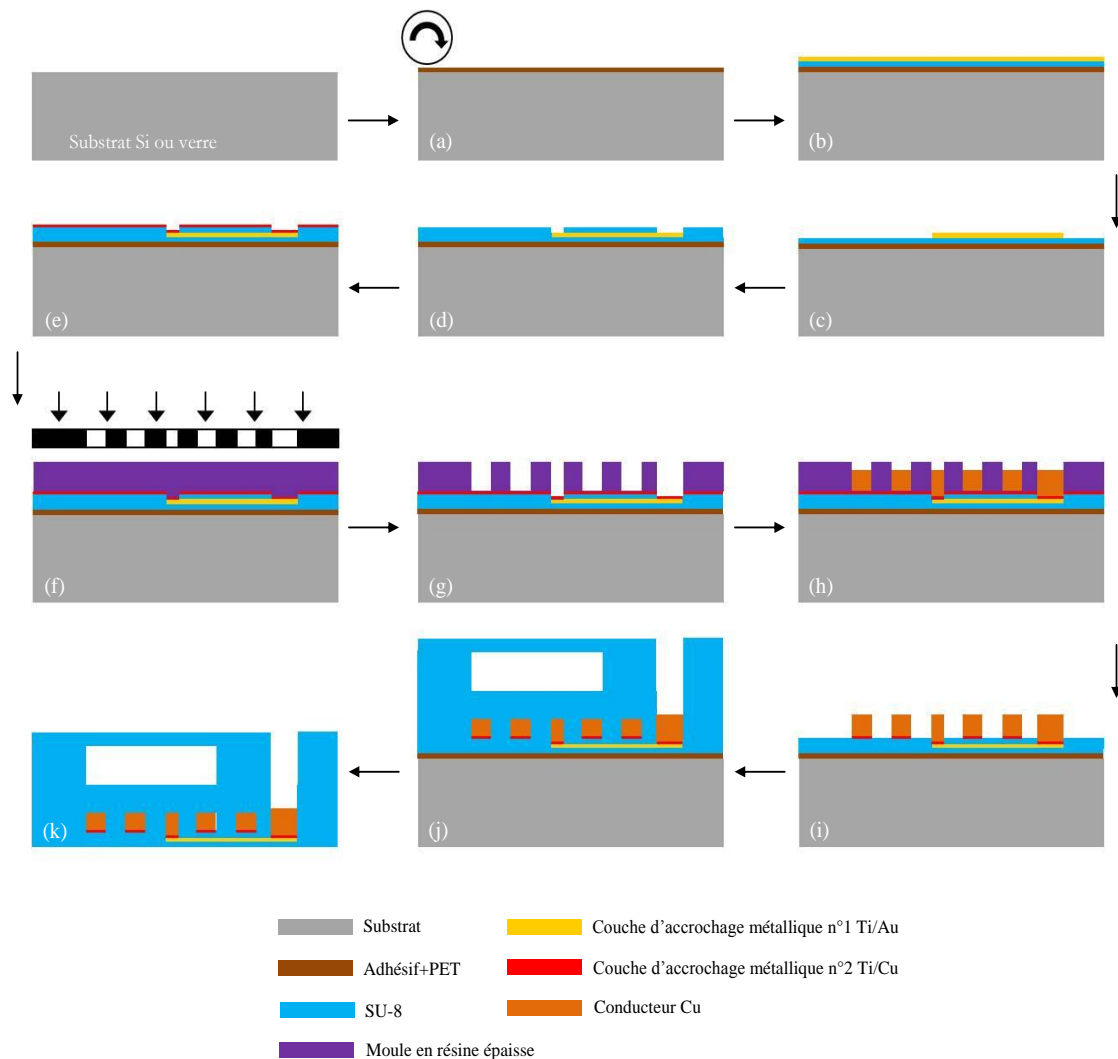


Figure 3.26 Principales étapes technologiques du procédé d'intégration mises en œuvre pour la réalisation d'une microbobine de type spirale.

La première étape de fabrication consiste à laminier une couche d'adhésif+PET sur un substrat de silicium ou de verre (a). Les dépôts d'une couche d'isolation de type SU-8 suivis d'une couche d'accroche métallique (Ti/Au) sont ensuite réalisés (b). Cette première couche métallique est alors structurée par un procédé de lift-off afin de réaliser la piste d'alimentation électrique de la microbobine (c). Par-dessus, une couche en SU-8 est déposée afin d'une part, d'isoler la piste de contact du reste de la microbobine et d'autre part, de créer les vias électriques (d). Finalement, on réalise la spirale par électrolyse au travers d'un moule en résine épaisse (ex. résine positive de type AZ 4562) aménagé sur une deuxième couche métallique (Ti/Cu) (e, f, g, h et i). Lors de la réalisation d'une microbobine de type méandre, les étapes (b, c et d) ne sont pas nécessaires. Classiquement, afin de réaliser une bobine de type spirale intégrée sur un substrat de silicium, de verre ou autre support, il faut procéder à l'empilement de cinq couches de matériaux. D'un point de vue technologique, cela représente quatre niveaux de masques. Pour la réalisation d'une microbobine de type méandre, seul deux niveaux de masques sont nécessaires. Dès lors, la structuration du canal microfluidique en SU-8 est effectuée (j). Enfin, le microsystème final est libéré de son substrat rigide par un simple pelage de la couche de PET préalablement laminée (k).

La mise en œuvre des travaux d'intégration d'une source d'actionnement magnétique au sein même d'un réseau de canalisation microfluidique tout polymère est présenté dans les paragraphes suivants.

3.3.1. LA COUCHE ISOLANTE

→ *Cas de l'utilisation d'un support en silicium*

La première étape du procédé de fabrication d'une microbobine consiste à isoler le substrat sur lequel sera structurée la bobine. Dans la littérature, les matériaux isolants couramment utilisés sont : l'oxyde de silicium (SiO_2) (Rostaing *et al.*, 2007), l'oxyde d'aluminium (Al_2O_3), les nitrures de silicium (SiN_x , Si_3N_4) les couches minces de silicium amorphe (a-Si) (Lacharme *et al.*, 2008) et des polymères de type résines photosensibles ou bien des polyesters et des polyimides (Woytasik *et al.*, 2006). Tous ces isolants ne sont pas employés dans les mêmes circonstances, et leurs utilisations dépendent des éléments de la bobine que l'on désire isoler. Dans le cas d'une isolation par oxyde, les épaisseurs des couches réalisées sont de l'ordre de quelques dixièmes de μm à quelques μm . Dans le cas d'un besoin d'isolant plus épais, les polymères sont plus appropriés. Les polymères utilisés comme isolants électriques doivent répondre à des contraintes de tenue dans le temps et en température. Les plus couramment utilisés sont les polyimides, les polyimides photosensibles, les polyesters ou les résines époxy photosensibles.

Sachant que nous souhaitons réaliser un micro-dispositif "tout polymère" structuré sur un substrat flexible, l'utilisation de la SU-8 comme couche isolante a été retenue. Par ailleurs, pour obtenir la flexibilité du microsystème final nous avons opté pour l'utilisation du PET comme couche intermédiaire entre les films de SU-8 et l'adhésif de départ. Ce matériau est connu pour les qualités suivantes : grande résistance chimique, bonne tenue mécanique et bonne transparence optique. Le procédé de fabrication de la couche isolante et du report du film de PET est présenté sur la figure 3.27. Il commence par le laminage du film de PET sur un adhésif double face ; une couche isolante de SU-8 de $2\mu\text{m}$ d'épaisseur vient ensuite constituer le plancher du dispositif. L'ensemble des paramètres technologiques utilisés pour la réalisation de cette couche sont présentés dans le tableau 3.1 (cf. section 3.1.2.3).

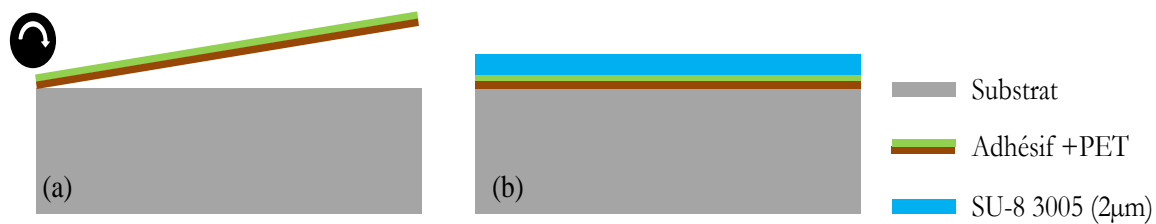


Figure 3.27 Procédé d'isolation électrique du substrat du reste de la structure : (a) laminage du film adhésif + PET ; (b) dépôt et structuration d'une couche de $2\mu\text{m}$ de SU-8 3005.

→ *Cas de l'utilisation d'un substrat en verre*

Des essais d'utilisation du verre (borosilicate) comme support de nos structures ont également été menés. Son intérêt est principalement dû à sa transparence, permettant ainsi de procéder à des observations visuelles dessus/dessous lors de la caractérisation microfluidique. Dans ce cas précis, l'utilisation d'un support flexible de type PET a été abandonnée et une simple couche de SU-8 (environ $2\mu\text{m}$ d'épaisseur) sera utilisée pour isoler électriquement le substrat du reste de la structure ; la suite des étapes technologiques restant identique au deux types de substrats.

3.3.2. MASQUE TI-1 : LA PRISE DE CONTACT ELECTRIQUE

Les étapes technologiques nécessaires à la réalisation d'une microbobine de type "spirale" peuvent être adaptées selon les exigences des travaux à réaliser. En effet, selon l'application visée, mais surtout selon la topologie du microsystème final, les prises de contacts destinées à alimenter la bobine devront être placées différemment : en face arrière, au centre de la bobine ou bien à l'extérieur de celle-ci. Dans le cadre de nos travaux, l'objectif étant de positionner l'actionneur magnétique sous une canalisation microfluidique, les pistes de contacts doivent être déportées à l'extérieur de la canalisation. Pour ce faire, un procédé de lift-off a été employé.

3.3.2.1. CONTRAINTES DANS LA REALISATION

La métallisation lors du procédé de lift-off doit répondre à plusieurs exigences :

- La SU-8 est sensible aux hautes températures et au plasma. Il est donc indispensable que le dépôt se fasse dans des conditions de température relativement faible ($<230^\circ\text{C}$) pour que les propriétés du matériau ne changent pas.
- La présence du support flexible (composé de PET et d'adhésif) requiert également l'utilisation d'une température relativement douce pour ne pas détériorer son adhérence au substrat.
- L'adhérence du métal déposé sur la résine doit être optimale de manière à éviter d'éventuels problèmes de décollement.

3.3.2.2. LA LITHOGRAPHIE

En ce qui concerne le procédé de lithographie, nous avons choisi d'utiliser une résine photosensible réversible, de type AZ5214, qui présente la propriété de changer de polarité suite à une étape de recuit thermique d'inversion. Cette résine est utilisée pour des épaisseurs de films métalliques jusqu'à environ $1\mu\text{m}$. Le protocole nécessaire à la réalisation des motifs est présenté sur la figure 3.28 : un volume de 3ml de résine est déposé à la tournette à une vitesse de 1000 rpm

pour une accélération initiale de 5000 rpm/s, figure 3.28(a); la couche est ensuite recuite sur une plaque chauffante à 105°C pendant 55s avant d'être insolée sous UV avec une dose de 55mJ/cm², rendant ainsi la résine insolée soluble dans le développeur, figure 3.28(b, c); on réalise ensuite un recuit d'inversion sur plaque chauffante à 105°C pendant 55s, ce recuit ayant pour but de durcir la résine précédemment insolée et de la rendre inerte au développeur, figure 3.28(d); la couche de résine subit alors une deuxième étape de lithographie sous UV (240mJ/cm²), rendant la résine auparavant masquée soluble dans le développeur, figure 3.28(e, f); finalement, la couche de résine est développée de manière à éliminer la résine masquée lors de la première insolation, figure 3.28(g, h).

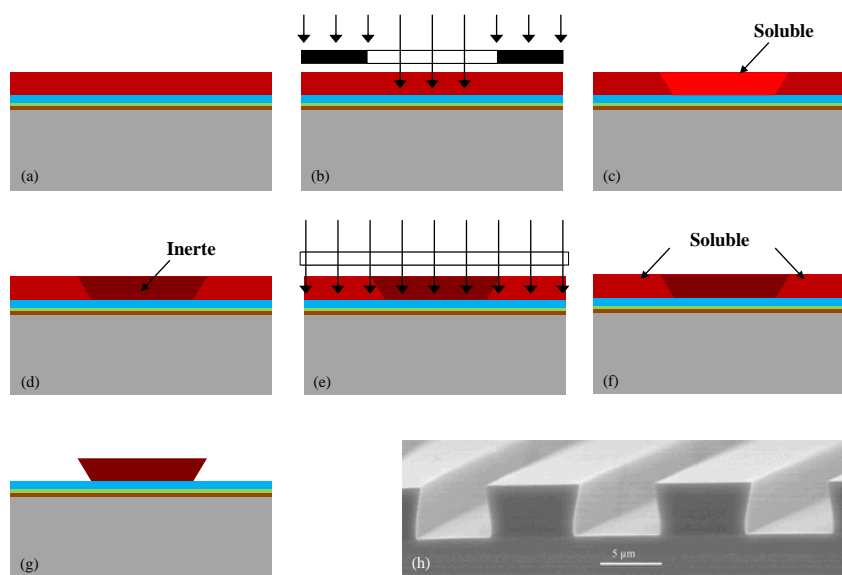


Figure 3.28 Procédé de lift-off utilisant une résine photosensible réversible de type AZ5214, d'une épaisseur de 2.8µm.

3.3.2.3. LE CHOIX DU METAL

Comme nous avons pu le voir précédemment, la technique employée pour la réalisation du dépôt métallique doit répondre à de nombreuses exigences, particulièrement la température de dépôt. Le métal utilisé pour la fabrication des pistes de courant devra être compatible avec les procédés technologiques mis en place pour la réalisation de la microbobine, du canal microfluidique et de la connectique microfluidique et électrique. Ceci explique pourquoi les métaux oxydables ne sont pas utilisés. En effet, comme des plasmas d'O₂ seront utilisés pour améliorer l'adhérence entre les différents niveaux de résines, l'oxygène aurait pour effet d'oxyder leur surface. De tous les matériaux restant, seul l'or présente les caractéristiques adéquates à nos besoins : biocompatible et surtout inoxydable. De plus, on note que les métaux n'ont pas toujours de bonnes propriétés d'adhérence avec le matériau sur lequel ils sont déposés. Ceci peut entraîner un décollement des couches métalliques au cours du procédé de fabrication. Pour s'en affranchir, on utilise des couches d'accroche, qui sont des métaux possédant de bonnes propriétés d'adhérence avec les autres matériaux. Les couches d'accroche communément utilisées sont le chrome et le titane (Gobet *et al.*, 1993). En ce qui nous concerne, nous avons opté pour le dépôt d'une couche d'accroche en Ti de 100nm d'épaisseur, l'épaisseur de la couche d'or étant fixée quant à elle à 800nm. L'évaporation par faisceau d'électron est l'outil de dépôt de la couche

de Ti/Au que nous avons choisi. Le bombardement d'une cible par un faisceau d'électron évapore les molécules de métal de la cible avant de se déposer à la surface de la couche isolante de SU-8. La température au voisinage du substrat étant faible ($<50^{\circ}\text{C}$), cette technique sera adoptée pour les dépôts métalliques réalisés dans cette étude. Quelques exemples de résultats du recouvrement des parties de SU-8 concernées par le métal sont présentés sur la figure 3.29.

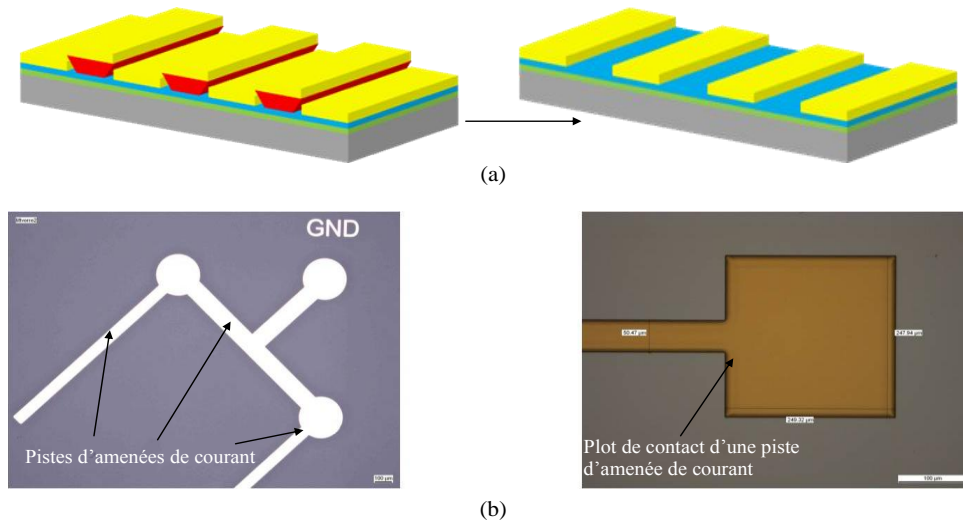


Figure 3.29 (a) Dépôt de la bi-couche de métal (Ti/Au) puis élimination de la résine. (b) Photos au microscope optique des pistes métalliques et des plots de contact des microbobines réalisées par la technique du lift-off.

À la suite du dépôt métallique et après élimination de la résine, il est important de déterminer l'épaisseur de la couche de métal ainsi déposée. Les résultats de caractérisations présentés ici sont obtenus à l'aide du profilomètre confocal à balayage (Olympus LEXT OLS3100). Son principe est simple, il permet de réaliser des images à très faible profondeur de champ et permet ainsi, par la combinaison de plusieurs images prises à différents niveaux de profondeur dans l'échantillon, de reconstituer une image à partir de laquelle on peut obtenir une représentation tridimensionnelle de l'objet. L'analyse est ensuite effectuée à l'aide d'un logiciel de traitement d'images comme on peut le voir sur la figure 3.30. L'uniformité du dépôt a pu être vérifiée, montrant ainsi une épaisseur proche de $0,9\ \mu\text{m}$ sur la quasi-totalité des motifs contrôlés.

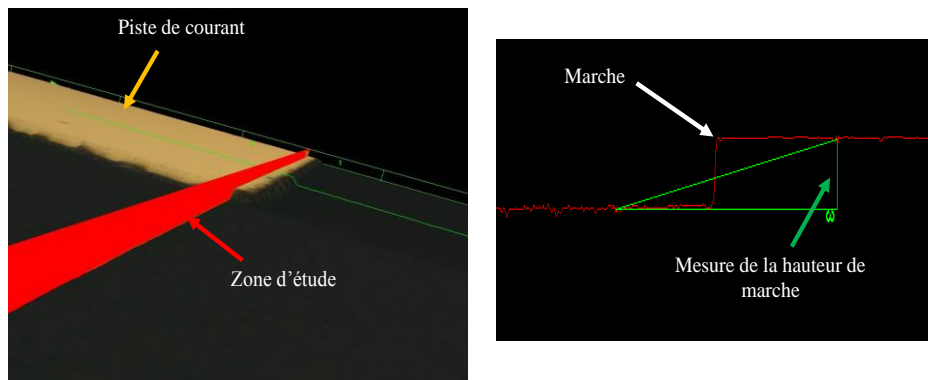


Figure 3.30 Images tirées des mesures réalisées au profilomètre confocal à balayage montrant le profil de la couche métallique de Ti/Au.

3.3.3. MASQUE TI-2 : VIAS ELECTRIQUES ET COUCHE ISOLANTE

Après réalisation de la piste d'amenée de courant pour l'alimentation centrale de la microbobine, une couche de passivation doit être déposée afin de la dissocier électriquement des futurs enroulements. Cette couche, d'une épaisseur de $2\mu\text{m}$, sera réalisée en SU-8 ; une opération de photolithographie permettra de créer des vias électriques à travers lesquels on prendra le contact au centre de la bobine, et on aura accès aux pistes de connexions en fin de process. Une représentation schématique de cette étape technologique est présentée sur la figure 3.31.

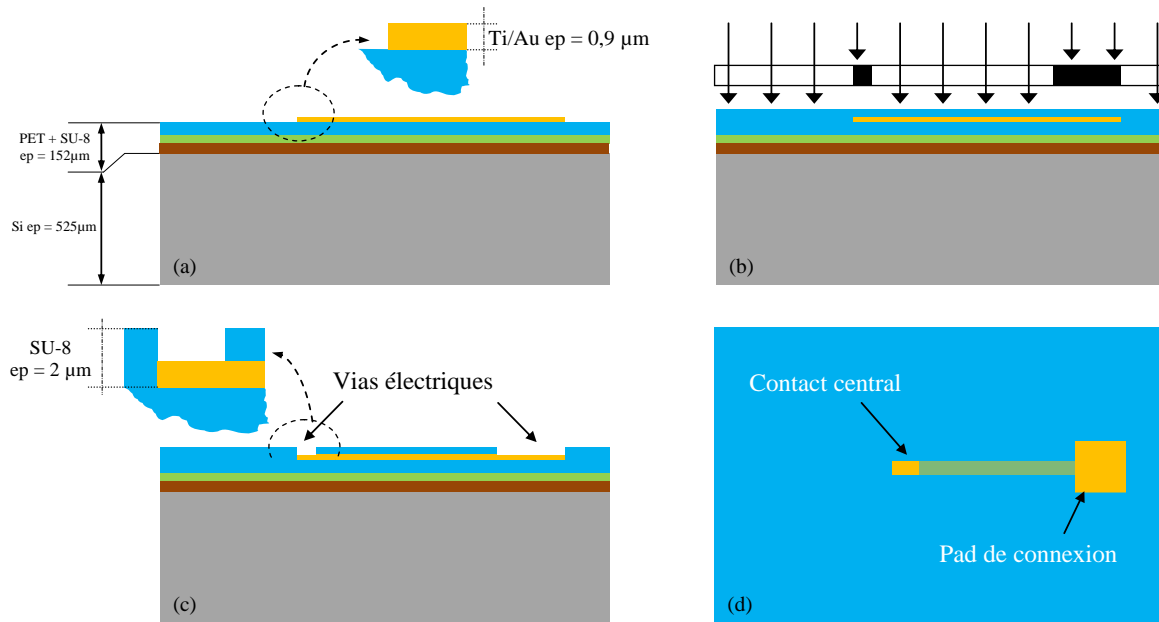


Figure 3.31 Réalisation d'une couche de passivation et création des vias électriques. (a) piste d'amenée de courant Ti/Au (100/800nm); (b) dépôt d'une couche de $2\mu\text{m}$ de SU-8 et lithographie UV; (c) révélation et ouverture des vias électrique; (d) vue de dessus du dispositif.

Sur la figure 3.32, des photos montrant l'ouverture des vias électriques au travers de la résine SU-8 permettent d'une part, de valider cette étape technologique et d'autre part, de s'assurer (visuellement) de la bonne adhérence entre la résine et la couche métallique.

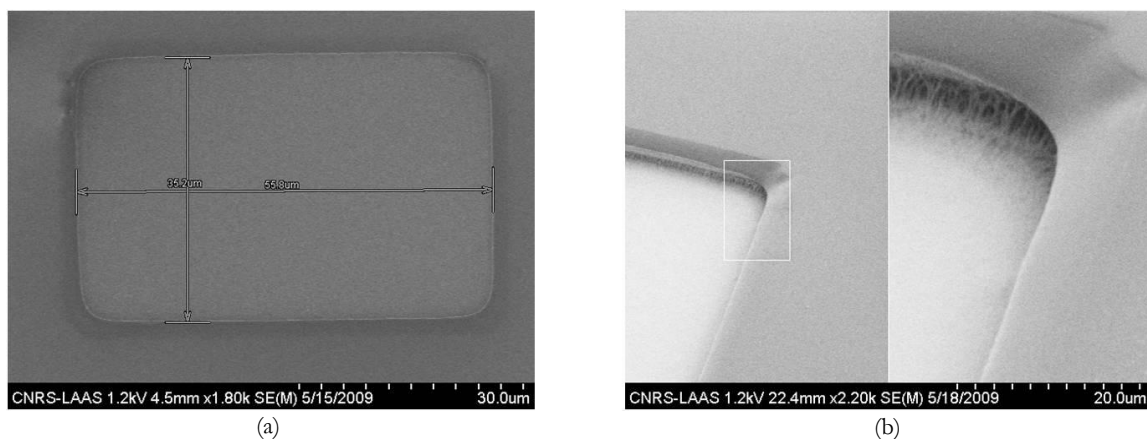


Figure 3.32 Photos MEB des vias électrique assurant la liaison électrique entre la piste d'amenée de courant et les futurs enroulements de la bobine.

3.3.4. MASQUE TI-3 : CROISSANCE ELECTROLYTIQUE DU CUIVRE

3.3.4.1. CHOIX DE LA METHODE ET DES MATERIAUX

Le choix technologique concernant la croissance métallique des enroulements de la microbobine est imposé par les dimensions et les épaisseurs de la structure. Nous allons ainsi nous orienter vers la méthode de dépôt par électrochimie. La nature du matériau conducteur constitutif des enroulements de la bobine intervient non seulement dans la résistance électrique totale du bobinage, mais dictera également son comportement vis-à-vis de l'oxydation, fixera sa résistance mécanique et imposera des contraintes de réalisation. Les trois principaux métaux conducteurs cités dans la littérature sont : l'or, l'aluminium et le cuivre. Au travers de ces différents travaux, il s'avère que le cuivre reste le matériau conducteur le plus utilisé pour la réalisation de microbobines de puissance (Sullivan and Sanders, 1996; Troussier *et al.*, 2004; Salles, 2008) et de microactionneurs magnétiques (Zhang *et al.*, 2008; Rostaing *et al.*, 2007; Ramadan *et al.*, 2006; Neagu *et al.*, 1997), ceci en raison de ses propriétés électriques très intéressantes (résistivité d'environ $1,75 \mu\Omega.cm$, plus faible que celles de l'or et de l'aluminium) et des nombreux outils technologiques disponibles pour son dépôt (évaporation, pulvérisation ou électrochimie). Comparé aux procédés d'évaporation (par effet Joule ou par faisceau d'électron) ou de pulvérisation, le procédé électrochimique offre la possibilité de réaliser des enroulements métalliques de fortes épaisseurs (plusieurs dizaines de μm). Nous envisageons donc de faire croître $5\mu m$ de cuivre au sein d'un moule en résine épaisse. Toujours dans un souci d'intégration, le choix d'une épaisseur de $5 \mu m$ de cuivre se justifie selon les critères suivants :

- une *planarisation* et une *encapsulation monolithique* de la microbobine plus simple pour des épaisseurs faibles de métal : l'objectif étant de placer l'actionnement magnétique au plus près des particules magnétiques à manipuler.
- la *miniaturisation* de l'actionneur étant un objectif, la réalisation d'enroulements métalliques de section carrée de $5\mu m * 5\mu m$ est justifiée par la limite de résolution technologique que nous pouvons obtenir avec la résine constituant le moule pour l'électrodéposition.

Généralement, l'électrochimie est un procédé permettant de contrôler le dépôt d'un matériau métallique en solution aqueuse. Cette solution contient un sel dissout du métal que l'on souhaite déposer. Une contre-électrode, réalisée avec un métal de même nature, sert de matière première au dépôt et est ainsi consommée tout au long du procédé d'électrochimie. La circulation d'un courant engendre l'arrachement d'ions métalliques de la structure cristalline de la contre-électrode qui vont se dissoudre dans la solution, et la restructuration d'ions métalliques de la solution sous forme de structure cristalline au niveau de l'électrode de travail (électrode que l'on veut recouvrir de métal).

Trois éléments sont donc nécessaires pour réaliser ce procédé : le banc d'électrochimie (bâti et bain), l'électrode de travail (couche d'accroche métallique), et le moule de structuration (lieu de croissance des enroulements de la microbobine).

3.3.4.2. LE BATI ET LE BAIN D'ELECTROCHIMIE

Pour les différents dépôts de cuivre réalisés par électrochimie, nous nous sommes appuyés sur les travaux de thèse de G. Troussier (Troussier, 2004) effectués au LAAS-CNRS. La configuration verticale du bâti retenue pour la croissance électrolytique des microbobines est illustrée sur la figure 3.33.

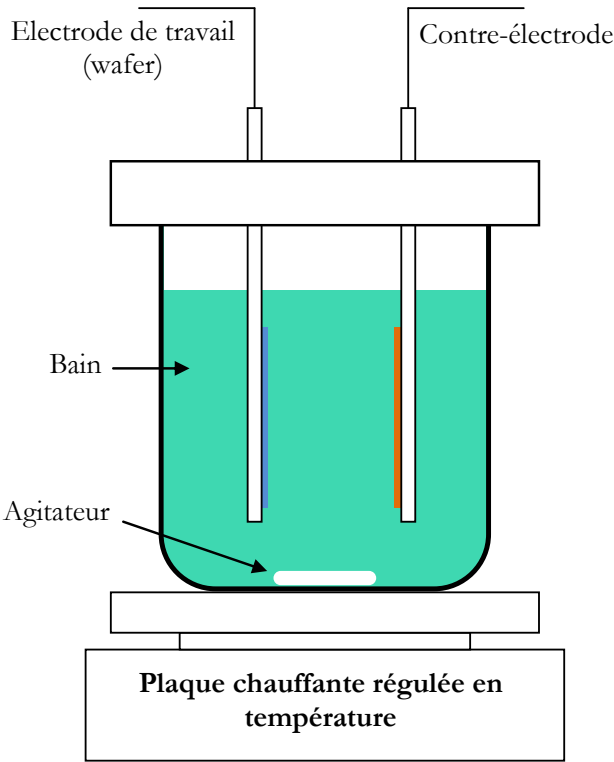


Figure 3.33 Configuration verticale du bâti d'électrodéposition.

Il est donc constitué : d'une contre-électrode en cuivre, servant de matière première au dépôt métallique ; de l'électrode de travail (lieu de croissance du métal : couche métallique en cuivre) ; d'un agitateur magnétique et d'une plaque chauffante régulée en température. La composition du bain et les conditions de dépôt utilisées lors de la croissance électrolytique du cuivre sont résumées dans le tableau 3.4.

Dépôt de cuivre électrolytique (épaisseur visée : 5µm)	
<u>Composition du bain commercial (microfabCU200 (Enthone Omi))</u>	
Acide sulfurique (L) :	1
Cuivre (g/L de H ₂ SO ₄) :	25
Eau désionisée :	Complément jusqu'au volume désiré
<u>Conditions de dépôt</u>	
Température :	25°C
Agitation :	1100 tr/mn
Densité de courant :	1A/cm ²
Temps d'agitation :	18 mn

Tableau 3.4 Composition du bain et condition de dépôt du cuivre électrolytique.

3.3.4.3. COUCHE D'ACCROCHE METALLIQUE ET CROISSANCE DU METAL

En ce qui concerne l'électrode de travail, ou encore qualifiée de "couche d'accrochage", dont le rôle est de capter les ions métalliques créés par la réaction d'électrolyse, nous avons opté pour la réalisation d'une couche composée de deux métaux : du titane, pour favoriser l'adhérence du métal avec la couche d'isolation (ici la SU-8 précédemment déposée), et du cuivre ; les épaisseurs visées pour le Ti et le Cu sont de l'ordre de 50nm. Après dépôt de cette couche métallique, dans un bâti d'évaporation par faisceau d'électron, sur la surface isolante préalablement structurée (SU-8), l'élaboration d'un moule en résine épaisse doit être effectuée. Les spécifications du matériau constitutif du moule doivent répondre aux critères suivant :

- une mise en œuvre par photolithographie ;
- procédé de fabrication par technologie froide, de manière à éviter des effets de contraintes entre les couches ;
- possibilité de réaliser des structures de plusieurs μm de haut ;
- résistance aux agressions chimiques (dans le bain électrolytique).

Au travers des différentes revues bibliographiques, notre choix s'est donc orienté sur l'utilisation d'une résine positive de type AZ4562 présentant les caractéristiques escomptées. En effet, cette résine est déposée et structurée par un procédé de photolithographie ; elle est résistante chimiquement (Loechel, 2000; Brunet *et al.*, 2002; O'Brien *et al.*, 2001) et elle nous permet également de réaliser des moules de plusieurs μm de haut. Le procédé complet pour la réalisation par voie électrochimique d'une microbobine de type spirale est présenté sur la figure 3.34.

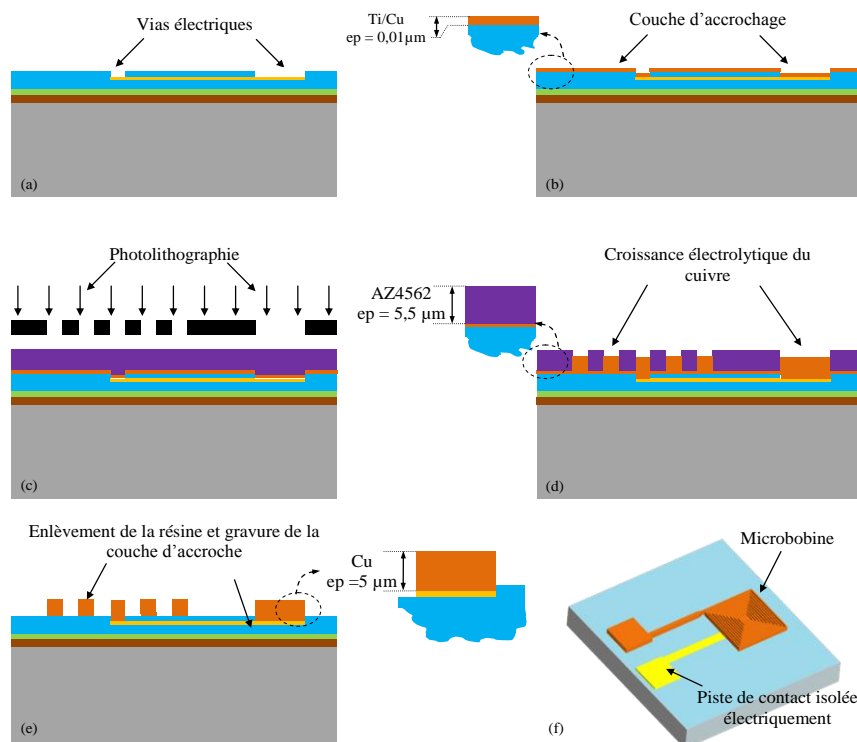


Figure 3.34 Description du procédé de micro-structuration par voie électrochimique de la microbobine.

Comme nous l'avons présenté précédemment, la largeur du conducteur constituant l'enroulement des différentes microbobines varie entre $5\mu\text{m}$ et $10\mu\text{m}$. Ce choix n'est pas anodin puisque la limite de résolution pouvant être atteinte en utilisant la résine AZ4562 avoisine les $5\mu\text{m}$. Dans le second chapitre, les résultats de simulation ont également souligné l'influence de la section du conducteur sur l'intensité de champ magnétique pouvant être générée par la microbobine et la nécessité de favoriser des sections de conducteur carrées. Nous avons donc choisi de réaliser des conducteurs de section carrée, $5\mu\text{m} \times 5\mu\text{m}$, en limite de résolution de la résine, pour atteindre les meilleurs niveaux d'intégration et de miniaturisation des actionneurs magnétiques.

Après dépôt de la couche métallique en Ti/Cu, figure 3.34(a, b), une étape de photolithographie (masque TI-3) est effectuée. La résine est déposée à la tournette, dans les conditions suivantes : vitesse 5000 rpm, accélération 5000 rpm/s et durée 30s, suivi d'un pré-recuit sur plaque chauffante à une température de 105°C pendant 1 mn. La plaquette est ensuite insolée sous vide ("vacuum contact") avec une dose d'UV de $40\text{ mJ}/\text{cm}^2$ à $\lambda = 405\text{nm}$ au moyen d'un aligneur manuel de type Karl-Süss MA6, figure 3.34 (c). La résine est ensuite révélée dans un bain de développeur (AZ-Developer) pendant 1mn30s. L'épaisseur de résine ainsi structurée est mesurée à l'aide d'un profilomètre mécanique (de type TENCOR), et avoisine les $5,5\mu\text{m}$ de hauteur. La plaquette est ensuite plongée pendant 18 mn dans le bain d'électrochimie et la croissance du cuivre peut alors débiter jusqu'à l'obtention d'une épaisseur de $5\mu\text{m}$, figure 3.34(d). Le contrôle de l'épaisseur du dépôt est effectué avant enlèvement du moule en résine de telle sorte à poursuivre, si nécessaire, l'électrodéposition. L'élimination de la résine est ensuite effectuée dans un bain d'acétone, et la plaquette est finalement rincée à l'eau désionisée. On procède ensuite à une étape critique du procédé technologique, la gravure par voie humide de la couche d'accrochage en Ti/Cu. Pour se faire, un bain contenant 1mL HCl+1mL H_2O_2 +99mL d'eau DI est préparé pour graver la couche de cuivre, figure 3.34(e). La vitesse de gravure ayant au préalable été contrôlée à l'aide d'une plaquette test, environ 50nm par intervalle de temps de 20s, le wafer est plongé dans le bain pendant 2mn. Comme nous l'avons dit précédemment, cette étape de gravure est assez délicate compte tenu de la résolution des motifs. En effet, l'espacement inter-spires étant réduit à $5\mu\text{m}$, nous avons rencontré des difficultés pour libérer les spires ; comme on peut le voir sur la figure 3.35(a). Un surfactant ionique a donc été utilisé. Notre choix s'est porté sur le SDS (dodécylsulfate de sodium), dont le pouvoir de mouillabilité favorise le passage de la solution de gravure entre les spires de la bobine, figure 3.35(b). Concernant la couche de Ti, cette dernière est gravée dans une solution de buffer HF.

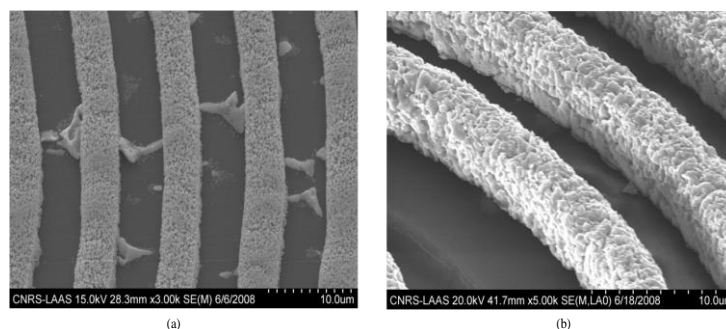


Figure 3.35 Image MEB d'une microbobine circulaire présentant un espacement inter-spires de $5\mu\text{m}$ et une section de conducteur de $5\mu\text{m} \times 5\mu\text{m}$. (a) Observation des résidus de la couche d'accrochage. (b) Utilisation du SDS pour l'amélioration de la gravure.

La figure 3.36 présente quelques exemples de structures réalisées à l'aide de ce procédé technologique :

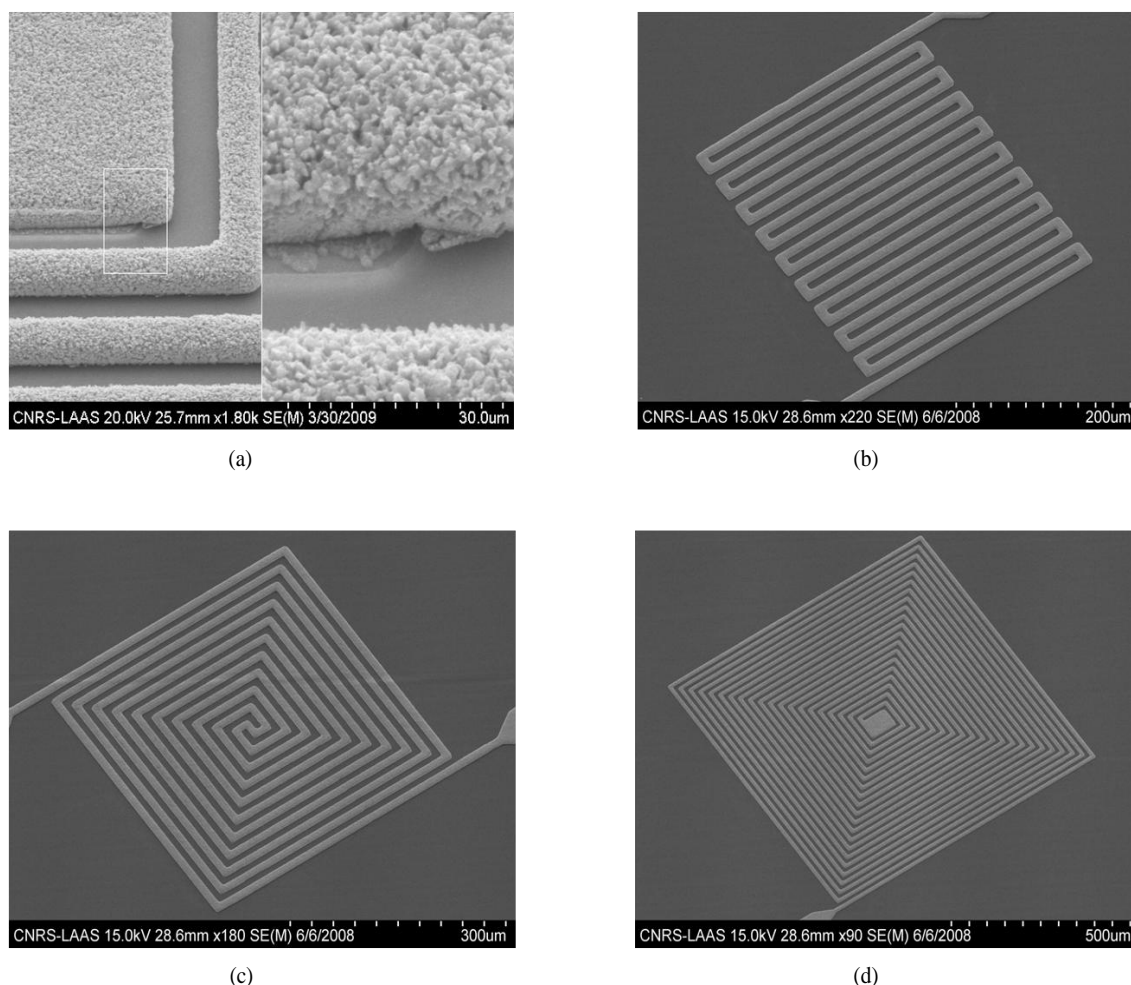


Figure 3.36 Photographie MEB de quelques exemples de résultats de fabrication. (a) Observation du contact électrique entre les enroulements et la piste d'amenée de courant présente sous la couche de passivation (niveau TI-2). (b) Microbobine de type serpentin, 19 aller-retour, espacement inter-spires $5\mu\text{m}$, largeur des brins $10\mu\text{m}$. (c) Microbobine de type double-carrée, paramètres géométriques identiques au serpentin. (d) Microbobine de type spirale carrée, 20 enroulements, inter-spires $5\mu\text{m}$ et largeur de conducteur $5\mu\text{m}$.

3.3.5. MASQUE TI-4 : COUCHE DE PASSIVATION ET OUVERTURE DES CONTACTS ELECTRIQUES

Le quatrième niveau de masquage a pour objectifs :

- d'isoler la microbobine du réseau microfluidique ;
- de planariser et d'encapsuler la surface de la microbobine ;
- de jouer le rôle de plancher pour la canalisation.

Le procédé technologique destiné à la planarisation et l'encapsulation du composant actif est présenté sur la figure 3.37.

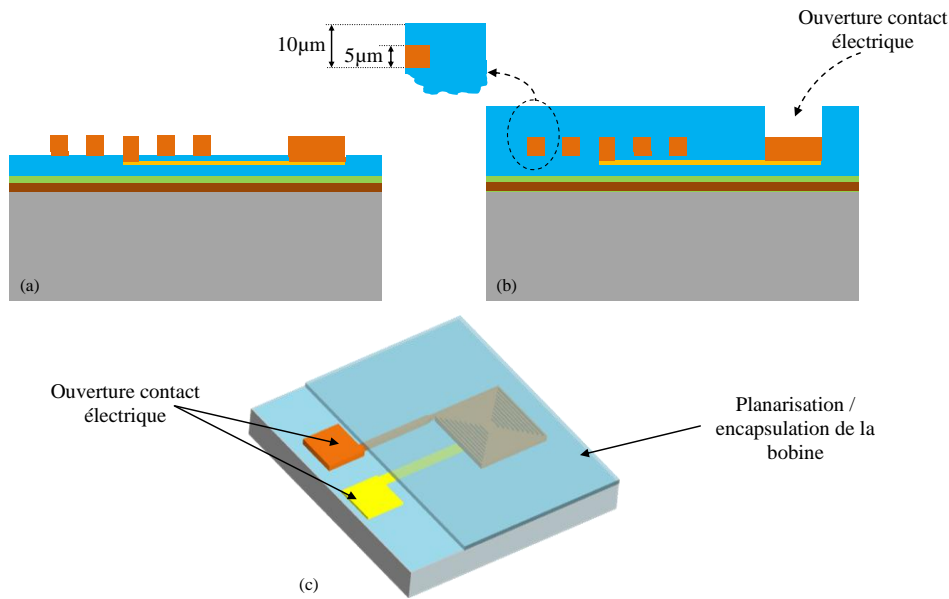


Figure 3.37 Planarisation et encapsulation de la microbobine. (a) Microbobine non-isolée. (b) Encapsulation de la bobine sous 10µm de SU-8 3005. (c) Représentation schématique 3D du microsystème.

C'est à partir du protocole expérimental décrit en section 3.1.2 qu'une couche de passivation de 10µm de SU-8 est structurée par photolithographie UV, figure 3.37(b). Cette couche de passivation permet ainsi d'encapsuler le composant et de libérer les prises de contacts métalliques. Elle joue également le rôle de plancher pour les prochaines canalisations microfluidiques, figure 3.37(c). Les résultats expérimentaux de cette étape technologiques sont illustrés sur la figure 3.38. Différents formats de prises de contacts électriques, carrées ou circulaires, ont été réalisés.

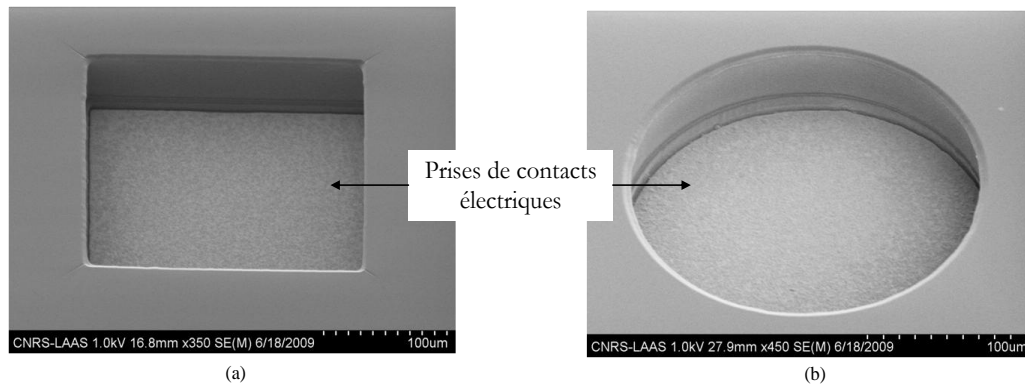


Figure 3.38 Photos montrant les fonds des ouvertures des contacts électriques après planarisation et encapsulation du microactionneur magnétique. (a) Prise de contact carrée et (b) prise de contact circulaire.

3.3.6. MASQUES Ti-5 / Ti-6 : CANAL MICROFLUIDIQUE ET OUVERTURE DES CONTACTS ELECTRIQUES

A cette étape du développement technologique, le couplage entre les deux modules, réseau microfluidique et actionneur magnétique, doit être mis en place. Conformément à la démarche d'intégration globale présentée dans la section 3.1.6, l'intégration d'éléments actifs au sein d'un réseau microfluidique est réalisée grâce au procédé simple de laminage de SU-8.

Le canal microfluidique en SU-8 (SU-8 3050), d'une épaisseur de $50\mu\text{m}$, est initialement structuré par un procédé de photolithographie classique en respectant les conditions expérimentales décrites en début de chapitre, figure 3.39(b). La structure ouverte ainsi réalisée, un film sec photosensible de SU-8 (SU-8 3005) de $10\mu\text{m}$ d'épaisseur est alors reporté par voie de laminage, figure 3.39(c); la pression des rouleaux, leur température et leur vitesse ont été déterminées précédemment (cf. chapitre 3 section 3.1.4) et sont respectivement fixées à $P=2\text{bar}$, $T=65^\circ\text{C}$ et $v=1\text{m/min}$. Le film sec est ensuite insolé avant de subir un dernier recuit (PEB). Le film de PET supportant la résine du capot est ensuite pelé, le développement de la résine étant obtenu dans un bain de PGMEA.

Le microsystème final, intégrant le microactionneur magnétique sous le canal microfluidique, est illustré sur la figure 3.39(d).

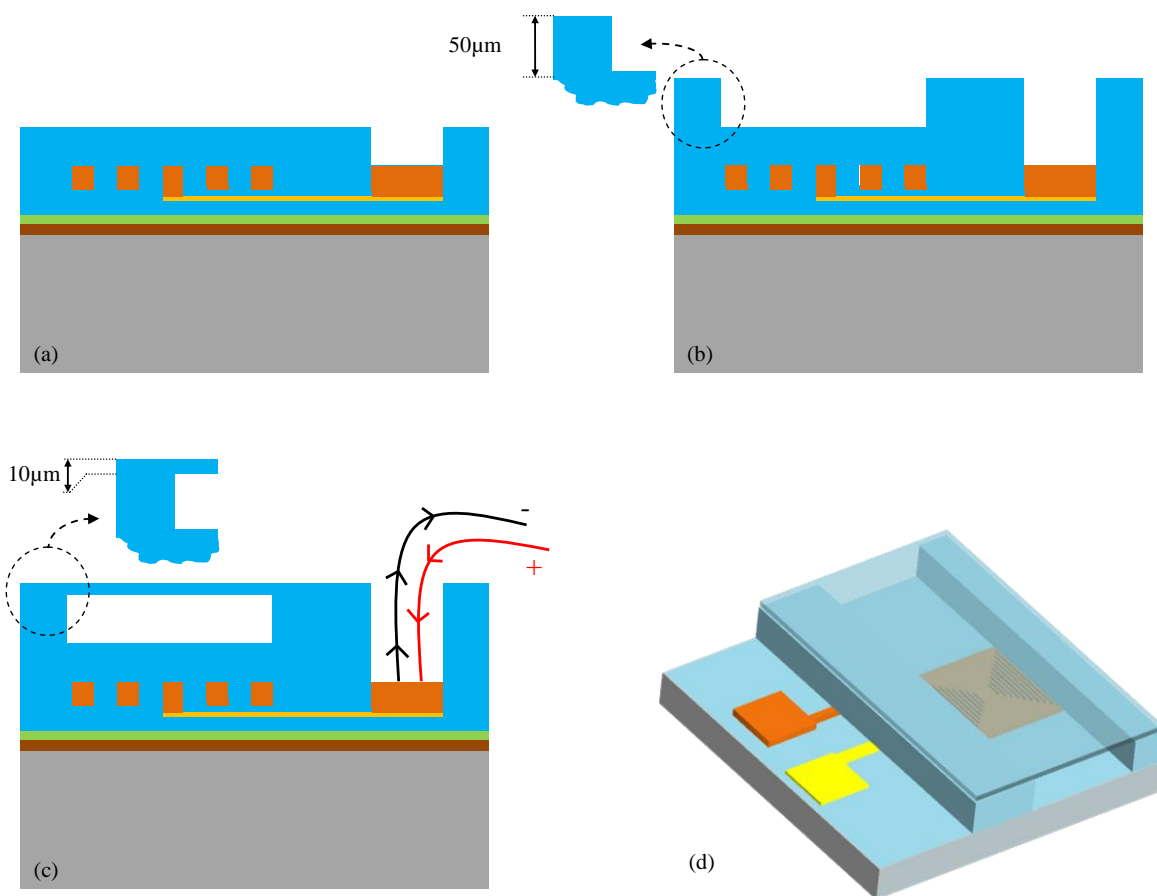


Figure 3.39 Réalisation du canal microfluidique. (a) Microsystème planarisé et encapsulé sous $10\mu\text{m}$ de SU-8. (b) Réalisation de la structure ouverte en SU-8 ($50\mu\text{m}$ de haut) et ouverture des contacts électriques. (c) Capotage de la structure par un film sec de SU-8 de $10\mu\text{m}$ d'épaisseur, ouverture des contacts électrique. (d) Représentation schématique 3D du microsystème intégré.

Des photos illustrant les différentes étapes du processus de réalisation du système intégré sont présentées sur la figure 3.40. L'intégration et l'encapsulation d'une microbobine carrée, à 20 tours, sous un canal microfluidique, de $500\mu\text{m}$ de large pour $50\mu\text{m}$ de haut, est observable sur la figure 3.40(a). Nous montrons ainsi que, l'utilisation de la SU-8 comme matériau structural pour l'intégration monolithique d'un actionneur magnétique au sein d'un réseau microfluidique est rendue possible. Si l'on parcourt la figure 3.40, de b1 à b4, on peut observer que : le pelage de la structure finale est maîtrisé (figure 3.40(b1)) ; le découpage du PET permet d'individualiser

chaque structure (figure 3.40(b2)) ; la circulation de billes magnétiques au sein du canal microfluidique est observable grâce aux propriétés optiques de la SU-8 (figure 3.40(b3)).

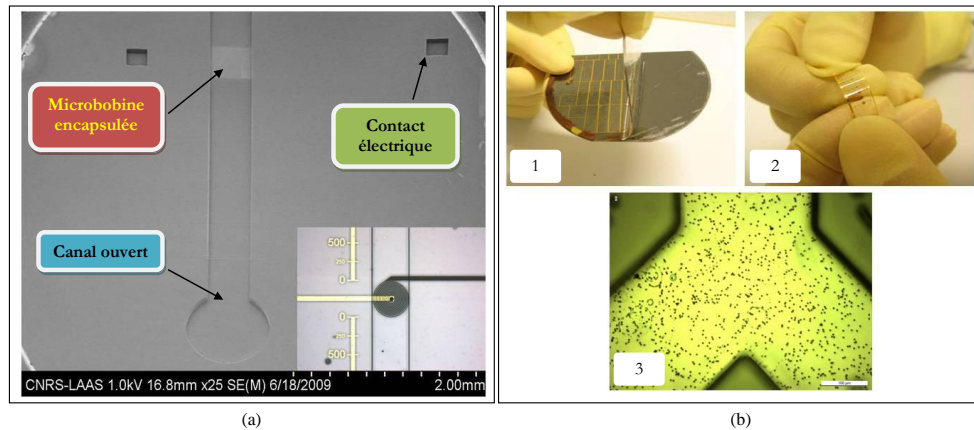


Figure 3.40 (a) Photos MEB et microscope optique d'une microbobine encapsulée sous un canal microfluidique en SU-8. (b) Photos au microscope optique : pelage du microsystème final (1), découpe d'un micro-dispositif flexible individuel (2) et observation de la circulation de microbilles magnétiques dans un canal fluide en SU-8 (3).

3.3.7. EVALUATION DE L'APPROCHE

Le positionnement des microbobines dans les canalisations microfluidiques et le dimensionnement géométrique de ces dernières sont les deux éléments majeurs nous permettant de caractériser au mieux nos dispositifs. Concernant la taille de la canalisation : une longueur de 1,5cm pour l'ensemble des canaux, nous permet de positionner aisément trois microbobines. La largeur du canal microfluidique est fixe : $500\mu\text{m}$; l'objectif étant d'évaluer l'influence de la largeur des microbobines (qui est fonction du nombre de spires) sur l'efficacité de piégeage ; la hauteur des canaux varie de $25\mu\text{m}$ à $50\mu\text{m}$. Sur la figure 3.41 on peut voir une représentation schématique de ces différentes structures.

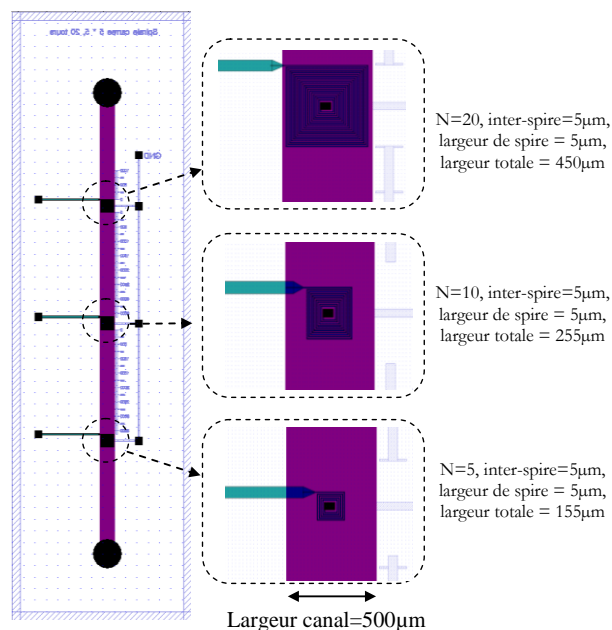


Figure 3.41 Illustration des microsystèmes réalisées. Cas de microbobines carrées encapsulées dans un canal microfluidique de $500\mu\text{m}$ de large, pour une longueur de 1,5cm. Variation du nombre de tour et de la largeur de la microbobine.

Les microbobines de type spirales circulaires ou de type méandres (serpentins, double-carrées ou double-circulaires) sont agencées de la même manière que les microbobines carrées présentées sur la figure 3.41.

3.4. LES CONNECTIQUES

Afin d'assurer d'une part, l'alimentation électrique des bobines et d'autre part, les entrées/sorties des fluides dans les canalisations du microsystème, il est nécessaire de concevoir et de fabriquer les éléments permettant la connectique globale du microsystème. Compte tenu des dimensions et du caractère 3D des dispositifs réalisés ainsi que de la nature particulière des matériaux utilisés, nous avons développé une approche spécifique des connectiques électriques et fluidiques adaptées à leur intégration.

3.4.1. CONNECTIQUE FLUIDIQUE

Au vu des dimensions et des quantités de fluides transitant dans des dispositifs tels que les laboratoires-sur-puces, les systèmes d'entrée/sortie restent un domaine délicat à traiter. Plusieurs solutions ont été proposées suivant la technologie employée (Yuen, 2008; Gartner *et al.*, 2003).

La mise au point d'une connectique microfluidique générique et fiable se révèle être un challenge certain. Pour cela, l'utilisation de matériaux facilement usinables, présentant une bonne étanchéité et ayant des qualités de biocompatibilité sont des critères qui ont été pris en considération. En accord avec nos besoins et des qualités requises pour sa mise en œuvre, nous avons fait le choix du PDMS pour assurer les fonctions de communications fluidiques entre les dispositifs et le système de remplissage en liquide utilisé. La mise au point d'une connectique fluidique utilisant ce matériau a nécessité la fabrication d'un moule spécifique en aluminium. Ce dernier est constitué de deux parties mobiles, comme illustré sur la figure 3.42(a) : une partie inférieure constituée de "chevrons" de 1.5mm de diamètre pour une hauteur de 4mm, et une partie supérieure présentant des ouvertures de 6mm de côté.

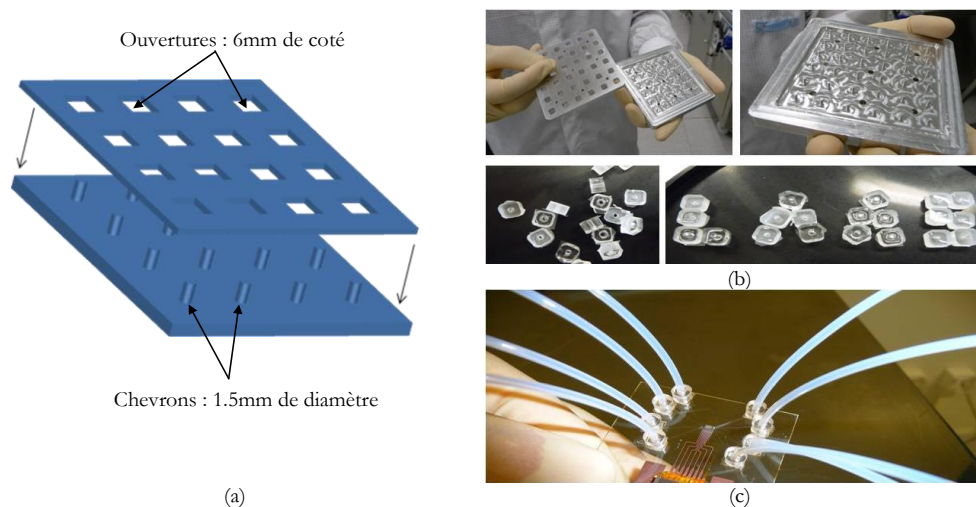


Figure 3.42 Connectique microfluidique : (a) représentation schématique du moule en aluminium pour l'élaboration des connecteurs ; (b) exemples de réalisation et de collage.

La partie mobile supérieure s'encastre sur la partie inférieure, puis le PDMS est coulé à l'intérieur du moule avant d'être recuit dans une étuve à 75°C pendant 3 heures. A la fin du protocole expérimental, les deux parties mobiles du moule sont séparées afin de libérer l'ensemble des plots en PDMS, figure 3.42(b).

Les connecteurs sont ensuite collés à la surface du microsystème et assemblés aux entrées/sorties par l'intermédiaire d'une colle UV-réticulable, figure 3.42(c). On dispose ainsi d'une très large gamme de produits (pompes, vannes d'injection, ...) pouvant être connectée simplement. Cette connectique s'avère fiable jusqu'à des pressions de 1 bar.

3.4.2. CONNECTIQUE ELECTRIQUE

Contrairement à la connectique fluidique, le choix du type de connecteurs électriques est vaste. Lors de la conception et de la réalisation d'un microsystème intégré, de nombreux critères doivent être pris en considération pour obéir au cahier des charges. Pour rendre simple l'utilisation du microsystème réalisé au cours de nos travaux, une connectique et une commande électrique ont été spécifiquement mises au point.

Toujours dans une démarche de miniaturisation, le choix du connecteur électrique s'est porté sur un connecteur CMS de type FFC (Composant Monté en Surface) de 1cm de large pour 2.8mm de haut et 6.3mm de long comme illustré sur la figure 3.43(a). Ce connecteur est composé de 8 voies et peut recevoir une nappe souple de type FFC comme on peut le voir sur la figure 3.43(b). Pour raccorder le connecteur à notre microsystème nous avons opté pour l'utilisation d'une colle époxy conductrice chargée en argent (E4110-PFC), ce qui évite l'utilisation d'une soudure à haute température.

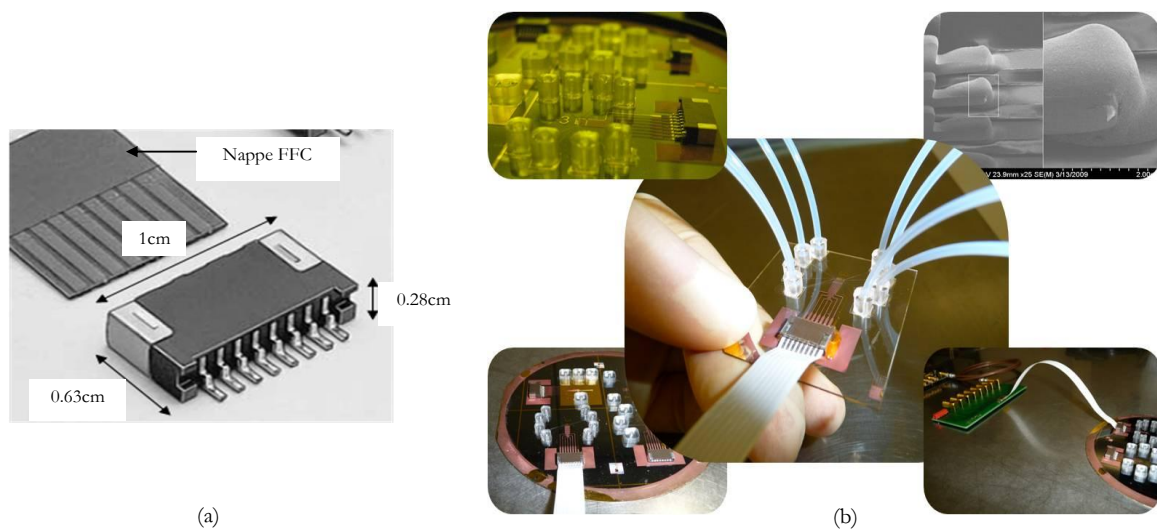


Figure 3.43 Photos et schémas illustrant la connectique électrique mise au point. (a) Représentation schématique du connecteur de type FFC à 8 voies. (b) Quelques exemples de réalisations technologiques montrant le raccordement du connecteur au microsystème et une vue générale d'un microsystème avec sa connectique électrique et fluidique.

La conception de l'électronique de commande a été faite, en collaboration avec C. Escriba, en conjuguant la plage d'intensité de courant à appliquer aux microbobines et des besoins de confort et de simplicité dans l'utilisation de la commande. La figure 3.44 présente la réalisation pratique de l'électronique de commande.

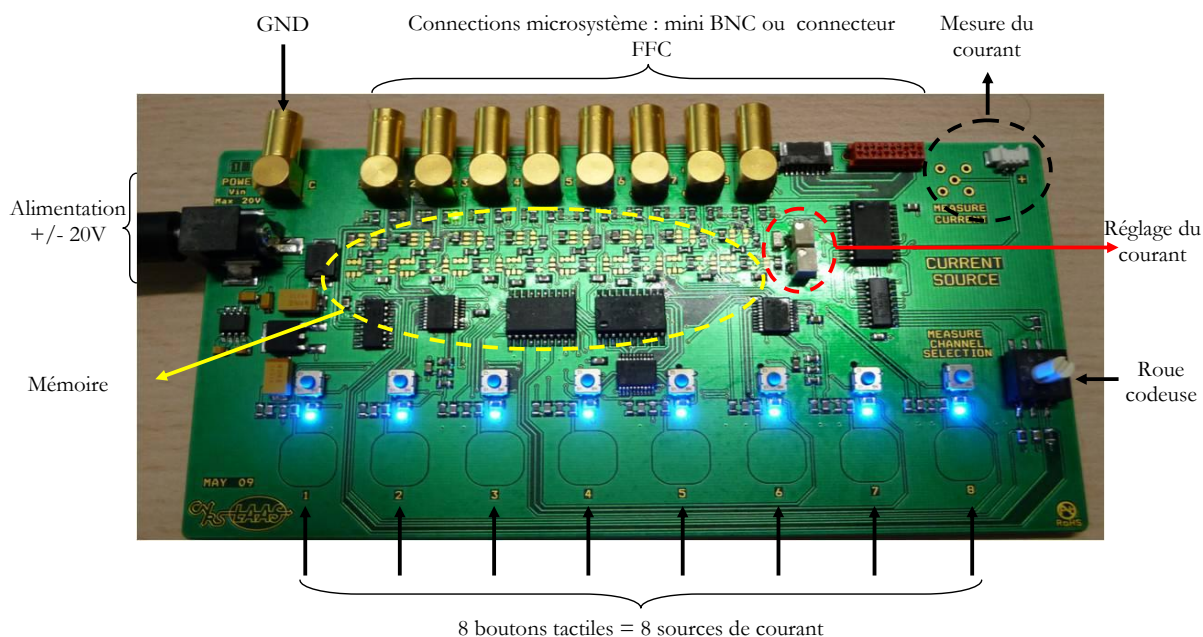


Figure 3.44 Carte de commande électrique du microsystème intégré.

La commande électronique conçue permet d'asservir individuellement 8 microbobines dans une plage de courant s'échelonnant de 0 à 150mA avec une précision de $\pm 0.1\text{mA}$. Deux potentiomètres, réglage grossier et réglage fin, nous permettent ainsi de respecter la consigne pour chaque source de courant. Un étage mémoire, constitué de composants CMS, nous permet de fixer de façon pérenne la valeur du courant souhaité aux bornes de chaque microbobine. L'actionnement de nos éléments actifs intégrés au canal microfluidique se fait alors à l'aide de boutons tactiles placé sur le PCB (Printed Circuit Board). Sur la figure 3.45 sont représentés les différents types de connections possible pour la commande de notre microsystème.

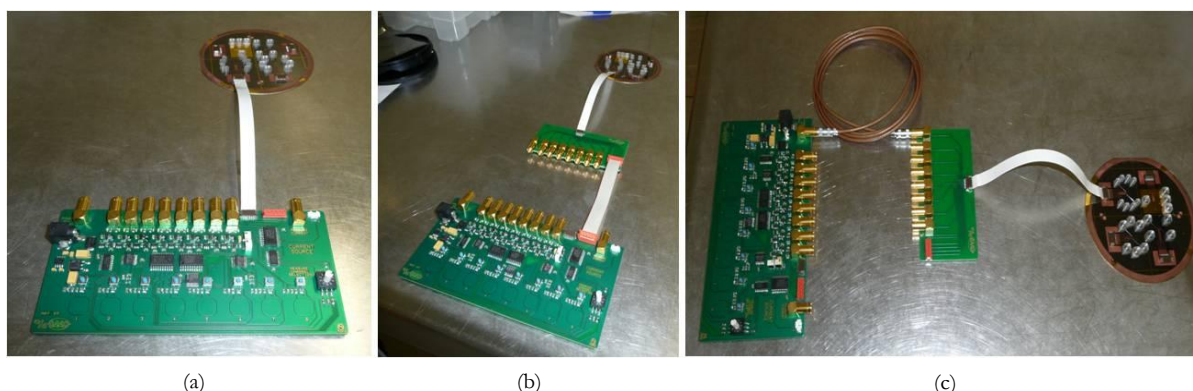


Figure 3.45 Photos illustrant les différentes connections possibles. (a) Connection directe par nappe FFC. (b) Connection par nappe FFC et raccord intermédiaire. (c) Connection par nappe FFC et câblage mini-BNC.

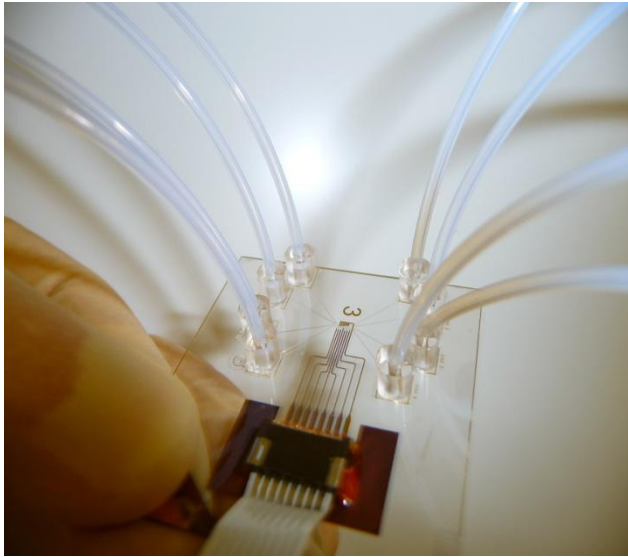
Le pilotage et l'utilisation des dispositifs microfluidiques est donc rendu beaucoup plus simple, efficace et ne nécessite plus aucun équipement lourd (porte pointe, source de courant...) pour la commande des microbobines.

EN CONCLUSION 3

L'utilisation d'une résine photosensible particulière, la SU-8, comme matériau structurel d'un microsystème fluide a permis de répondre aux problèmes d'intégrations souvent rencontrés. Parmi les résines photosensibles disponibles actuellement, la SU-8 se révèle être la seule pouvant être structurée sur des épaisseurs de 1µm à 1mm avec des facteurs de forme pouvant dépasser 10 en photolithographie conventionnelle. Ses propriétés de biocompatibilité et de résistance chimique font de la SU-8 un matériau structurel de choix pour le champ d'application visé au cours de nos travaux.

Une technologie de fabrication et de laminage de films photosensibles de SU-8 a été mise au point et optimisée. Contrairement aux technologies de report de couche de SU-8 par une méthode de bonding (utilisation d'un outil spécifique de type "wafer-bonder", étape coûteuse et imprécise) ou l'utilisation de la SU-8 comme couche sacrificielle (incompatible avec la fabrication de canalisations d'une longueur de plusieurs centimètres), le procédé technologique par voie de laminage s'est avéré extrêmement efficace. L'effet des différents paramètres technologiques, sur le profil des canalisations, a été soigneusement étudié et mis en évidence : température, pression et vitesse de laminage, influence de l'angle d'insertion ainsi que du "pas" entre les canaux lors du laminage. Le procédé développé est simple, rapide et n'utilise que des outils de fabrication collectifs conventionnels. La réalisation d'un réseau microfluidique tridimensionnel a ainsi pu être mise en œuvre et réalisée entièrement au LAAS-CNRS.

La compatibilité du procédé de laminage de films secs photosensibles de SU-8 dans une démarche d'intégration globale, couplage entre un réseau microfluidique et un microsystème conventionnel (actionneurs, capteurs,...) a été démontrée. Aussi, l'intégration d'un réseau de microactionneurs magnétiques au sein d'une canalisation microfluidique, pour la manipulation de microbilles magnétiques, a pu être vérifiée. Le développement et l'optimisation du procédé technologique pour la réalisation de microbobines par voie électrochimique ont été soigneusement effectués. Le packaging fluide et électrique des laboratoires-sur-puces reste encore aujourd'hui un domaine délicat. Le développement d'une connectique fluide en PDMS à bas coût et collective a donc été mise au point. Elle nous permet ainsi de disposer d'une large gamme de produits (pompes, vannes d'injection, tubulaires,...) pouvant être connectée simplement au microsystème. La connectique électrique n'en reste pas moins importante. Pour cela, une commande électronique spécifique a été mise au point selon un cahier des charges bien précis. Le pilotage des microactionneurs magnétique a ainsi été rendu simple d'utilisation.



Chapitre 4

Caractérisation du microsystème. Manipulation des microbilles magnétiques

SOMMAIRE

Introduction	127
4.1. Réponse thermique des microstructures	128
4.1.1. Présentation du banc de test	128
4.1.2. Influence de la géométrie des structures sur la réponse thermique	129
4.2. Caractérisation des résistances électriques	132
4.2.1. Présentation du banc de test	132
4.2.2. Caractérisation des différentes structures	133
4.3. Caractérisation de l'efficacité des microactionneurs	136
4.3.1. Présentation des structures tests	136
4.3.2. Présentation du banc de test microfluidique	136
4.3.3. Préparation de la solution de billes	137
4.3.4. Actionnement en mode statique	138
4.3.5. Actionnement en mode dynamique	148
4.4. Du microsystème au concept de laboratoire-sur-puce	153
4.4.1. Réalisation d'un système d'aiguillage	153
4.4.2. Ecoulement laminaire et tri sur billes magnétiques	154
4.4.3. Module de tri magnéto fluidique multi-niveaux	156
4.4.4. Présentation des résultats préliminaires et perspectives	157
En conclusion 4	159

INTRODUCTION

Dans ce chapitre nous présenterons les résultats de caractérisation des structures que nous avons réalisées dans la salle blanche du laboratoire. L'objectif est, d'une part, de connaître le comportement thermique, électrique et magnétique de nos structures, et d'autre part, de dégager les paramètres pertinents permettant d'effectuer le choix d'une topologie de microactionneur face à une autre.

Nous commencerons donc par évaluer la réponse thermique des composants, par une méthode de thermographie infrarouge (IR), et établirons une analyse comparative pour les différentes topologies retenues.

Dans une seconde partie, nous présenterons les résultats issus de la mesure des résistances électriques de l'ensemble des structures et comparerons ces valeurs à celles calculées grâce au modèle aux éléments finis présenté au cours du chapitre 2.

L'efficacité et la capacité de nos microactionneurs à piéger des microbilles, en circulation (*mode dynamique*) ou non (*mode statique*) dans un canal, seront évaluées dans le but d'une part, de valider notre approche, et d'autre part, de mettre l'accent sur la topologie la plus performante. A terme, notre objectif est de concevoir des dispositifs optimisés (choix du type de microactionneur, dimension de la bobine et du canal microfluidique, positionnement du système d'actionnement) destinés à des applications biologiques ou médicales. L'analyse des résultats des caractérisations nous permet de proposer trois microsystèmes hautement intégrés, ayant chacun des fonctions bien particulières, dont nous présenterons les principaux développements technologiques ainsi que les premiers résultats de validation.

4.1. REPONSE THERMIQUE DES MICROSTRUCTURES

Avant d'évaluer les performances à proprement parler de nos dispositifs, il est primordial de s'assurer de la compatibilité de leur utilisation avec les domaines applicatifs concernés. Une des priorités est de s'assurer que l'élévation de température des fluides circulant dans les canalisations et qui est générée par effet Joule dans les microbobines ne peut en aucune manière altérer leur propriétés ainsi que celles des entités biologiques présentes en leur sein.

Aussi, pour évaluer le comportement thermique des microbobines, nous avons effectué des caractérisations basées sur l'analyse d'images obtenues par thermographie Infra Rouge.

4.1.1. PRESENTATION DU BANC DE TEST

Le dispositif de mesure, présenté sur la figure 4.1, est constitué d'une caméra infrarouge de type JADE III (CEDIP Infrared Systems), d'une carte d'acquisition (PCI-6024E de National Instruments) et d'un ordinateur. La caméra thermique est de type refroidie (température de fonctionnement à 80K atteinte en moins de 8min). Elle utilise une technologie HgCdTe et présente une résolution de $320 * 256$ pixels, une taille de pixel de $25\mu\text{m}$ et des temps d'intégration¹¹ compris entre $25\mu\text{s}$ et $375\mu\text{s}$. Compte tenu de la taille de nos structures, la résolution spatiale, pour imager précisément un conducteur unique d'une microbobine, ne suffira pas. Toutefois, elle est parfaitement adaptée pour mesurer des zones de température de dimensions supérieures dans lesquelles les microbobines sont inscrites. On notera que le NETD (*Noise Equivalent Temperature Difference*, ou sensibilité thermique) de la caméra est inférieur à 20mK, ce qui confère à la mesure, après calibration, une incertitude globale inférieure au degré Celsius.

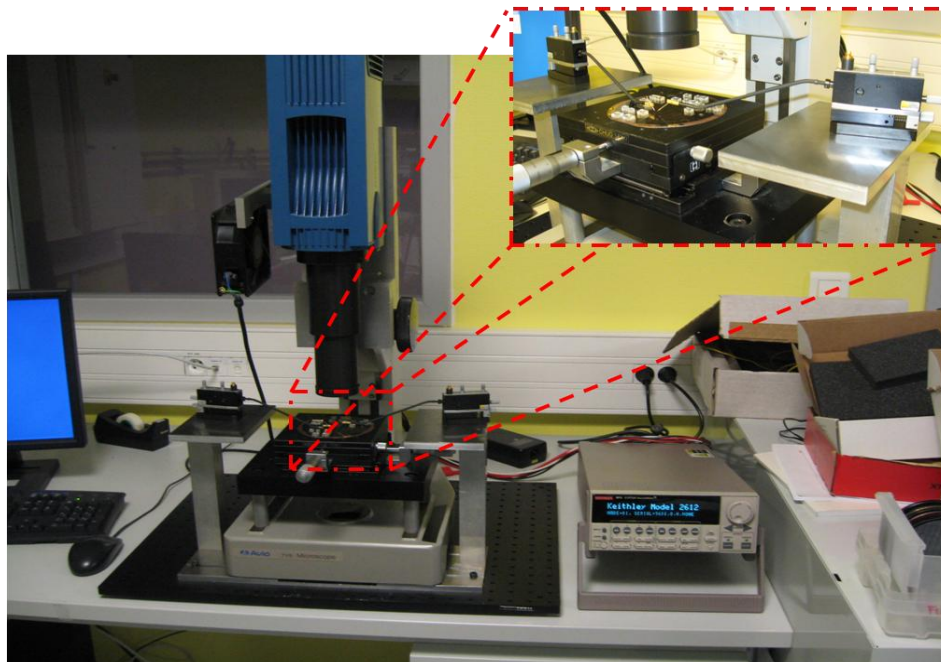


Figure 4.1 Dispositif de mesure par thermographie.

¹¹ Le temps d'intégration correspond à la durée de polarisation d'un pixel, par exemple pour $t_{\text{int}} = 64\mu\text{s}$ l'image est cadencée à 50Hz.

4.1.2. INFLUENCE DE LA GEOMETRIE DES STRUCTURES SUR LA REPONSE THERMIQUE

4.1.2.1. TYPE DE SUBSTRAT UTILISE

Avant de présenter les résultats, il est intéressant de revenir en quelques mots sur la notion de conductivité thermique des matériaux. Cette caractéristique fondamentale rend compte du comportement des matériaux lors du transfert thermique par conduction : (i) mouvement des porteurs de charges (électrons ou trous) et (ii) oscillation des atomes autour de leur position d'équilibre. On voit bien évidemment que le coefficient de conductivité thermique d'un matériau est intimement lié à sa conductivité électrique (mouvement des porteurs de charges) et à la structure même du matériau (vibration des atomes). Dans le tableau 4.1 sont représentées les conductivités thermiques des matériaux constituant les microsystèmes fabriqués dans le cadre de notre étude.

Matériaux	Conductivité thermique (W.m ⁻¹ .K ⁻¹) à 20°C
Cuivre	390
Or	317
Silicium	149
Borosilicate (pyrex)	1,12
SU-8	0,2
PET	0,13-0,15

Tableau 4.1 Ordre de grandeur des conductivités thermiques des matériaux qui nous intéressent.

La figure 4.2 représente l'évolution de la température *T* en fonction du courant d'excitation *I* pour des microbobines de type spirales carrées à 20, 10 et 5 tours. Les conducteurs ont une section carrée de 5µm*5µm et sont espacés de 5µm. Le substrat sur lequel ont été réalisés ces dispositifs est un empilement de différentes couches : Si+PET+SU-8.

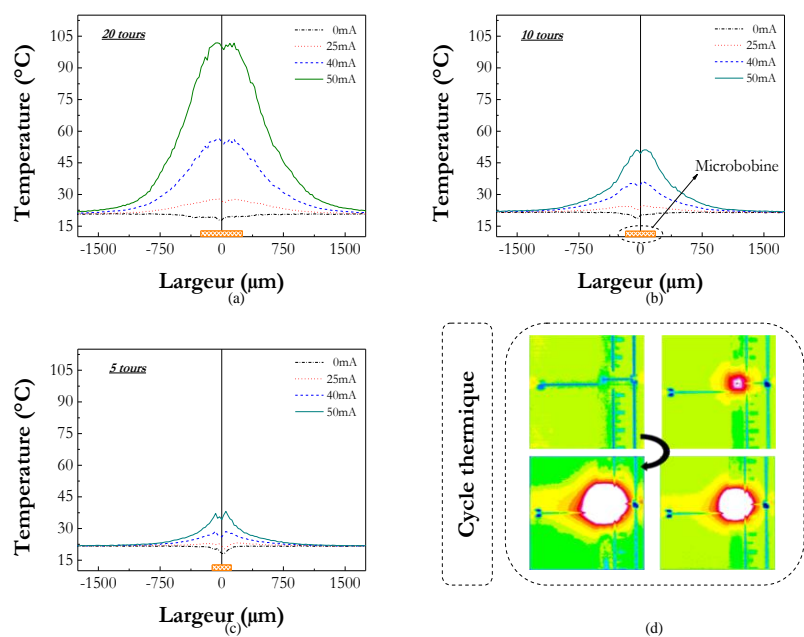


Figure 4.2 Evolution du comportement thermique engendré par différentes topologies de microbobines carrées en fonction du courant d'actionnement, de 0 à 50mA ; (a) microbobine à 20 tours, (b) microbobine à 10 tours, (c) microbobine à 5 tours et (d) cycle d'images prises à différents courant d'excitations (0, 25mA, 40mA et 50mA) montrant l'élévation de température au voisinage d'une microbobine carrée à 10 tours.

Les mesures montrent que plus le nombre d'enroulements augmente, plus l'élévation de température est conséquente. En effet, la puissance 'P' dissipée par un dipôle (effet Joule) est directement liée à la résistance électrique totale 'R' du dipôle et au courant 'I' qui le parcourt. Cela conduit à l'expression suivante de la puissance instantanée :

$$P = R * I^2 \quad (4.1)$$

Comme nous avons pu l'indiquer, l'ensemble des bobines caractérisées présentent des sections de conducteur carrées (5µm de large pour 5µm de haut) ; seule la longueur des fils, et donc du nombre de tours, va modifier la puissance électrique dissipée par effet Joule. Dans le cas d'une microbobine carrée à 20 tours, l'élévation de température ΔT (par rapport à l'ambiante, 20°C), à 50mA, avoisine les 80°C. Pour une microbobine présentant 5 enroulements, dans les mêmes conditions, on note une élévation d'environ 15°C. Cette première remarque sur le comportement thermique de nos structures est importante. En effet, dans le cadre de manipulation d'échantillons biologiques, des températures trop importantes (supérieures à 50°C) peuvent altérer leur comportement biologique, physiologique et chimique. Il est donc nécessaire de maintenir des températures proches de la température ambiante pour éviter tout phénomène parasite. Cette condition est donc à prendre en compte dans les futures applications de nos microsystèmes. Le nombre d'enroulements constituant la microbobine et l'intensité de courant utilisée doivent être adaptés aux conditions expérimentales désirées.

La figure 4.3 représente l'évolution de la température *T* en fonction du courant d'excitation *I* pour les mêmes topologies que décrites précédemment, les couches de PET et de SU-8 étant remplacées par un substrat en pyrex de 500µm d'épaisseur.

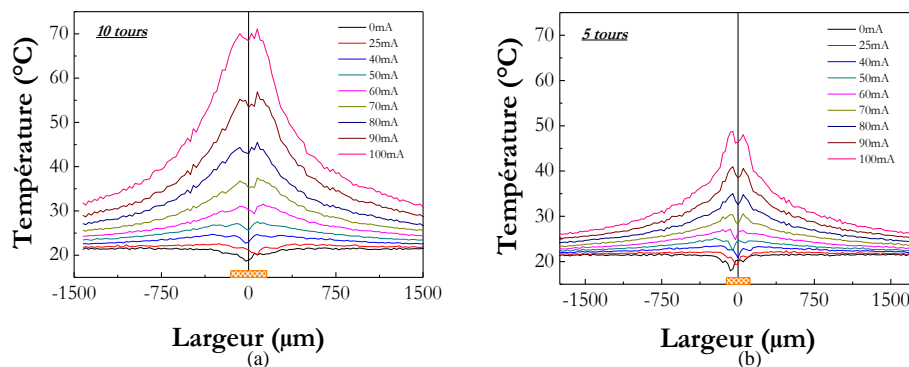


Figure 4.3 Comportement thermique de microbobines carrées à différents courants d'excitations: (a) 10 enroulements et (b) 5 enroulements. Substrat utilisé: pyrex (500µm d'épaisseur)

Les résultats présentés sur la figure 4.3 sont significatifs. En effet, pour une intensité de courant égale à 50mA, une élévation de température ΔT d'environ 5°C est mesurée et ceux pour les deux types de bobines considérées. L'utilisation d'un substrat en pyrex (borosilicate) favorise donc la diffusion thermique de la température créée par effet Joule lors de la polarisation du microactionneur. Ce phénomène est explicable par le fait que le verre présente une bien meilleure conductivité thermique que la SU-8 ou le PET (cf. tableau 4.1). L'utilisation d'un substrat en pyrex peut donc s'avérer nécessaire si le cahier des charges n'autorise pas une élévation de la température trop importante mais nécessite des champs magnétiques intenses.

Toutefois il est important de noter que les mesures se font sur des structures ouvertes (non capotées) et non remplies. Ainsi, on peut penser que l'élévation de température dans une canalisation remplie sera bien moins élevée que ce que nous avons observé, ceci est d'autant plus vrai lorsque le fluide s'écoule.

4.1.2.2. DIMENSIONNEMENT DE LA PISTE D'AMENEE DE COURANT

Comme nous avons pu le voir au cours du chapitre 3, diverses topologies de microactionneurs ont été réalisées : variation du nombre d'enroulements, variation de la section des conducteurs, variation de l'espacement inter-spires, etc. Une autre caractéristique géométrique a également fait l'objet d'une étude technologique : celle de la piste d'amenée de courant. Bien que faiblement significative en terme d'influence sur le champ magnétique, elle peut s'avérer importante d'un point de vue thermique. Trois configurations d'amenées, représentées sur la figure 4.4, ont été étudiées. Le substrat utilisé est constitué d'un empilement de couches en Si, PET et SU-8. Le métal utilisé pour la piste et le plan de masse est une couche bi-couche métallique de Ti/Au présentant une épaisseur respective de $0,1\mu\text{m}$ et $0,8\mu\text{m}$.

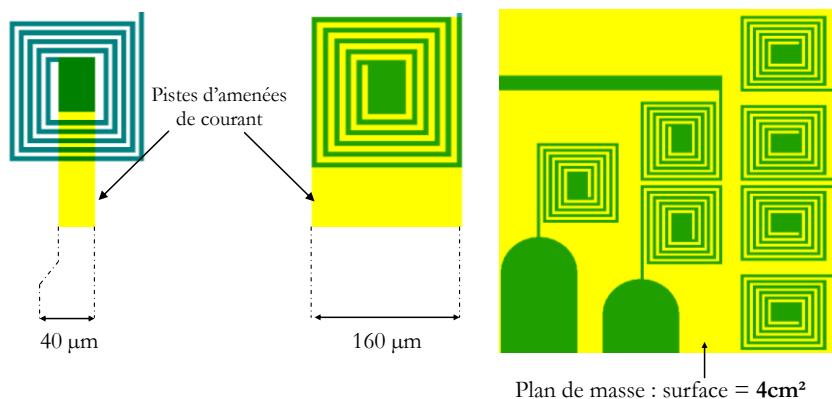


Figure 4.4 Représentation schématique des diverses pistes d'amenées de courant et du plan de masse étudiés.

La figure 4.5 représente l'élévation de la température T en fonction du courant d'excitation I pour des topologies de microactionneurs de type carrées, constituées de 5 enroulements et de section de conducteur de $5\mu\text{m} \times 5\mu\text{m}$.

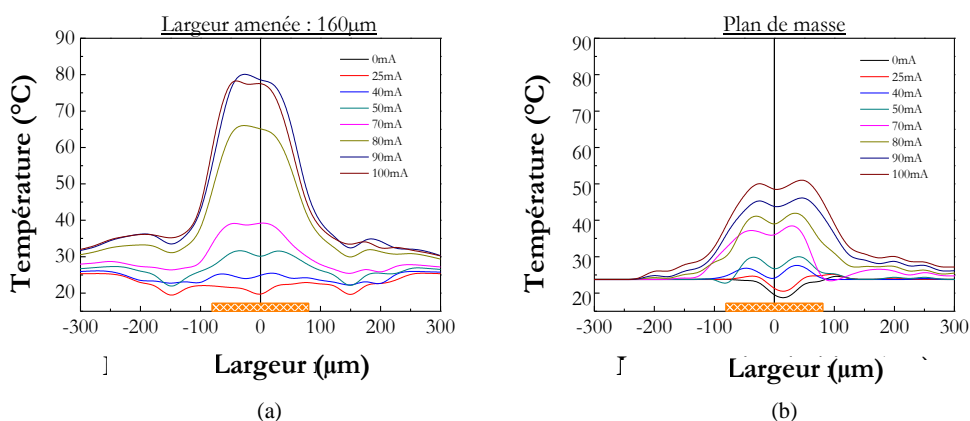


Figure 4.5 Evolution de la réponse thermique du microactionneur en fonction du dimensionnement de la piste d'amenée de courant. (a) Pour une largeur de piste égale à $160\mu\text{m}$ et (b) pour un plan de masse d'une surface de 4cm^2 .

Nous constatons que les structures élaborées sur un plan de masse, en or, d'une surface de 4cm^2 , présentent une réponse thermique bien meilleure que les microbobines réalisées avec des largeurs de pistes comprises entre $40\mu\text{m}$ et $160\mu\text{m}$. De manière quantitative, les résultats nous révèlent une diminution de l'échauffement de la structure de près de 35% pour les microbobines reposant sur un plan de masse. En effet, pour $I=100\text{mA}$ les températures maximales relevées pour les microbobines sur plan de masse et celles constituées d'une piste d'amenée de $160\mu\text{m}$ sont respectivement de 52°C et 80°C .

Le type de matériaux et le design lui-même du microsystème influencent donc de façon significative la réponse thermique du composant. L'ensemble de ces résultats montrent l'importance des facteurs à prendre en considération. Un cahier des charges rigoureux doit donc être au préalable établi pour concevoir et réaliser de façon optimale le micro-dispositif.

4.2. CARACTERISATION DES RESISTANCES ELECTRIQUES

4.2.1. PRESENTATION DU BANC DE TEST

Dans cette partie du travail, on se propose de déterminer les résistances électriques de nos structures et de les comparer aux résultats obtenus par simulation. Les mesures ont été réalisées au moyen d'un testeur sous pointe KARL SUSS PA200, figure 4.6. Dans cette figure, nous présentons également un exemple d'une microbobine dédiée aux tests électriques (nombre de tours, dimension de conducteurs,...).

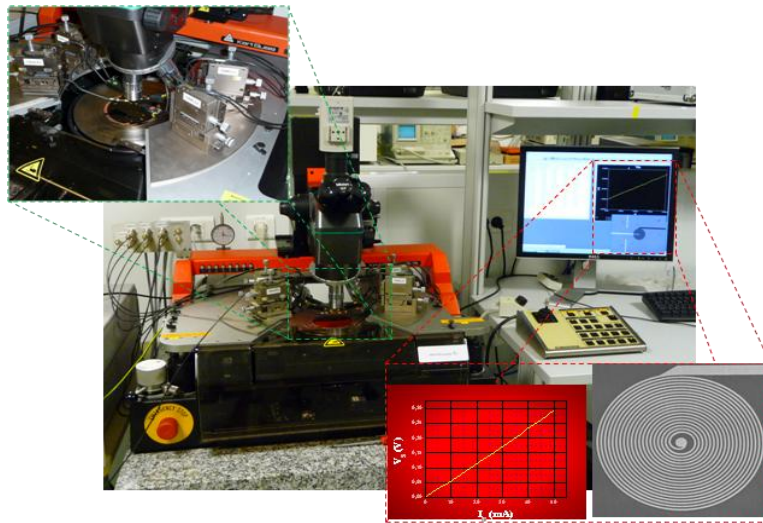


Figure 4.6 Testeur sous pointe permettant la mesure de la résistance électrique des microbobines.

Pour effectuer la mesure de faibles résistances avec une grande précision, nous avons opté pour l'utilisation de la méthode dite des quatre pointes. Une mesure de résistance est faite selon le principe suivant : on injecte un courant calibré dans la résistance à mesurer, et on mesure la chute de tension induite aux bornes de cette résistance, figure 4.7(a). Dans le cas d'une mesure classique à deux pointes, le courant de mesure va provoquer une chute de tension parasite dans les résistances électriques de contacts et des cordons de mesure. Dans ce cas, au lieu de mesurer simplement la résistance du composant R_{TEST} , on va mesurer $R_{\text{TEST}} + R_{\text{CORD1}} + R_{\text{CORD2}}$, comme illustré sur la figure 4.7(b). Dans le cas d'une mesure à 4 pointes, le courant est imposé par les

pointes "externes" et est donc indépendant des résistances de contact entre les pointes et l'objet. Avec les pointes "internes" on va pouvoir mesurer la chute de tension aux bornes du composant et s'affranchir ainsi des résistances de contacts, figure 4.7(c).

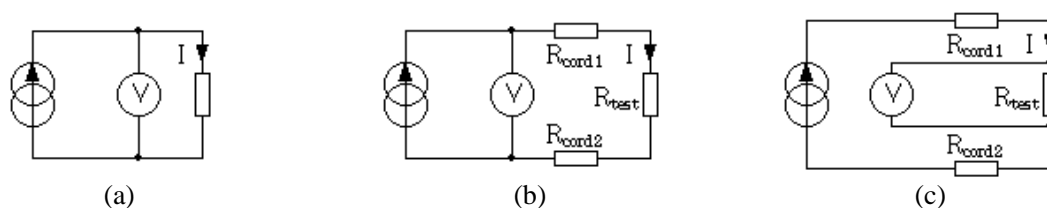


Figure 4.7 Mesure de la résistance électrique d'un composant. (a) Principe de la mesure. (b) Perturbation de la mesure de la résistance électrique à deux points. (c) Mesure de résistance 4 points.

4.2.2. CARACTERISATION DES DIFFERENTES STRUCTURES

Dans ce paragraphe, nous présentons l'ensemble des mesures de résistances électriques pour la totalité des microbobines regroupées en tableau 4.2. Nous effectuons également une comparaison de ces mesures avec les résistances simulées sous MAXWELL 3D et présentées dans le chapitre 2.

Configuration					Résistance microbobine (Ω)	
Type de microbobine	Nombre de tour	Largeur spire (μm)	Espacement inter-spires (μm)	Epaisseur conducteur (μm)	Résistance mesurée	Résistance simulée
Spirale carrée	5	10	10	5	3,16	1,69
	10				7,22	4,20
	20				18,80	13,57
	5	5	5	5	3,39	2,21
	10				7,74	5,03
	20				18,10	14,83
Spirale circulaire	5	10	10	5	3,63	1,94
	10				5,23	4,08
	20				15,40	11,47
	5	5	5	5	2,67	2,11
	10				6,31	4,39
	20				15,20	13,09
Serpentin	9	10	10	5	1,44	1,20
	19				2,80	2,24
	9	5	5	5	2,57	2,15
	19				4,75	4,22
Double-circulaire	5	10	10	5	1,53	1,36
	10				3,96	3,14
	20				12,31	10,55
Double-carrée	5	10	10	5	1,45	1,15
	10				4,26	3,40

Tableau 4.2 Résistances électriques des différentes microbobines réalisées.

Globalement, nous constatons une augmentation de la résistance des microbobines en fonction du nombre d'enroulement. Elle est en effet proportionnelle à la longueur du

conducteur. Lorsque la section du conducteur diminue, passage d'un conducteur de section $10\mu\text{m} * 5\mu\text{m}$ à un conducteur de section $5\mu\text{m} * 5\mu\text{m}$, on observe une augmentation quasi linéaire de la résistance, mesurée ou simulée. Cette résistance est en effet inversement proportionnelle à la section du conducteur et suit la loi suivante :

$$R = \rho * \frac{l}{S} \quad (4.2)$$

avec : 'R' la résistance du conducteur (Ω), 'l' sa longueur (m), 'S' la section (m^2) et 'ρ' la résistivité du matériau ($\Omega.\text{m}$).

Si l'on compare maintenant les résultats de simulations à ceux obtenus expérimentalement, on note une différence importante entre les deux et plus particulièrement dans le cas de microbobines de types spirales (carrées ou circulaires). A ce stade, il apparaît difficile de discréditer notre approche expérimentale (homogénéité des mesures effectuées) et la validité de notre modèle théorique. Le développement technologique peut cependant être remis en cause et en particulier la première étape qui consiste à déposer par évaporation la couche de Ti/Au nécessaire à la réalisation de la piste d'amenée de courant. Comme nous avons pu le voir sur le tableau 4.2 précédant, les écarts entre les valeurs de résistances mesurées et celles simulées sont principalement présents dans le cas de microbobines de type spirales. Pour les microbobines de type méandres, constituées d'un seul niveau de métal en cuivre (pas de piste en Ti/Au), ces écarts sont faibles et confirment notre point de vue. Les problèmes d'homogénéités rencontrés lors du dépôt de la couche de Ti/Au ($1000\text{\AA}/8000\text{\AA}$) peuvent ainsi être décelés au cours de la mesure de la résistance totale de la microbobine. Après observation et mesure à l'aide du profilomètre mécanique (TENCOR) il s'est avéré que la couche de Ti/Au ainsi déposée avoisine les $0,65\mu\text{m}$, ce qui est bien loin des $0,9\mu\text{m}$ souhaités. Pour confirmer ce résultat nous avons modifié notre modèle réalisé sous MAXWELL 3D en y intégrant cette fois-ci une épaisseur de $0,65\mu\text{m}$ pour la couche de Ti/Cu. Les résultats ainsi obtenus sont répertoriés dans le tableau 4.3.

Configuration				Résistance microbobine (Ω)		
Type de microbobine	Nombre de tour	Largeur spire (μm)	Espacement inter-spires (μm)	Résistance mesurée	Résistance simulée (Ti/Au $0,9\mu\text{m}$)	Résistance simulée (Ti/Au $0,65\mu\text{m}$)
Spirale carrée	5	10	10	3,16	1,69	2,88
	10			7,22	4,20	6,06
	20			18,80	13,57	18,50
	5	5	5	3,39	2,21	3,37
	10			7,74	5,03	7,35
	20			18,10	14,83	20,52
Spirale circulaire	5	10	10	3,63	1,94	3,43
	10			5,23	4,08	6,08
	20			15,40	11,47	16,00
	5	5	5	2,67	2,11	2,41
	10			6,31	4,39	4,76
	20			15,20	13,09	13,38

Tableau 4.3 Adaptation du modèle théorique en fonction de l'épaisseur de la couche de Ti/Au déposée lors du développement technologique.

Comme on peut le voir sur ce tableau, après modification du modèle réalisé sous MAXWELL 3D, les résultats de simulations et ceux obtenus lors de la caractérisation électrique sont cohérents et concordent de façon significative. La diminution de l'épaisseur de la couche de Ti/Au implique une augmentation de la résistance électrique globale du composant et par voie de conséquence une moins bonne dissipation des effets thermiques rencontrés lors de la mise en fonctionnement de la microbobine. Pour confirmer de façon définitive cet effet, une microbobine de type méandre à un seul niveau de métal, Ti/Au, et de forme circulaire a été réalisée. Sur la figure 4.8 est représenté l'ensemble de ces microbobines, constituées de 5, 15 et 20 tours. Les conducteurs ont une largeur de $10\mu\text{m}$ et sont espacés de $10\mu\text{m}$; l'épaisseur de la couche de Ti/Au visée étant fixée à $0,9\mu\text{m}$.

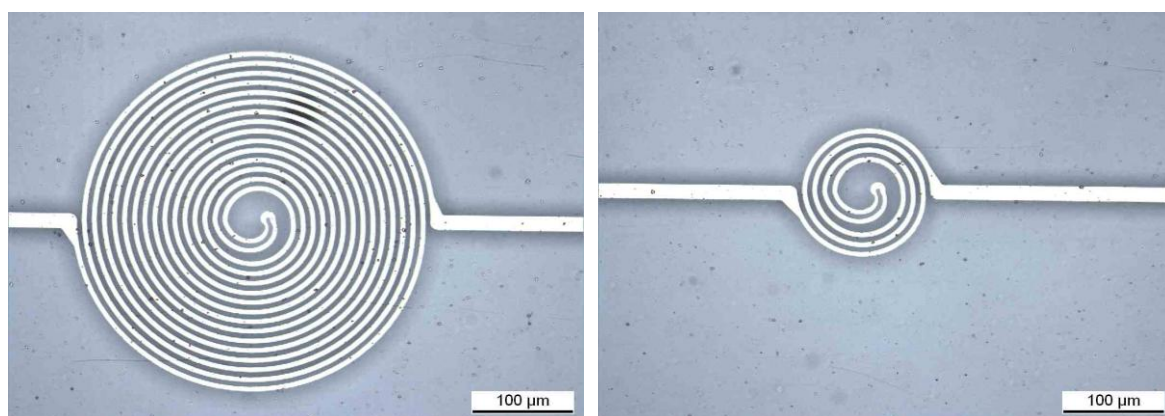


Figure 4.8 Présentation de microbobines de type méandres de forme double-circulaire, 15 et 5 enroulements, constituées d'un seul niveau de métal en Ti/Au.

Dans le tableau 4.4 sont répertoriées les valeurs des résistances mesurées et simulées pour ce type de microbobines.

Configuration				Résistance microbobine (Ω)		
Type de microbobine	Nombre de tour	Largeur spire (μm)	Espacement inter-spires (μm)	Résistance mesurée	Résistance simulée (Ti/Au $0,9\mu\text{m}$)	Résistance simulée (Ti/Au $0,65\mu\text{m}$)
Double-circulaire en Ti/Au	5	10	10	15,39	1,70	14,81
	15			82,67	24,66	79,01
	20			122,31	82,06	113,45

Tableau 4.4 Résistances électriques mesurées et simulées pour une microbobine de forme double-circulaire à un niveau de métal.

L'influence de l'épaisseur de la couche de Ti/Au sur la résistance électrique du composant est clairement démontrée. Il convient donc à présent de prendre en considération cette remarque pour d'une part concevoir un modèle théorique fidèle au dispositif et d'autre part améliorer au mieux les étapes du développement technologique. L'homogénéité des résultats montrent quant à eux la bonne reproductibilité du processus technologique.

4.3. CARACTERISATION DE L'EFFICACITE DES MICROACTIONNEURS

4.3.1. PRESENTATION DES STRUCTURES TESTS

Sur la figure 4.9 est représenté la configuration de la structure test, actionneur et canal microfluidique, testée lors de l'évaluation de l'efficacité des composants. Comme il a été indiqué au cours du développement technologique (cf. chapitre 3), quel que soit le type de microbobines (spirales ou méandres), le positionnement des microactionneurs ainsi que les dimensions géométriques du canal microfluidique restent les mêmes.

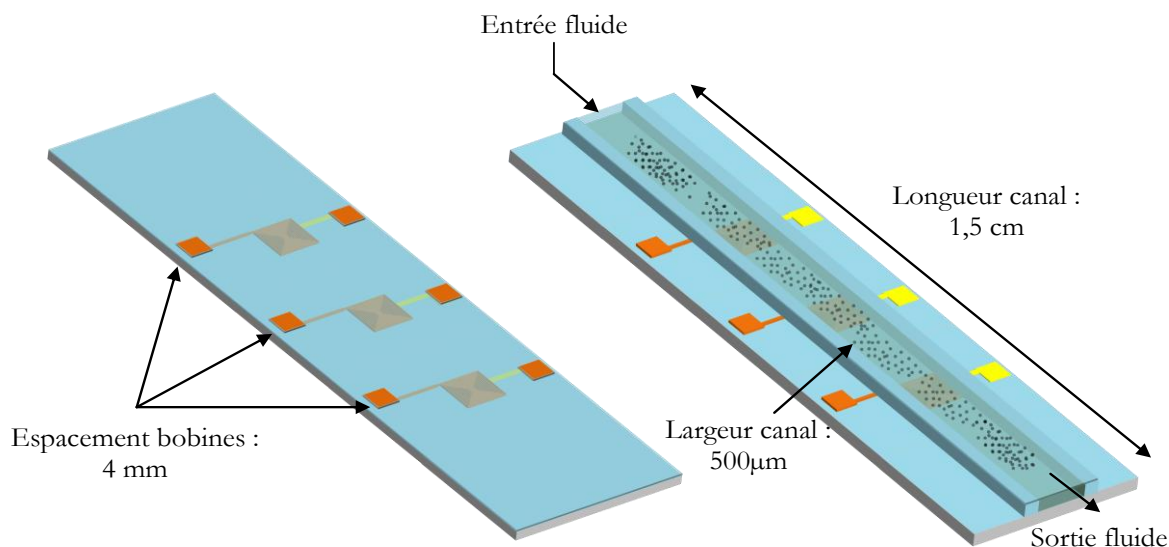


Figure 4.9 Représentation schématisée d'une structure test dédiée aux caractérisations microfluidiques.

Les actionneurs magnétiques ont été testés en deux étapes : en mode statique (sans circulation de fluide) et en mode dynamique (avec circulation de fluide). L'espacement entre les microbobines est fixé à 4mm, la longueur du canal à 1,5cm pour une largeur de 500µm.

4.3.2. PRESENTATION DU BANC DE TEST MICROFLUIDIQUE

Le banc de test utilisé pour la caractérisation de ces structures est composé de quatre parties distinctes, comme représenté sur la figure 4.10 :

- les supports de portes pointes magnétiques positionnés autour de la platine d'un microscope (Olympus BX51) muni de différents objectifs (50x, 20x, 10x, 5x). Les observations peuvent se faire par éclairage en lumière blanche ou en fluorescence ;
- une source de courant (Keithley 2612) reliée aux portes pointes pour l'alimentation des microbobines ;
- une caméra CCD (Andor iXon^{EM}+) permettant le suivi visuel et l'acquisition des données en temps réel (jusqu'à 512 images/seconde) ;
- une source de débit (pousse seringue) ou pression (Fluigent[®]) pour injecter les liquides au sein des canalisations microfluidiques.

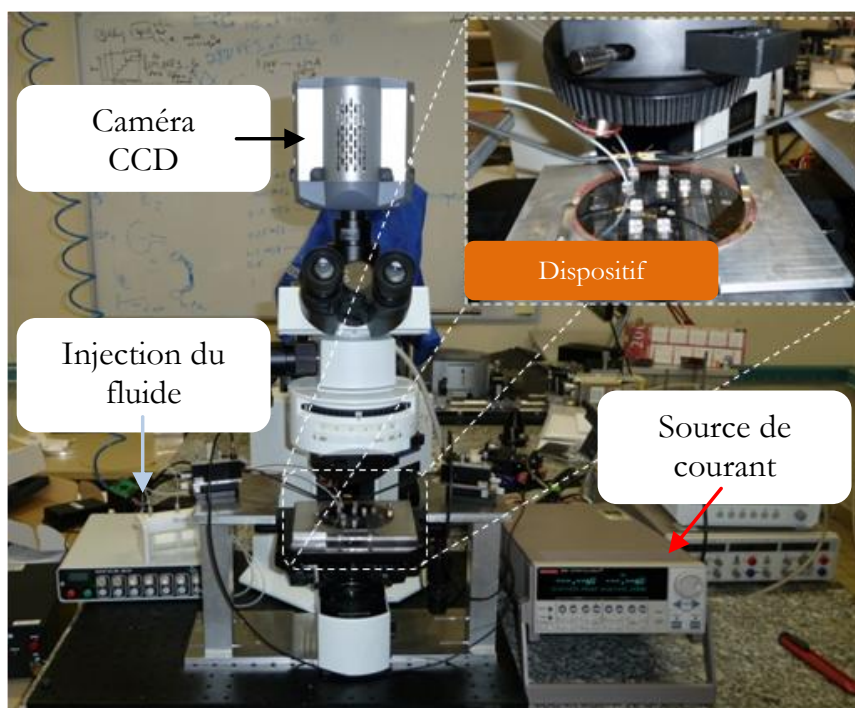


Figure 4.10 Banc de test microfluidique pour la caractérisation des microsystèmes.

4.3.3. PREPARATION DE LA SOLUTION DE BILLES

La solution d'origine est une suspension contenant 30mg de billes magnétiques (Dynabeads Carboxylic Acid M-280) par ml de solution (soit une concentration de 2.10^9 billes/ml). Les billes sont distribuées en taille à 3% près autour d'un diamètre moyen de $2,8\mu\text{m}$, comme illustré sur la figure 4.11. Nous effectuons une dilution à 10% en volume de la solution d'origine dans de l'eau désionisée. On ajoute également dans la solution un surfactant non-ionique, le Tween 20 à 0.1% volumique. Ce surfactant permet de limiter l'agrégation des microbilles. Ces dernières présentent également une susceptibilité magnétique de 0,976 et sont composées de nanocristaux de magnétite (Fe_3O_4).

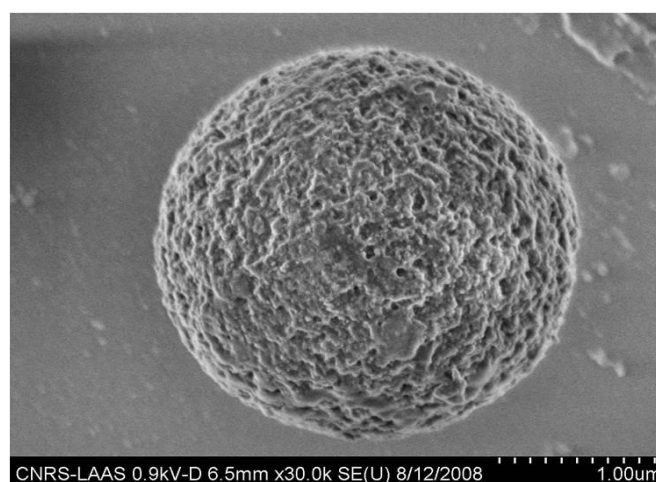


Figure 4.11 Image MEB d'une microbille magnétique (Dynabeads® Carboxylic Acid M-280) d'un diamètre de $2,8\mu\text{m}$.

4.3.4. ACTIONNEMENT EN MODE STATIQUE

Une expérience de piégeage de billes magnétiques en mode statique, se déroule en plusieurs étapes successives dont le déroulement chronologique est retracé ci-dessous. Avant de procéder aux tests proprement dits, il est donc nécessaire de mettre en place le protocole suivant :

- préparation de l'état de surface du film de SU-8 recouvrant les microactionneurs à partir d'un traitement par plasma O_2 . L'objectif est d'obtenir une surface hydrophile permettant un étalement suffisant de la goutte de liquide ;
- préparation de la solution de billes magnétiques : *mélange de billes + eau DI + surfactant* ;
- mise en place du dispositif sur le banc de test.

4.3.4.1. TRAITEMENT DE SURFACE

De par les lois d'échelles, le contrôle des propriétés physico-chimiques des surfaces est un élément clé de la microfluidique. Il permet par exemple d'ajuster la mouillabilité des surfaces, la densité de charges disponibles pour l'électro-osmose ou encore l'adsorption de molécules.

La SU-8 est naturellement hydrophobe et il est indispensable de la rendre hydrophile pour faciliter l'expérimentation. La méthode mise en place pour modifier la mouillabilité consiste à traiter la surface par un plasma d' O_2 . D'une manière assez générale, la mouillabilité traduit la facilité avec laquelle une goutte de liquide s'étale sur une surface solide. On la caractérise par l'angle de contact θ , comme illustré sur la figure 4.12, qui dépend des trois tensions interfaciales γ_{gs} , γ_{ls} et γ_{gl} agissant sur la ligne de contact entre les phases solide (s), liquide (l) et gazeuse (g). A l'équilibre, la somme des forces parallèles à la surface du solide est nulle. Il en résulte la relation:

$$\cos \theta = \frac{\gamma_{gs} - \gamma_{ls}}{\gamma_{gl}} \quad (4.3)$$

où $\cos \theta$ s'appelle le *coefficient de mouillabilité*. Une mouillabilité parfaite correspond à $\cos \theta = 1$, l'absence de mouillabilité à $\cos \theta = -1$.

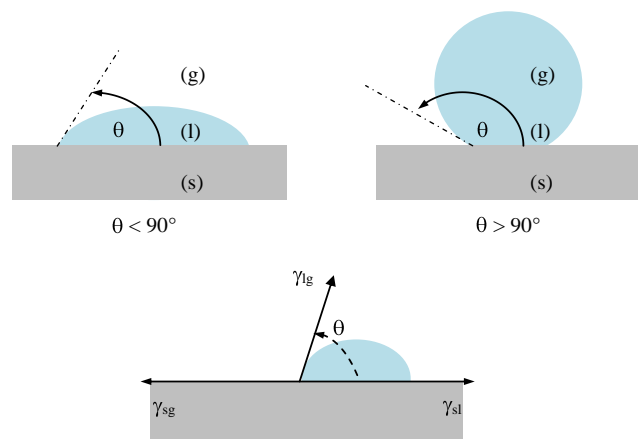


Figure 4.12 Représentation de l'angle de contact définissant la mouillabilité d'un solide par une goutte de liquide.

Comme illustré sur la figure 4.13(a), avant traitement, la résine SU-8 présente une hydrophobie naturelle, résultant en des angles de contacts (mesurés sur un grand nombre de couches de SU-8 différentes selon leurs épaisseurs) d'environ 100° , à $\pm 2^\circ$ près. L'optimisation des paramètres technologiques du traitement de surface (puissance et durée du plasma, débit d' O_2 injecté dans l'enceinte, *Tepla 300*) a abouti aux conditions expérimentales suivantes (Teyssier, 2007) :

- puissance du plasma d' O_2 : 200W,
- débit d' O_2 : 1000mL/min,
- durée de traitement : 30s.

Après traitement par plasma O_2 de la surface SU-8, la figure 4.13(b) représente l'angle de contact mesuré entre la phase liquide et la phase solide.

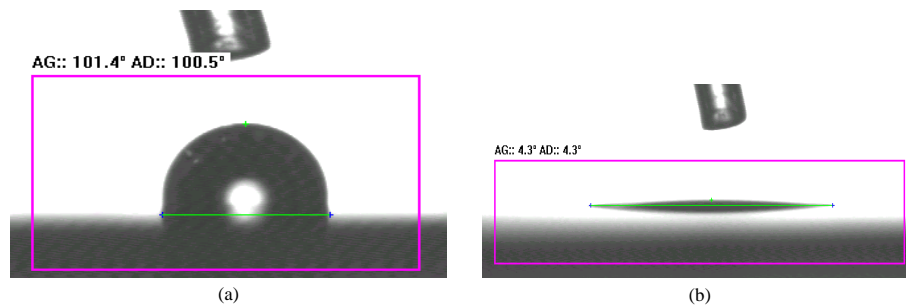


Figure 4.13 Efficacité du traitement de surface. (a) Photo illustrant l'angle de contact entre la phase liquide et la phase solide sur une surface de SU-8 non-traitée. (b) Mesure de l'angle de contact dans le cas d'une surface de SU-8 traitée.

Cette mesure effectuée juste après le plasma, est constante quelle que soit l'épaisseur de la couche de SU-8. Nous obtenons donc un angle très petit ($\sim 5^\circ$), significatif d'une surface très hydrophile. Les phénomènes physico-chimiques liés à ce changement d'état de surface sont dus aux terminaisons moléculaires de la résine SU-8 mais restent assez peu connus. Cependant, certains articles s'y réfèrent et tentent d'expliquer ces phénomènes (Chen and Lee, 2007).

Le traitement par plasma O_2 est donc un moyen simple, rapide et efficace pour modifier la surface de la résine SU-8 afin d'obtenir une surface hydrophile. L'évolution de l'angle de contact, illustrée sur la figure 4.14, est signe d'une activation chimique de la surface de la SU-8 conformément aux résultats publiés dans la littérature (Walther *et al.*, 2007; Chung and Hong, 2007).

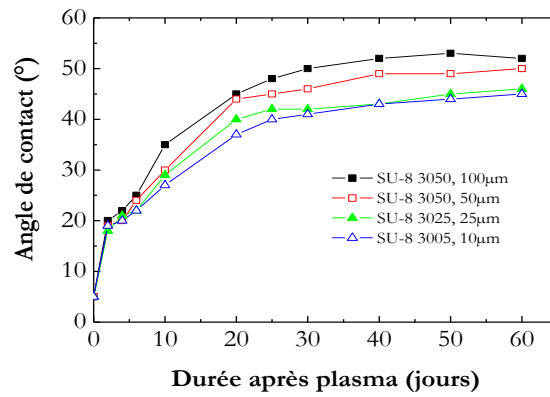


Figure 4.14 Evolution de l'angle de contact après traitement de la surface par un plasma O_2 (puissance du plasma 200W, durée 30s) selon l'épaisseur de la couche de SU-8.

Les tests microfluidiques seront réalisés juste après le traitement de surface et ce pour l'ensemble de notre étude.

4.3.4.2. EFFICACITE DE PIEGEAGE EN MODE STATIQUE

Dans cette partie du travail, on se propose d'évaluer la capacité de piégeage des microbobines en fonction du dimensionnement de celles-ci et de leurs formes géométriques. Lors de cette caractérisation, l'ensemble des tests ont été réalisés sur des structures planes, sans canalisations microfluidiques. Une simple goutte, contenant un mélange d'eau DI et de billes magnétiques, est déposée à la surface du microactionneur avant la mise en fonctionnement de ce dernier. L'illustration du protocole expérimental mis en place est donnée sur la figure 4.15. Après positionnement du dispositif sur le banc de test et dépôt d'une goutte de la solution de billes, la microbobine est alimentée à l'aide d'une source de courant (variation du courant entre $I=0mA$ et $I=100mA$). L'enregistrement vidéo est réalisé par l'intermédiaire de la caméra CCD, à une cadence de 12 images/secondes.

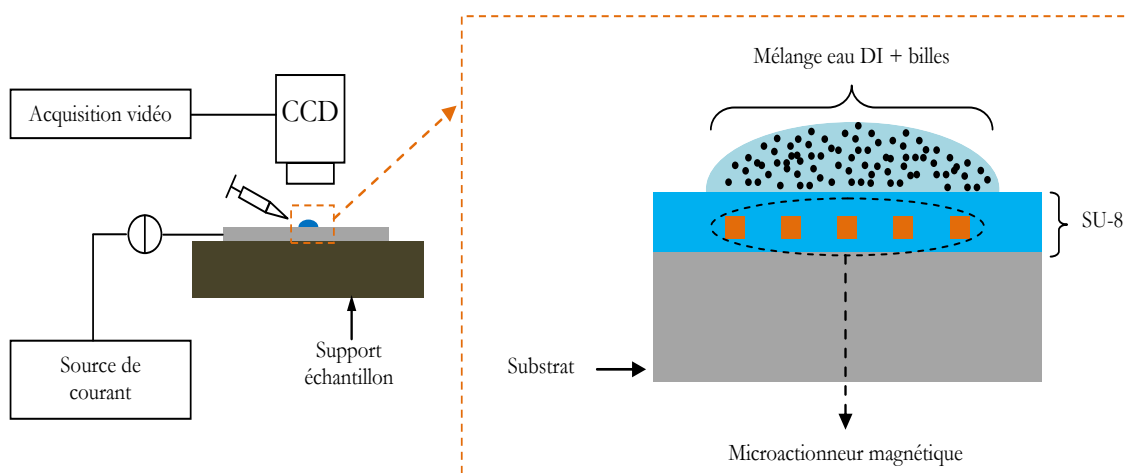


Figure 4.15 Illustration du protocole expérimental nécessaire à la mise en place de la manipulation de microbilles magnétiques en mode statique.

Pour illustrer l'action de piégeage des billes magnétiques par les structures test réalisées, nous avons regroupé sur la figure 4.16 des photos montrant l'influence de la topologie des bobines et leur efficacité pour un courant d'excitation $I=100\text{mA}$.

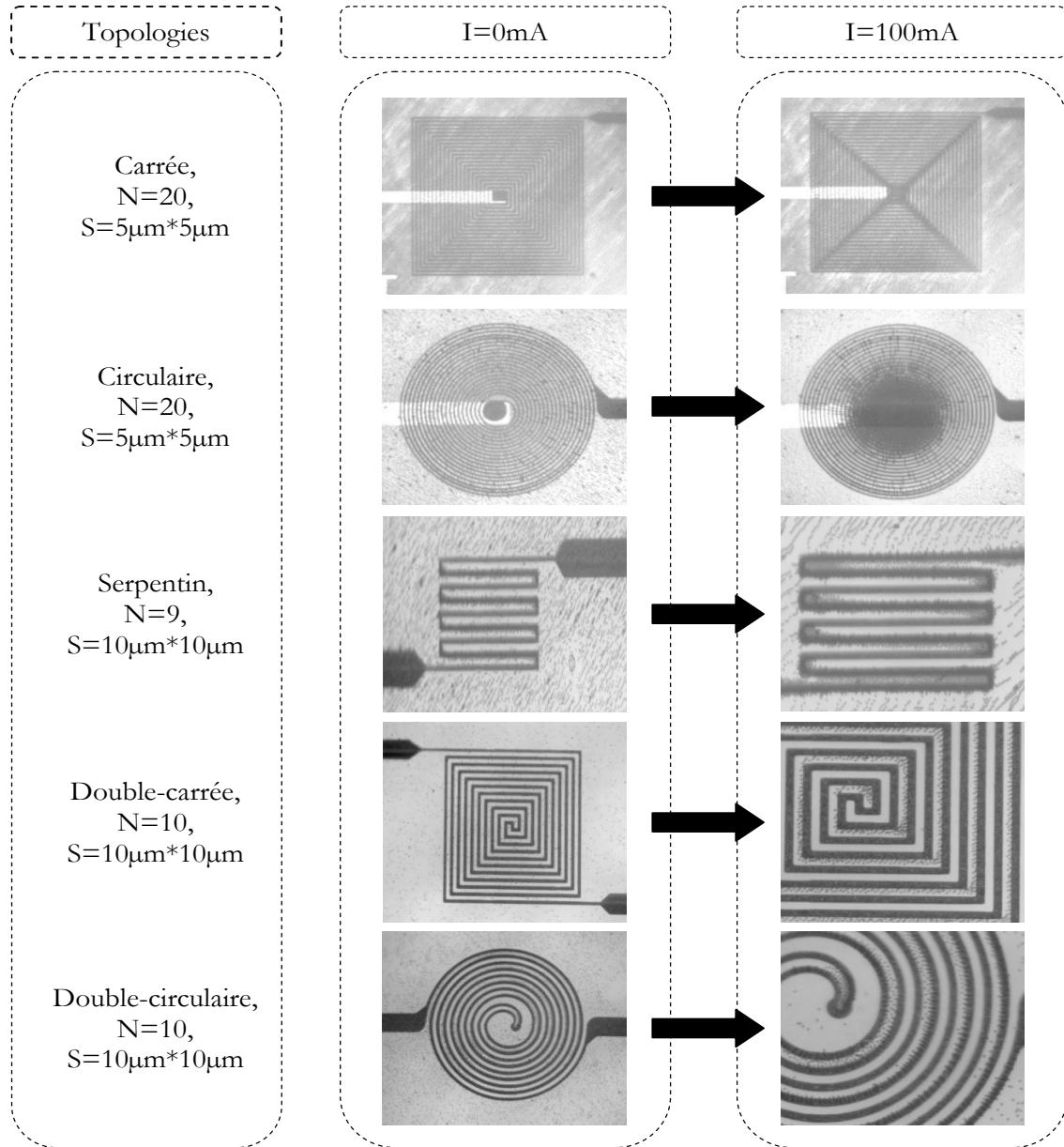


Figure 4.16 Photos illustrant les différents profils de piégeage des différentes structures tests pour un courant d'actionnement $I=100\text{mA}$.

Comme on peut le voir sur la figure 4.16, le piégeage des microbilles magnétiques est effectif pour l'ensemble des topologies, à $I=100\text{mA}$, ce qui nous permet de valider dans un premier temps la fonctionnalité des différentes structures.

D'un point de vue quantitatif, nous avons pu observer que les microbilles subissent l'influence de la force magnétique générée par les microbobines à partir d'un courant d'excitation relativement bas, à savoir 20mA . A ce niveau d'intensité, les forces magnétiques sont extrêmement faibles (cf. chapitre 2) ce qui engendre un déplacement lent des microbilles.

La géométrie de la microbobine influence également de façon significative la quantité de billes magnétiques piégées lors de l'actionnement (en fonction du temps), comme l'illustre la figure 4.17.

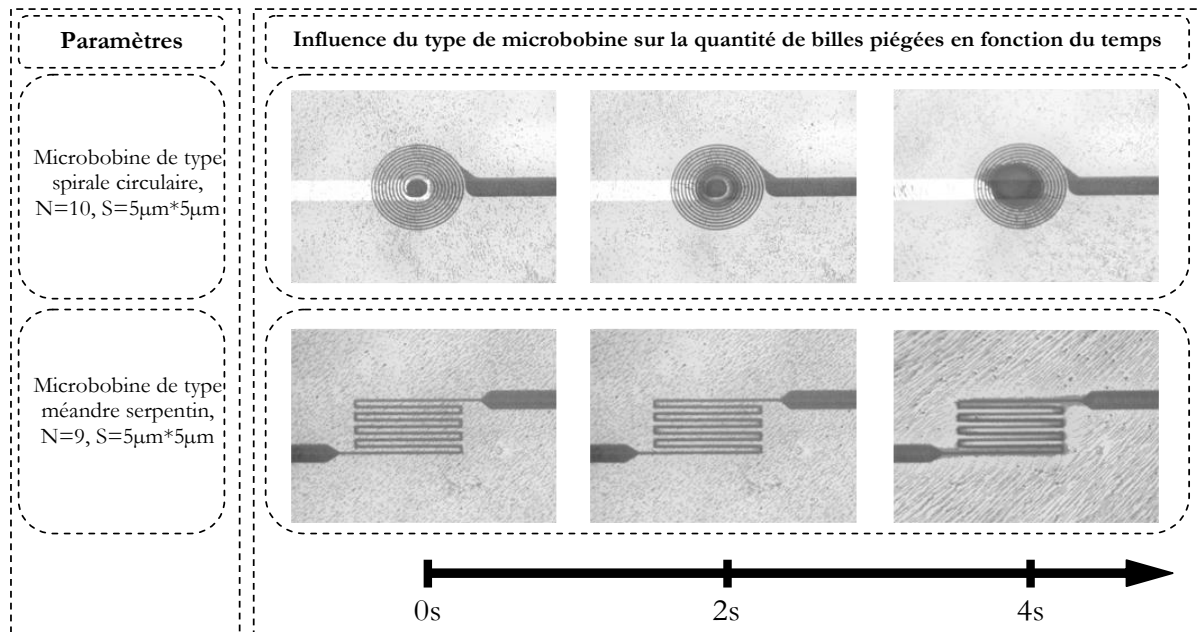


Figure 4.17 Influence du format géométrique de la bobine sur la quantité de billes piégées en fonction du temps pour un courant $I=100\text{mA}$.

D'après les figures 4.16 et 4.17, on note que la distribution des billes piégées au-dessus des microbobines est différente selon la topologie. Un piégeage des billes se fait au centre de l'actionneur dans le cas d'une topologie de type spirales (carrées et circulaires), et une distribution alternée le long des enroulements dans le cas de microbobines de type méandres (serpentins, double-carrées et double-circulaires).

Dans le cas d'une microbobine de type spirale, présentant une géométrie de forme carrée, on observe un arrangement des billes magnétiques bien particulier au niveau des angles. Pour pouvoir expliquer ce résultat, nous faisons appel aux résultats de simulations. Ce phénomène est bien montré sur la figure 4.18. Les zones de champ magnétique intense (allant du jaune au rouge) sont en effet localisées au voisinage des angles, ce qui explique le positionnement des billes lors de l'actionnement magnétique.

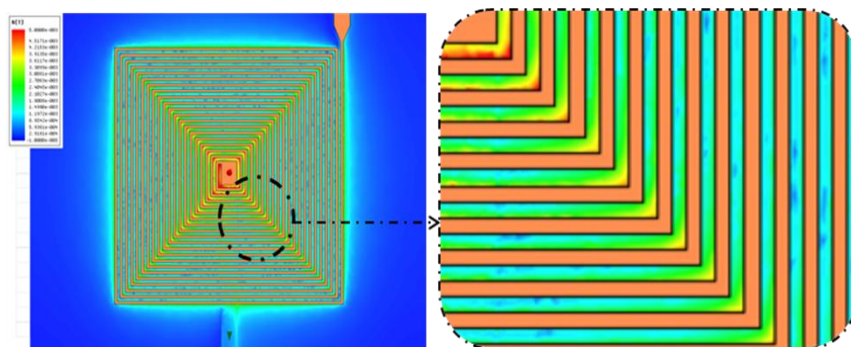


Figure 4.18 Distribution du champ magnétique B générée par une microbobine carrée ($N=20$ tours) traversée par un courant de 100mA .

La figure 4.19 donne les valeurs calculées du champ magnétique B le long de la diagonale de la microbobine (en noir) et perpendiculairement (en rouge) à celle-ci (dans le plan xy).

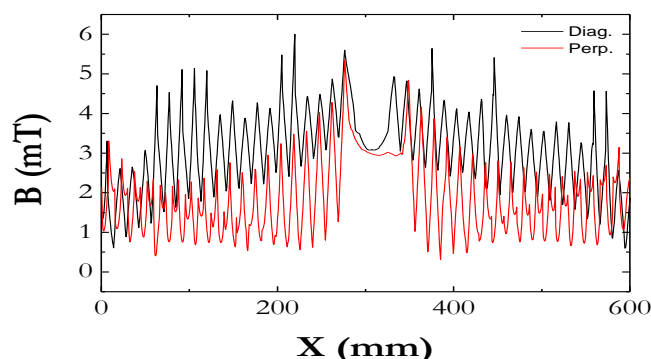


Figure 4.19 Modélisation de l'évolution du champ magnétique B selon la diagonale de la microbobine (courbe noire) et perpendiculairement à la microbobine (courbe rouge).

On observe ainsi un niveau de champ magnétique bien plus élevé le long de la diagonale (courbe noire) de près de 50% vis-à-vis du champ B relevé selon la perpendiculaire (courbe rouge) ; la valeur maximale étant atteinte dans les deux cas au voisinage du centre de la bobine.

Dans le cas d'une bobine spirale de forme circulaire, la distribution des microbilles magnétiques lors de l'actionnement est bien localisée au centre de la bobine (lieu de champ magnétique intense). En l'absence d'angle, et donc de gradients de champ magnétique intenses localisés, on ne relève pas de distribution particulière.

En ce qui concerne les microbobines de types méandres, l'alternance des champs magnétiques autour d'une valeur moyenne relativement faible ne favorise pas le piégeage des billes magnétiques. On observe alors un positionnement alterné des microbilles le long des brins constituant la microbobine. Sur la figure 4.20 sont représentés d'une part, la simulation de distribution du champ magnétique, figure 4.21(a), et d'autre part, la visualisation du positionnement des microbilles lors de l'actionnement magnétique (à $I=100\text{mA}$), figure 4.20(b). Dans les deux cas, la zone de champ magnétique la plus intense et le site de piégeage des microbilles le plus important sont observés sur les brins extérieurs de la bobine.

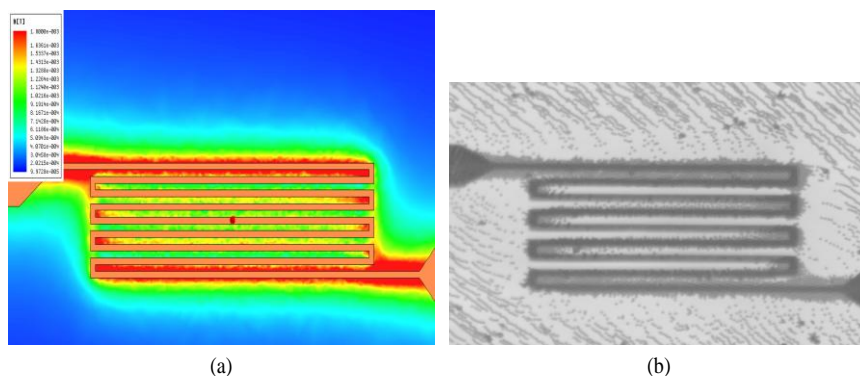


Figure 4.20 (a) Résultat de simulation représentant la distribution du champ magnétique à la surface du microactionneur. (b) Observation du piégeage des microbilles magnétiques dans le cas d'une bobine en forme de spirale ($N=9$ brins, section de conducteur $5 \times 5 \mu\text{m}$, espacement inter-spires = $5 \mu\text{m}$) et traversée par un courant de 100mA .

4.3.4.3. VITESSE DE PIEGEAGE

Comme nous venons de le voir, la validation de notre approche technologique en termes de piégeage de bille magnétique et de leur distribution au-dessus de l'actionneur est bien démontrée. On note également la bonne corrélation entre le modèle théorique et les résultats expérimentaux. Il nous reste cependant à déterminer leur efficacité de manière à pouvoir discriminer chacune des microbobines et mettre en avant la géométrie la plus appropriée pour le reste des applications microfluidiques. Cette efficacité peut être évaluée à travers 2 paramètres : la distance de piégeage et la vitesse de piégeage.

En mode statique, c'est-à-dire lorsque les billes sont déposées dans une goutte sur la surface de l'actionneur, toutes les microbilles sont piégées. En effet, la dimension de la goutte n'est que peu supérieure à celle de la bobine. La distance de piégeage est dans ce cas un paramètre peu pertinent sur lequel nous reviendrons ultérieurement en fonctionnement dynamique. Pour la mesure de la vitesse de piégeage, le développement de divers outils expérimentaux et en particulier la mise en place d'une méthode de traitement d'image utilisant un logiciel dédié, ImageJ, fut nécessaire. La méthodologie suivie peut se découper en trois grandes étapes :

- le post-traitement d'image : détection des particules et de leur position initiale ;
- le traitement de l'ensemble des images : suivi des particules ;
- l'extraction des informations concernant le mouvement des particules : vitesse de déplacement des particules.

La première étape est donc de déterminer de façon précise le positionnement initial des microbilles avant l'actionnement magnétique. On en voit bien évidemment l'importance puisqu'il s'agira de l'image de référence à conserver tout au long de l'analyse. Pour cela, une méthode spécifique destinée à la détection de contour et au comptage de particules est utilisé : le seuillage interactif (*interactive thresholding*). Cet outil utilise la valeur d'un seuil qui est dynamiquement changé afin de rendre compte de l'intensité locale des différentes zones de l'image d'entrée. La segmentation manuelle (ou seuillage interactif) est une des étapes critiques de l'analyse d'image : elle conditionne la qualité des mesures effectuées ultérieurement. Elle permet d'isoler dans l'image les objets sur lesquels doit porter l'analyse et de séparer les régions d'intérêt du fond. Pour pouvoir effectuer une segmentation de façon manuelle, il faut dans un premier temps déterminer le seuil (la valeur de partition) à appliquer à l'image. Pour sélectionner des objets, il faut donc choisir des limites entre lesquelles les pixels devront être pris en compte. Le seuil correspond à une valeur de niveau de gris susceptible de partitionner l'image en 2 composantes : les objets d'une part, le fond d'autre part. Le résultat est une simplification de l'image en une image binaire. Après seuillage, les parties de l'image qui auront été sélectionnées seront traduites en noir (codé à 1) et le reste de l'image en blanc (codé à 0). Si l'on considère la figure 4.21(a) comme image initiale, son traitement par seuillage interactif donne une image binaire sur laquelle les billes magnétiques sont détectées, figure 4.21(b).

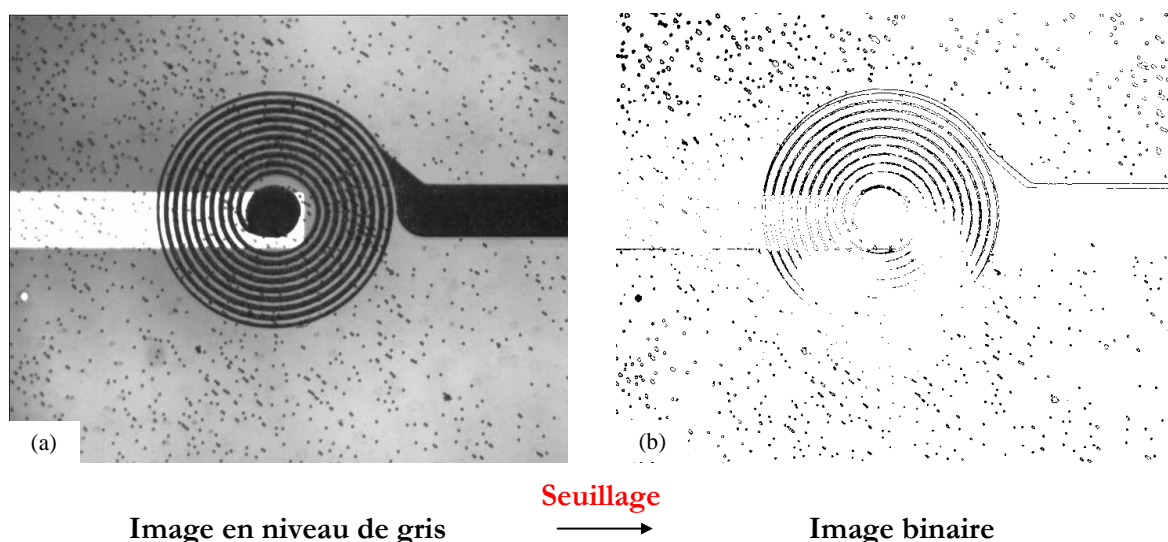


Figure 4.21 Exemple de la méthode de segmentation manuelle d'une image contenant une microbobine spirale circulaire à 10 tours, entourée de microbilles magnétiques d'un diamètre de $2.8\mu\text{m}$.

Une fois les billes détectées sur l'ensemble des images réalisées lors de l'actionnement, figure 4.22(a), le suivi de chaque entité devient possible. Sur la figure 4.22(b) est représenté l'ensemble des trajectoires empruntées par les microbilles lors de l'actionnement magnétique ; un zoom sur une trajectoire particulière est présenté sur la figure 4.22(c).

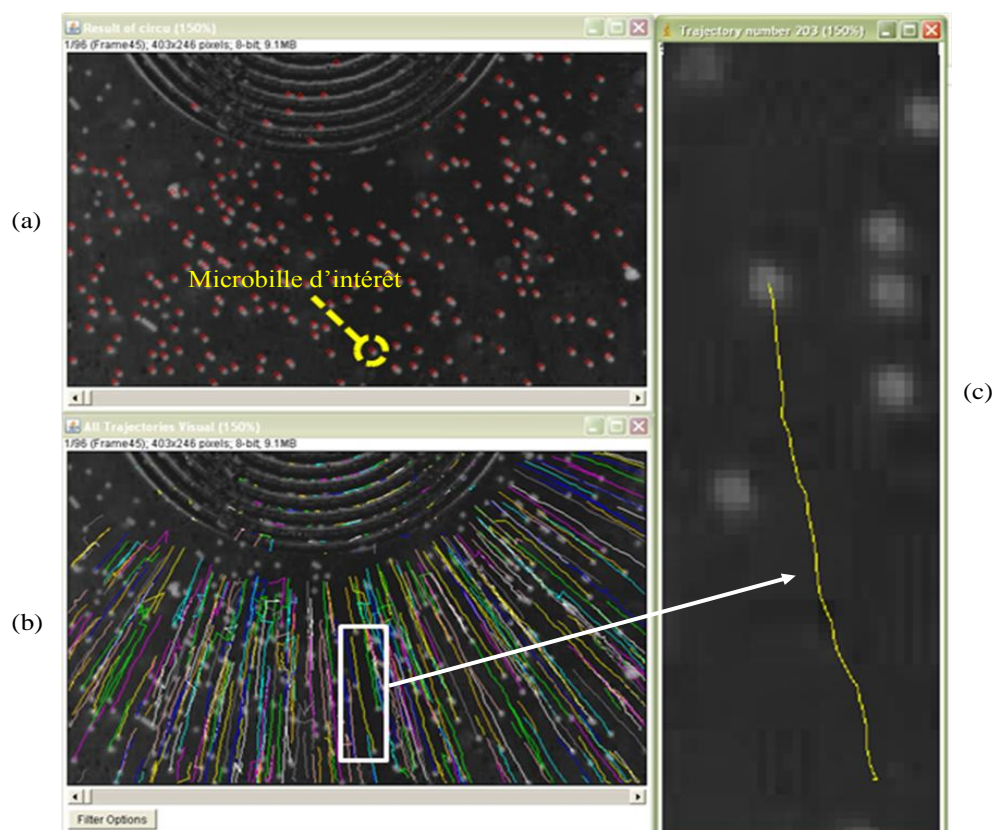


Figure 4.22 Suivi des microbilles magnétiques (diamètre: $2.8\mu\text{m}$) lors de l'actionnement magnétique d'une microbobine circulaire à 10 tours, parcourue par un courant de 100mA.

Connaissant la vitesse d'acquisition de la caméra (12 images/s) et à partir du tracé des trajectoires propres à chaque bille magnétique (coordonnées x et y en temps réel), nous sommes en mesure de déterminer avec précision la vitesse de piégeage engendrée lors des divers actionnements magnétiques. Le profil des vitesses obtenu dans le cas de bobines de type spirales (carrée et circulaire), composées de conducteurs de section $5\mu\text{m} \times 5\mu\text{m}$, d'un espacement inter-spire fixé à $5\mu\text{m}$ et d'un nombre d'enroulement allant de 5 à 10, est présenté sur la figure 4.23. La distance séparant les particules magnétiques de la microbobine au début de l'actionnement est fixée à $50\mu\text{m}$.

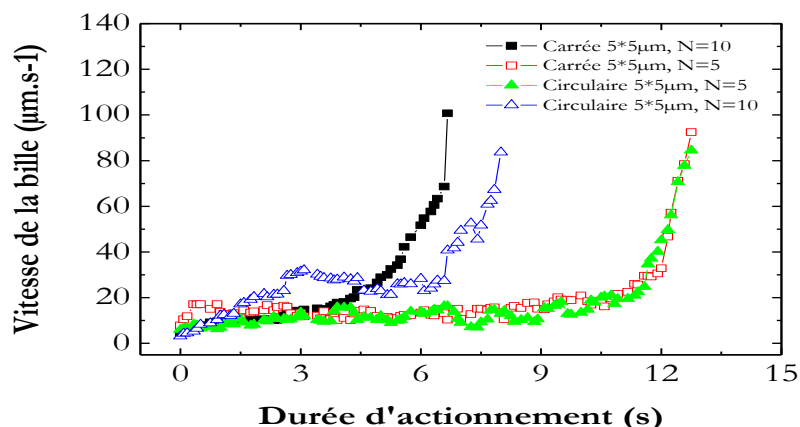


Figure 4.23 Vitesse de déplacement des microbilles magnétiques en fonction de la durée d'actionnement dans le cas de microbobines de type spirales, à $I=100\text{mA}$.

Comme on peut le voir sur la figure 4.23, la vitesse de déplacement des microbilles augmente de façon exponentielle avec le temps, et ce quel que soit le nombre de spires. On peut cependant noter que pour atteindre une vitesse maximale proche des $100\mu\text{m.s}^{-1}$, la durée d'actionnement dans le cas d'une bobine à 10 tours est deux fois plus courte que dans le cas d'une bobine à 5 tours, montrant ainsi l'influence du nombre de tours sur l'efficacité de piégeage. De plus, on ne relève pas de différence significative entre une spirale de type circulaire ou carrée. Si l'on se réfère maintenant aux résultats rencontrés dans la littérature, il apparaît évident que le positionnement du microactionneur au plus près des billes magnétiques augmente de façon considérable les vitesses de piégeage. En effet, dans le cas d'un actionnement par aimant permanent, les vitesses maximales de déplacement des microbilles ne dépassent pas les $3,5\mu\text{m.s}^{-1}$ et ce pour un aimant placé à 1mm du canal microfluidique (Kim and Park, 2005). Dans notre cas, pour une distance proche de $50\mu\text{m}$, nous observons des vitesses de déplacement bien supérieures à $10\mu\text{m.s}^{-1}$, et atteignant les $80\mu\text{m.s}^{-1}$ voire $100\mu\text{m.s}^{-1}$ lorsque les billes se situent au plus près de l'actionneur magnétique.

Comparons maintenant ces résultats à ceux obtenus dans le cas de microbobines de type méandres (serpentin, double-circulaire et double-carrée). Les résultats expérimentaux présentés sur la figure 4.24 ont été obtenus avec des microbobines de forme serpentin (conducteurs de section $5\mu\text{m} \times 5\mu\text{m}$, $N=19$) et de forme double-circulaire (conducteurs de section $5\mu\text{m} \times 5\mu\text{m}$, $N=10$).

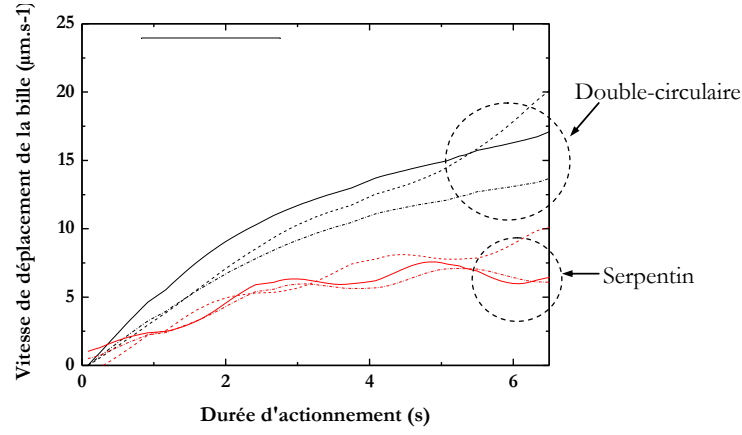


Figure 4.24 Vitesse de déplacement des microbilles magnétiques en fonction de la durée d'actionnement dans le cas de microbobines de type méandres (double-circulaires et serpentins), à $I=100\text{mA}$.

Comme on peut le voir sur la figure 4.24, les profils de vitesses obtenus dans le cas de microbobines en forme de serpentins présentent un maximum de l'ordre de $8\mu\text{m.s}^{-1}$ ($\pm 2\mu\text{m.s}^{-1}$). La vitesse de piégeage tend ensuite à être constante et ne dépasse pas les $10\mu\text{m.s}^{-1}$. Pour une microbobine double-circulaire, on observe sur cette même figure (courbes noires) que les billes atteignent des valeurs maximales proche de $15\mu\text{m.s}^{-1}$ ($\pm 2.5\mu\text{m.s}^{-1}$) en 6s environ.

Ces profils de vitesses sont bien loin de ceux obtenus dans le cas de bobines de type spirales présentés plus haut. Cette première caractérisation nous permet de mettre en évidence l'efficacité des microbobines de type spirales (carrées et circulaires) vis-à-vis des topologies de type méandres (serpentins et double-circulaires), conformément aux résultats de simulation présentés lors du chapitre 2.

Pour rappel, comme nous avons pu le voir au cours du chapitre 2, la force exercée sur une microbille par un fluide en mouvement dans un canal peut s'écrire sous la forme suivante :

$$\overrightarrow{F_{\text{fluide}}} = 6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot R_{\text{bille}} (\overrightarrow{V_{\text{fluide}}} - \overrightarrow{V_{\text{bille}}}) \quad (4.4)$$

avec R le rayon de la bille, V_{fluide} et V_{bille} les vitesses respectives du fluide et de la bille, et η la viscosité dynamique du fluide. Si l'on considère, dans le cadre de notre étude, une vitesse de fluide nulle (dépôt d'une simple goutte d'eau DI + bille au dessus de la microbobine), l'équation 4.4 devient donc :

$$\overrightarrow{F_{\text{fluide}}} = -6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot R_{\text{bille}} (\overrightarrow{V_{\text{bille}}}) \quad (4.5)$$

Si l'on considère que l'on se trouve dans une situation d'équilibre quasi-statique, (cf. Chapitre 2), on peut écrire :

$$F_{\text{fluide}} = -F_{\text{magnétique}} \quad (4.6)$$

Par conséquent, si l'on sait déterminer la vitesse de piégeage de la bille on est capable de remonter à la force magnétique développée par nos dispositifs. Cette étude a donc été menée pour chacune des géométries réalisées. Le tableau 4.5 permet de comparer les valeurs des forces magnétiques calculées et "mesurées" dans les conditions qui suivent :

distance bille \leftrightarrow microbobine = $50\mu\text{m}$; rayon de la bille $R_{\text{bille}} = 1,4 \cdot 10^{-6} \mu\text{m}$; viscosité dynamique de l'eau $\eta = 8,9 \cdot 10^{-4} \text{Ns/m}^2$; section des conducteurs : $5\mu\text{m} \times 5\mu\text{m}$; espacement inter-spire : $5\mu\text{m}$; nombre d'enroulement : $N=5$ pour les microbobines de type spirales carrées, spirales circulaires et double-spirales circulaires, et $N=19$ dans le cas du serpent.

	Spirale carrée	Spirale circulaire	Serpentin	Double-circulaire
Force expérimentale (pN)	0.57	0.41	0.18	0.22
Force simulée (pN)	0.6	0.42	0.24	0.25

Tableau 4.5 Evaluation et comparaison de la force magnétique F_{mx} exercée sur une bille en suspension dans un liquide pour diverses topologies de microactionneurs, $I=100\text{mA}$.

Le tableau 4.5 montre donc d'une part, la bonne corrélation entre le modèle et les résultats expérimentaux et d'autre part, la nette supériorité (en terme de force) des microbobines de type spirales (carrées ou circulaires) vis-à-vis des microbobines de type méandres (serpentins et double-circulaires). Cette étude confirme donc nos observations qualitatives et nous conduit à discriminer une nouvelle fois les deux familles de microbobines. Malgré un nombre d'enroulement deux fois plus grand, la force produite par un serpent est deux à trois fois inférieure à celle produite par des spirales.

La caractérisation microfluidique en mode statique nous a donc permis de mettre en évidence l'efficacité des microbobines de type spirales (carrées et circulaires) par rapport aux microbobines de type méandres. Pour la suite des caractérisations, seule les microbobines de type spirales, carrées et circulaires, seront étudiées.

4.3.5. ACTIONNEMENT EN MODE DYNAMIQUE

Dans cette partie du travail, on se propose d'évaluer l'efficacité de piégeage de nos microbobines en fonction du dimensionnement de celles-ci, du dimensionnement de la canalisation microfluidique et des conditions de circulation des microbilles (débit, concentration). Les observations ont été réalisées au moyen du banc de test présenté dans la section 4.3.2. L'illustration du protocole expérimental mis en place est donnée sur la figure 4.25.

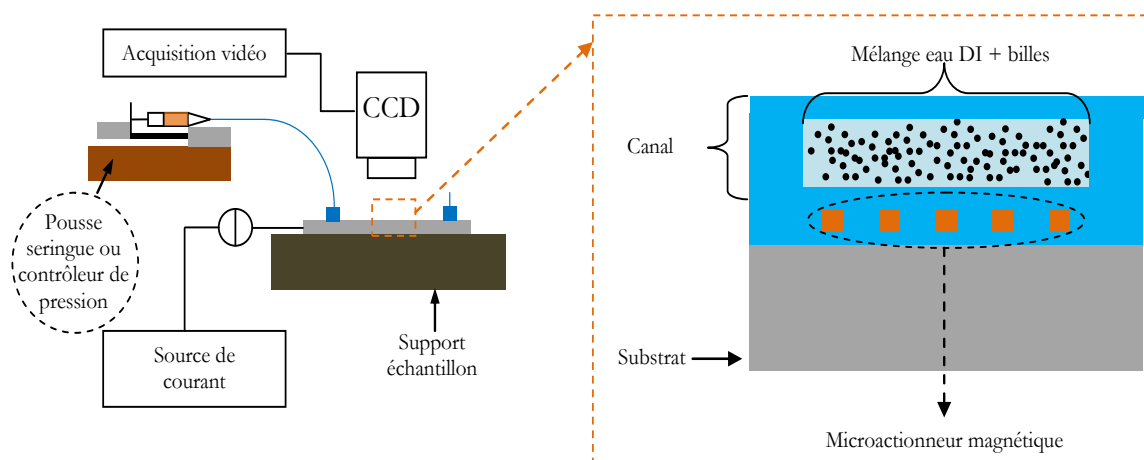


Figure 4.25 Illustration du protocole expérimental nécessaire à la mise en place de la manipulation de microbilles magnétiques en mode dynamique.

4.3.5.1. CONTROLE DES ECOULEMENTS

Le contrôle des flux en microfluidique se fait généralement par des pousse-seringues ou des pompes péristaltiques. Ces systèmes présentent cependant de nombreux inconvénients dès lors que le réseau de canalisations devient complexe : temps de relaxation souvent long et difficulté à équilibrer les flux au sein des canalisations.

Pour s'affranchir de ces inconvénients nous avons opté pour l'utilisation d'un contrôleur de flux automatisé. Le schéma de fonctionnement, dans le cas simple où l'on désire contrôler la pression d'entrée d'un micro-canal en laissant le réservoir de sortie ouvert, est représenté sur la figure 4.26. La photo de droite montre un contrôleur à huit entrées, commercialisé par la société Fluigent®.

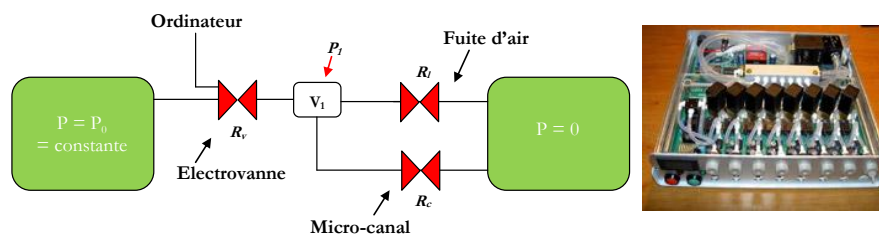


Figure 4.26 Schéma de principe du contrôleur microfluidique (thèse Nicolas Minc, 2005) et photo du contrôleur capable de gérer 8 pressions indépendamment.

Le principe est fondé sur l'équivalent hydrodynamique d'un diviseur de tension, avec les équivalences classiques tension \leftrightarrow pression et intensité \leftrightarrow flux. La pression d'entrée notée P_0 sur le schéma, est fournie par une bouteille d'azote. Cette pression vaut approximativement une atmosphère de plus que la pression atmosphérique. La résistance d'entrée du montage diviseur, notée R_e , est modulée par une commande pilotée par ordinateur ; c'est la résistance d'une électrovanne (équivalent hydrodynamique du rhéostat). Le volume V_1 correspond au volume total incluant réservoirs, tubes et connectique. Une fuite permet de moduler la résistance de sortie, R_l , qui mène à la pression atmosphérique ramenée à 0 (équivalent hydrodynamique de la masse). La pression d'entrée du micro-canal, P_1 , est alors, précisément régulée par ce diviseur de pression :

$$P_1 = P_0 \frac{R_l}{R_l + R_e} \quad (4.7)$$

Ce système peut être multiplexé, comme le montre la photo de droite sur la figure 4.26, et les pressions à différentes entrées du réseau de canalisation peuvent être contrôlées précisément indépendamment les unes des autres.

4.3.5.2. RELATION ENTRE LES DIMENSIONS RESPECTIVES DE LA MICROBOBINE ET DU CANAL MICROFLUIDIQUE SUR L'EFFICACITE DE PIEGEAGE

Comme nous avons pu le voir au cours de l'étude en mode statique, la forme géométrique et les dimensions du microactionneur magnétique ont une influence significative en termes d'efficacité de piégeage et de distribution géométrique des microbilles lors de l'actionnement. Cette première étude nous a également permis de retenir préférentiellement les bobines spirales pour effectuer ce mode de piégeage avec circulation de fluide. Pour la caractérisation en mode dynamique nous avons donc fait le choix d'étudier, à un débit donné et une intensité de courant

fixée, la relation entre le dimensionnement de la microbobine et le dimensionnement du microcanal. Pour cela, nous effectuons une dilution à 1% en volume de la solution d'origine de billes (Dynabeads Carboxylic Acid M-280, diamètre $2,8\mu\text{m}$) dans de l'eau désionisée, ce qui équivaut à une concentration finale d'environ 2.10^7 billes/ml. On ajoute également à la solution le même surfactant non-ionique qu'utilisé en mode statique, le Tween 20 à une concentration volumique de 0,1%. L'intensité de courant traversant le microactionneur est fixé à 80mA ; le débit du fluide injecté au sein des canalisations étant lui fixé à $0,1\mu\text{L}/\text{min}$; la hauteur et la largeur du canal sont respectivement de $25\mu\text{m}$ et $500\mu\text{m}$. Sur la figure 4.27 est représentée une séquence de trois images prises lors de la mise en fonctionnement d'une bobine carrée (avant, pendant et après l'actionnement), constituée de 10 enroulements de section carré ($5\mu\text{m} \times 5\mu\text{m}$) et d'un espacement inter-spires de $5\mu\text{m}$.

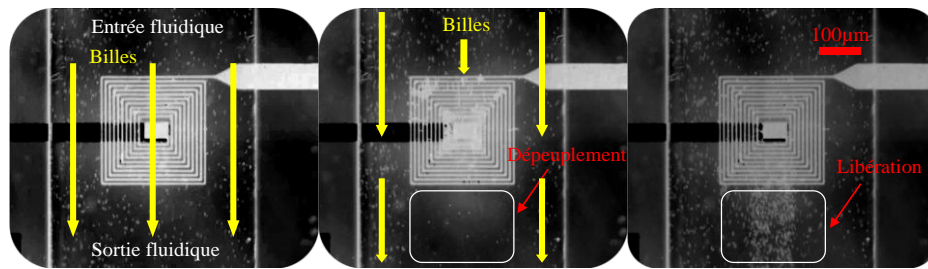


Figure 4.27 Séquence d'images montrant le piégeage de microbilles magnétiques lors de l'actionnement magnétique d'une microbobine carrée, à $I=80\text{mA}$ et $V_{\text{fluid}} = 20\mu\text{L}/\text{min}$. La séquence a été prise durant les différentes étapes de la caractérisation : avant, pendant et après l'actionnement.

Les résultats obtenus démontrent l'efficacité de notre système à effectuer un piégeage réversible des billes magnétiques. La libération des billes au sein du canal, après piégeage, est instantanée. Voyons maintenant quelle est la relation entre le dimensionnement du microactionneur et la dimension de la canalisation. La largeur de la canalisation étant fixée à $500\mu\text{m}$ et sa hauteur à $25\mu\text{m}$, nous présentons sur la figure 4.28 les résultats de piégeage obtenus dans le cas de microbobines carrées constituées de 5, 10 et 20 tours.

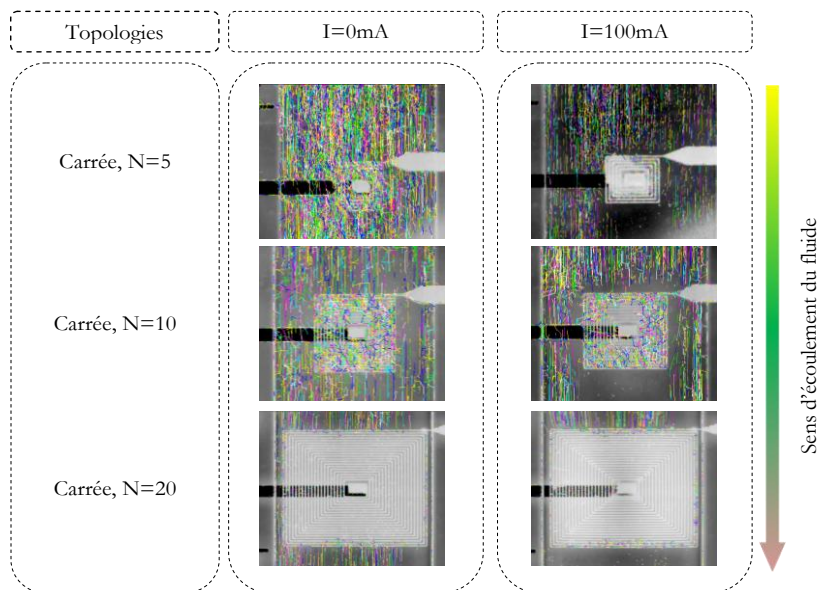


Figure 4.28 Séquences d'images représentant les trajectoires (couleurs) empruntées par les microbilles lors de la mise en fonctionnement des différents actionneurs magnétiques, pour un courant $I=100\text{mA}$.

Comme on peut le voir sur la figure 4.28, le nombre de billes piégées par l'actionneur magnétique est fonction de la dimension géométrique de la microbobine (largeur totale) et de la largeur du canal microfluidique. On observe que, pour une largeur de canal fixée, la quantité de billes piégées augmente considérablement avec la largeur de la microbobine. La zone d'influence du champ magnétique créée par la microbobine sur les billes est donc localisée juste au-dessus de l'actionneur, comme prévu par les résultats de simulation (cf. chapitre 2). Lorsque la largeur de la bobine et du canal microfluidique sont de dimensions équivalentes, la totalité des billes circulant dans le canal sont piégées ; c'est le cas des microbobines à 20 tours. Pour une même largeur de canalisation, lorsque le nombre de tour constituant le microactionneur diminue, la quantité de billes piégées décroît considérablement. En effet, pour des bobines à 10 tours, on estime cette quantité à 55%, contre 30% dans le cas de bobines à 5 tours. Nous mettons ainsi en évidence la relation qu'il peut y avoir entre les dimensions respectives des microactionneurs et du canal microfluidique sur la capacité à piéger les microbilles. Cette relation significative est donc à prendre en compte pour optimiser les prochains dispositifs microfluidiques à base de microactionneurs magnétiques.

4.3.5.3. ETUDE DE L'EFFICACITE DE PIEGEAGE EN FONCTION DES DIFFERENTES CONDITIONS EXPERIMENTALES : DEBIT ET INTENSITE DU COURANT ELECTRIQUE

Voyons maintenant comment les conditions expérimentales, en particulier le débit fluidique et l'intensité de courant électrique d'alimentation des bobines, peuvent avoir un impact sur la capacité des microbobines à manipuler des billes magnétiques.

La figure 4.29 montre l'influence de la vitesse d'écoulement du fluide au sein des canalisations sur l'efficacité de piégeage. Dans ce cas, la microbobine testée est une spirale carrée, constituée de 5 spires et est traversée par un courant de 80mA. La canalisation microfluidique possède les mêmes caractéristiques qu'énoncées précédemment (hauteur 25 μ m et largeur 500 μ m). Le comptage des particules s'effectue à l'aide de la méthode de traitement d'image présentée au cours de la section 4.3.4.3. Jusqu'à un débit de 0,6 μ L/min, le comptage des particules est fiable ; pour un débit compris entre 0,7 μ L/min et 2,5 μ L/min, il devient plus difficile d'estimer efficacement la quantité de billes piégées, mais les résultats obtenus n'en restent pas moins significatifs et nous permettent ainsi d'avoir une idée du comportement du microactionneur.

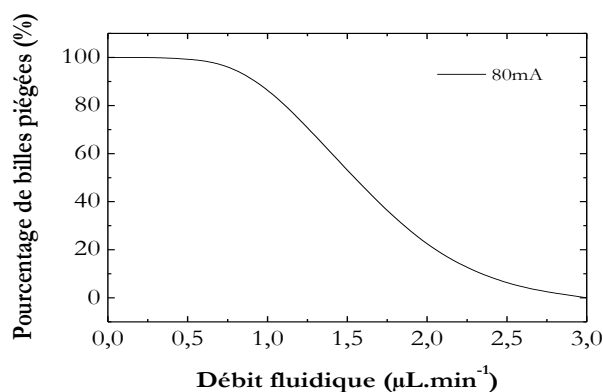


Figure 4.29 Courbe montrant l'influence de la vitesse d'écoulement du fluide sur l'efficacité de piégeage. Bobine carrée, N=5 et I=80mA.

On note que la vitesse d'écoulement du fluide influence largement la capacité des microactionneurs à piéger les microbilles magnétiques. En effet, pour une vitesse d'écoulement comprise entre 0 et $0,6\mu\text{L}/\text{min}$, l'efficacité avoisine les 100%. A $1,5\mu\text{L}/\text{min}$ cette efficacité est réduite de moitié et elle est quasi nulle au-delà de $3\mu\text{L}/\text{min}$. En gardant les mêmes conditions expérimentales que celles décrites précédemment, la figure 4.30 présente cette fois-ci l'influence de la vitesse d'écoulement du fluide sur l'efficacité de piégeage, pour des courants d'alimentation s'échelonnant de 30mA à 80mA.

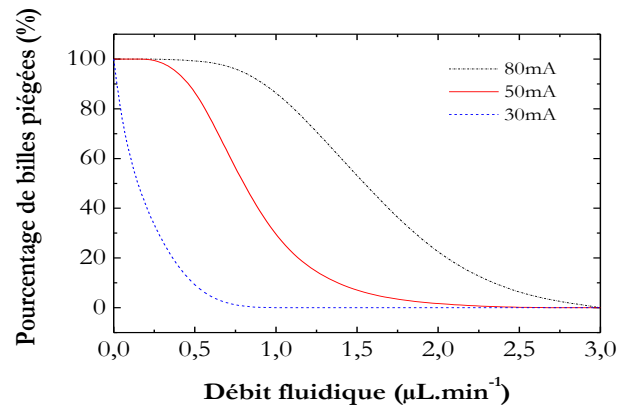


Figure 4.30 Courbes montrant l'influence de la vitesse d'écoulement du fluide sur l'efficacité de piégeage, en fonction du courant d'alimentation. Microbobine de type carrée, $N=5$.

On note aisément l'influence que peut avoir l'intensité du courant électrique sur le piégeage des microbilles magnétiques. En effet, pour un débit donné de $1,0\mu\text{L}/\text{min}$ on est capable de piéger environ 95% des billes à $I=80\text{mA}$ et seulement 35% à $I=50\text{mA}$. Au-delà de $1,5\mu\text{L}/\text{min}$, la capacité de piégeage est inférieure à 10% pour un courant d'intensité égale à 50mA mais reste supérieure à 50% pour $I=80\text{mA}$.

Un compromis entre la vitesse d'écoulement et le courant d'alimentation doit être trouvé selon l'application visée :

- *grande vitesse d'échantillonnage* = débit et intensité de courant important avec un risque de diminuer l'efficacité du dispositif et d'augmenter l'énergie consommée ;
- *analyse précise d'un échantillon* = débit faible et intensité de courant faible, pouvant ainsi entraîner une forte augmentation du temps d'analyse.

La validation de cette approche, développée au cours de nos travaux, a pu être vérifiée au travers de l'ensemble de ces caractérisations. La relation entre le dimensionnement du réseau microfluidique et celui du microactionneur sur la capacité de piégeage a ainsi pu être mise en évidence. L'influence de la forme géométrique de la microbobine (spirales ou méandre) sur son efficacité a également pu être démontrée.

4.4. DU MICROSYSTEME AU CONCEPT DE LABORATOIRE-SUR-PUCE

Dans une optique de valorisation de cette approche, l'élaboration de microsystèmes fluidiques intégrant un réseau de microactionneurs magnétiques destinés au tri et à la séparation de microbilles magnétiques fonctionnalisables a été mis au point. Le développement technologique restant identique à celui présenté au cours du chapitre 3, seul les concepts des différentes approches seront présentés ici. La commande électrique présentée au cours de ce même chapitre sera utilisée pour la mise en fonctionnement des microactionneurs.

4.4.1. REALISATION D'UN SYSTEME D'AIGUILLAGE

La première approche ainsi développée a pour but d'aiguiller les microbilles magnétiques au sein du réseau microfluidique. Pour cela, un réseau de sept microbobines a été intégré dans le système fluidique. Les choix dans le positionnement des microactionneurs magnétiques et le dimensionnement du canal microfluidique sont le fruit des tests de piégeages magnétiques effectués lors de notre première approche. L'illustration du concept est présentée sur la figure 4.31.

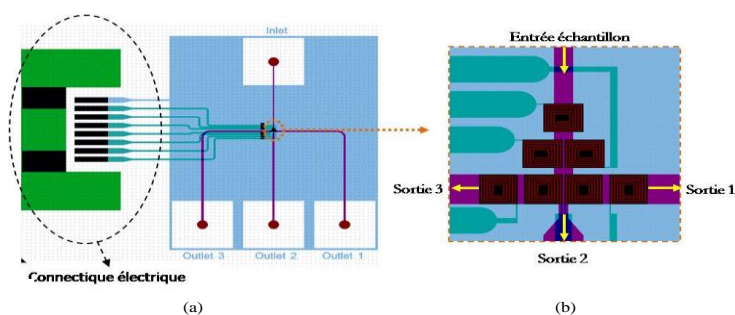


Figure 4.31 Réalisation d'un microsysteme fluide integrant un reseau de microactionneurs magnetiques pour l'aiguillage de billes magnetiques : (a) vue globale du microsysteme ; (b) observation détaillée des microbobines.

Le système d'aiguillage est donc constitué de sept microbobines de type spirales carrées ; elles sont toutes identiques et présentent les caractéristiques suivantes : 5 enroulements, espacement inter-spires = $5\mu\text{m}$ et largeur des spires = $5\mu\text{m}$. La largeur du canal d'entrée des échantillons est fixée à $80\mu\text{m}$ et celle des canaux de sortie à $170\mu\text{m}$. La connectique électrique utilisée correspond à celle présentée au cours du chapitre 3. Chaque microbobine peut être pilotée indépendamment de sa voisine, ce qui donne la possibilité d'aiguiller les microbilles selon deux directions préférentielles, comme illustré sur la figure 4.32.

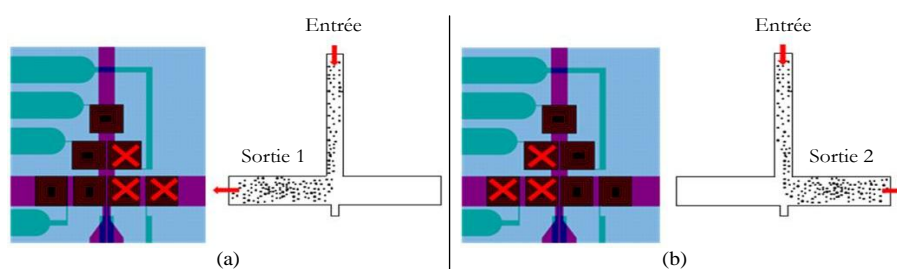


Figure 4.32 Représentation schématique des différentes configurations du système d'aiguillage : (a) orientation des microbilles vers le canal de gauche ; (b) orientation vers le canal de droite.

Sur la figure 4.32, les bobines marquées d'une croix ne sont pas alimentées par un courant électrique. Ce dispositif permet donc de séparer des lots de microbilles aux endroits souhaités, pour être par la suite analysées. Les résultats du développement technologique du système d'aiguillage ainsi présenté sont montrés sur la figure 4.33.

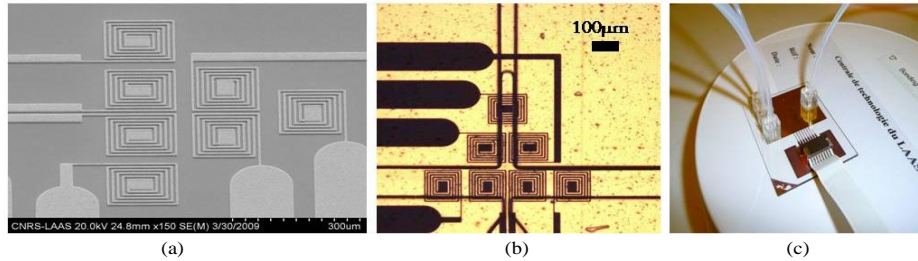


Figure 4.33 Photos illustrant quelques résultats technologiques: (a) image MEB du jeu de microbobines avant encapsulation par de la SU-8; (b) photo prise au microscope optique montrant la circulation d'un liquide au sein des canalisations; (c) vue globale du microsystème.

Sur la figure 4.33(a), on peut observer le jeu de microbobines avant encapsulation par la résine SU-8. La figure 4.33(b) illustre pleinement, d'une part, le bon alignement du canal microfluidique avec le système d'actionnement, et d'autre part, la transparence de la SU-8 pour l'observation lors de la caractérisation. Enfin, le microsystème final est présenté sur la figure 4.33(c). Il est constitué de la connectique fluidique (PDMS + tubes en téflon) et de la connectique électrique (connecteur CMS et nappe souple FFC) ; toutes deux présentées au cours du chapitre 3.

4.4.2. ÉCOULEMENTS LAMINAIRES ET TRI SUR BILLES MAGNÉTIQUES

Une autre approche mise en place au cours de ce développement technologique, vouée aux applications biologiques, consiste à utiliser les propriétés des écoulements laminaires au sein des canalisations microfluidiques pour la manipulation de billes magnétiques. A l'instar de l'aiguilleur présenté précédemment, le positionnement des microbobines a également fait l'objet d'une étude préliminaire. Deux approches ont ainsi été développées : l'une intégrant deux entrées fluidiques, l'autre, assez ambitieuse, mais non moins prometteuse, étant constituée de quatre entrées de fluide. L'illustration du concept à quatre entrées /sorties est présentée sur la figure 4.34.

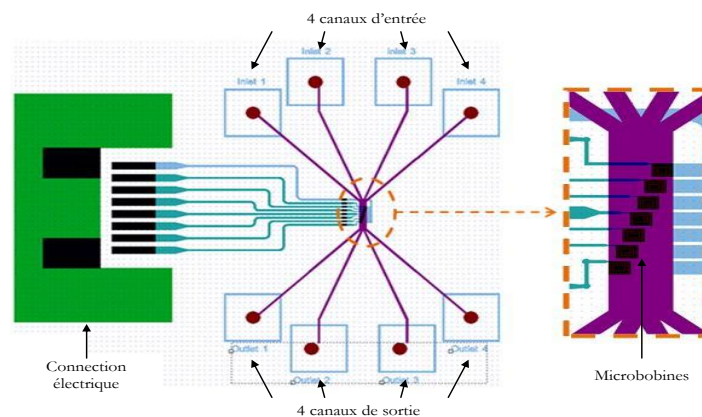


Figure 4.34 Concept et réalisation de microsystèmes fluidiques hautement intégrés dédiés à la manipulation et à la séparation de billes magnétiques au sein d'écoulements laminaires.

Le système ainsi développé est constitué de sept microbobines de type spirales carrées ; elles sont toutes identiques et présentent les caractéristiques suivantes : 5 enroulements, espacement inter-spires = $5\mu\text{m}$ et largeur des spires = $5\mu\text{m}$. La connectique électrique utilisée correspond à celle présentée au cours du chapitre 3. Chaque microbobine peut être pilotée indépendamment de sa voisine, ce qui donne la possibilité de manipuler individuellement des lots de billes et de les capturer séquentiellement le long du canal microfluidique. En ce qui concerne les dimensions des canaux microfluidiques d'entrées/sorties, ils sont tous identiques et présentent une largeur de $155\mu\text{m}$; la hauteur sera quant à elle fixée par le cahier des charges. Le canal microfluidique dans lequel les quatre canaux d'entrée vont se "jeter" présente une largeur de $500\mu\text{m}$.

L'utilisation des propriétés des écoulements laminaires présents dans des canalisations micrométriques favorise le transport de différents échantillons au sein d'une simple canalisation. C'est bien cette propriété que nous souhaitons mettre à profit dans ce microsystème. Le principe général d'une telle expérimentation est illustré sur la figure 4.35 et laisse entrevoir de multiples possibilités en termes de miniaturisation, d'intégration et d'applications. Le déplacement des billes magnétiques au sein même de chaque "veines" de fluides nous permettrait ainsi de réaliser un grand nombre de protocoles biologiques sur une surface réduite, en utilisant très peu de consommables et avec une rapidité d'exécution conséquente.

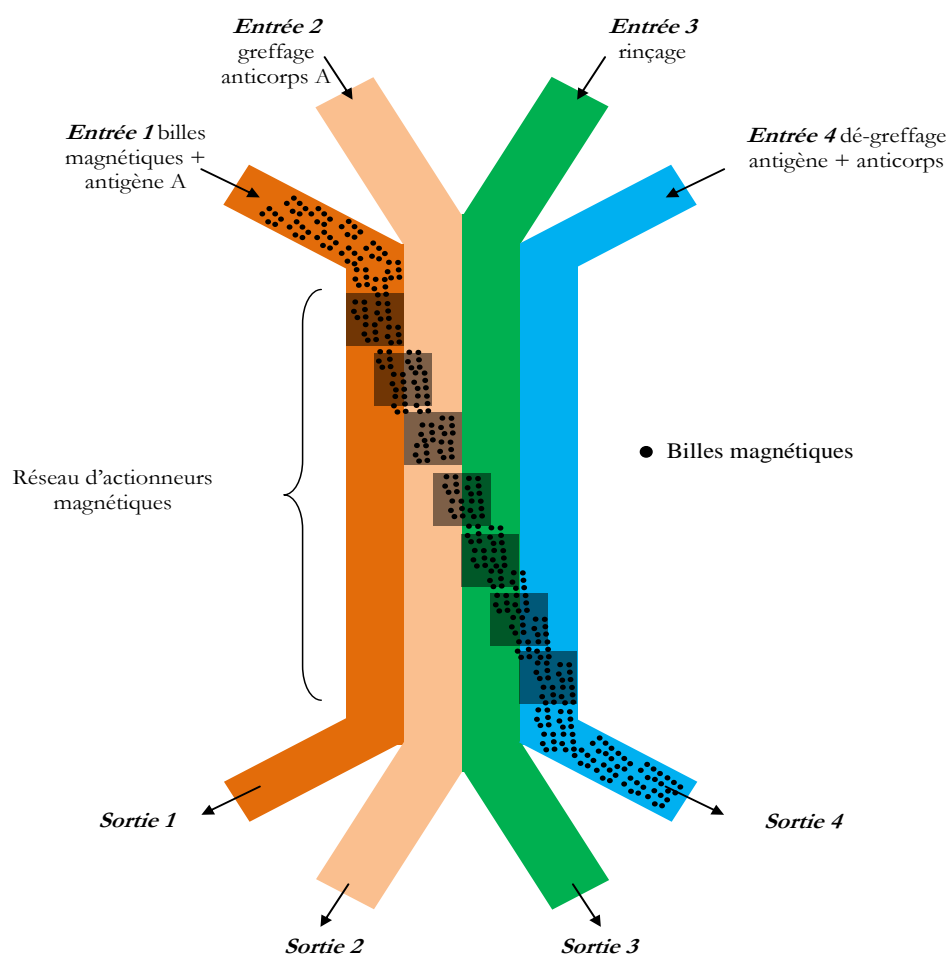


Figure 4.35 Schéma de principe d'un microsystème fluidique dédié à la manipulation et à la séparation de billes magnétiques.

Les résultats du développement technologique d'un tel système sont présentés sur la figure 4.36.

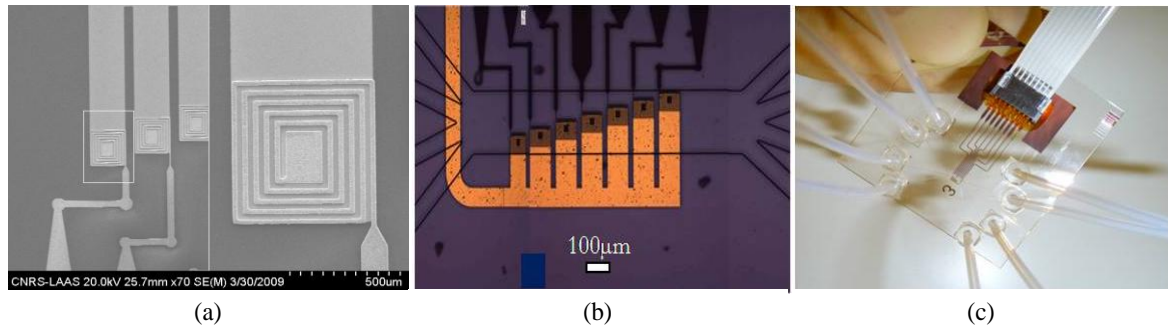


Figure 4.36 Photos illustrant certains résultats technologiques : (a) images MEB des microbobines avant encapsulation par de la SU-8 ; (b) photo prise au microscope optique montrant le positionnement des microbobines sous les canalisations microfluidiques ; (c) vue globale du microsystème.

Cette figure illustre bien notre savoir-faire et la maîtrise de l'ensemble des étapes technologiques nécessaires à la réalisation du dispositif. L'utilisation d'un substrat en pyrex est visible sur la figure 4.36(c). L'alignement niveau à niveau des différentes couches, par photolithographie et laminage successif de films secs en SU-8, montre là tout son avantage. La compatibilité du protocole de laminage avec l'intégration d'un système d'actionnement est pleinement démontrée.

4.4.3. MODULE DE TRI MAGNETO-FLUIDIQUE MULTI-NIVEAUX

La compatibilité du procédé de laminage de films secs photosensibles de SU-8 avec l'intégration de sources d'actionnement ayant été démontrée lors du développement technologique des différents microsystèmes, il nous est apparu évident de mettre à profit ce savoir-faire pour la réalisation d'un module magnéto-fluidique multi-niveaux. A l'instar des dispositifs présentés précédemment, cette nouvelle approche consiste à utiliser la propriété des écoulements laminaires, non plus dans le plan (x, y) de la canalisation mais selon l'axe 'z'. L'illustration du concept est présentée sur la figure 4.37.

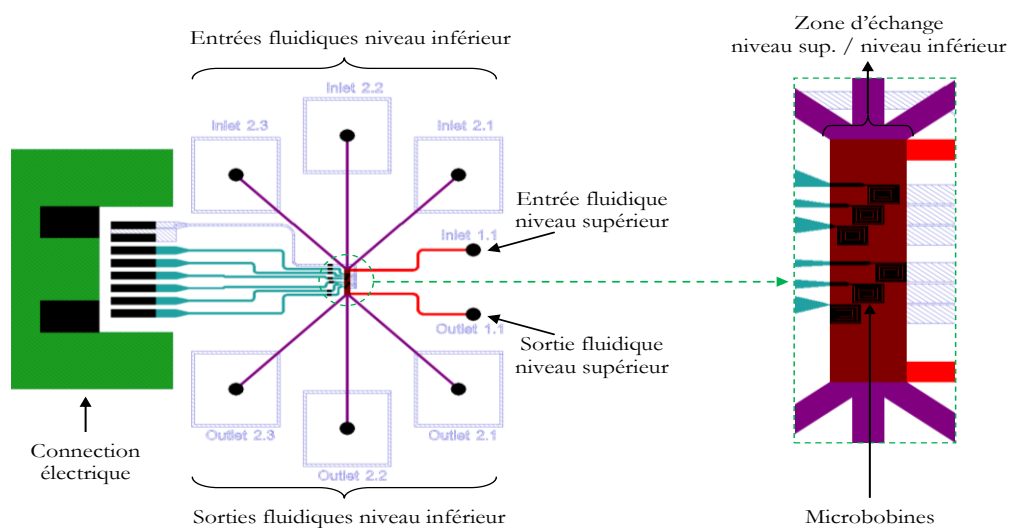


Figure 4.37 Conception d'un système magnéto-fluidique tridimensionnel.

Le système ainsi développé est constitué de sept microbobines de type spirales carrées ; elles sont toutes identiques et présentent les caractéristiques suivantes : 5 enroulements, espacement inter-spires = $5\mu\text{m}$ et largeur des spires = $5\mu\text{m}$. La connectique électrique utilisée correspond à celle présentée au cours du chapitre 3. Le réseau de canalisations est constitué de deux niveaux superposés et interconnectés fluidiquement : 1 niveau supérieur permettant d'introduire les billes fonctionnalisées et un niveau inférieur permettant d'introduire la solution de rinçage et séparation. La zone commune, ou d'échange, permettant le passage des billes magnétiques d'un niveau à un autre, sous l'action du champ magnétique généré par les microbobines, présente les dimensions suivantes : $415\mu\text{m}$ de large pour 2mm de long. En ce qui concerne les dimensions des canaux microfluidiques d'entrées/sorties, ils sont tous identiques et présentent une largeur de $155\mu\text{m}$; la hauteur sera quant à elle fixée par le cahier des charges. L'illustration du concept est présentée sur la figure 4.38.

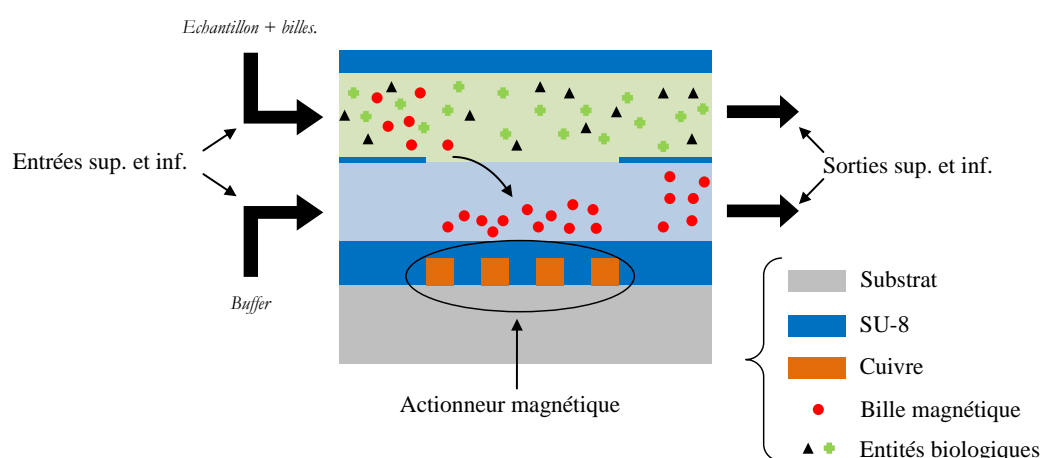


Figure 4.38 Schéma de principe d'un système magnéto-fluide tridimensionnel pour la manipulation de billes magnétiques.

L'atout majeur d'une telle application est le gain de place. Le couplage entre la réalisation de canalisations multi-niveaux, les écoulements laminaires et l'intégration d'un actionnement magnétique pour la manipulation de billes magnétiques fonctionnalisées laisse donc entrevoir un réel potentiel en termes d'intégration, de miniaturisation et de parallélisation des analyses.

4.4.4. PRESENTATION DES RESULTATS PRELIMINAIRES ET PERSPECTIVES

Dans cette section, nous présentons les résultats des premiers tests effectués à l'aide du microsystème présenté en section 4.4.2 de ce document. L'objectif de cette étude étant de montrer la faisabilité de notre approche. Sur la figure 4.39 est représentée une séquence d'images prises lors de la manipulation de billes magnétiques circulant dans le canal microfluidique. En raison de la défaillance de la source de pression lors de la mise en circulation des fluides, nous n'avons pas pu obtenir des écoulements laminaires de qualité et n'avons donc pas été en mesure d'amener à terme le protocole complet. Toutefois, comme on peut le voir sur cette même figure, la manipulation de lots de billes d'un actionneur à un autre est démontrée. Dans cette étude, la hauteur du canal microfluidique est fixée à $25\mu\text{m}$ et la vitesse d'écoulement des microbilles est de l'ordre de $60\mu\text{m/s}$.

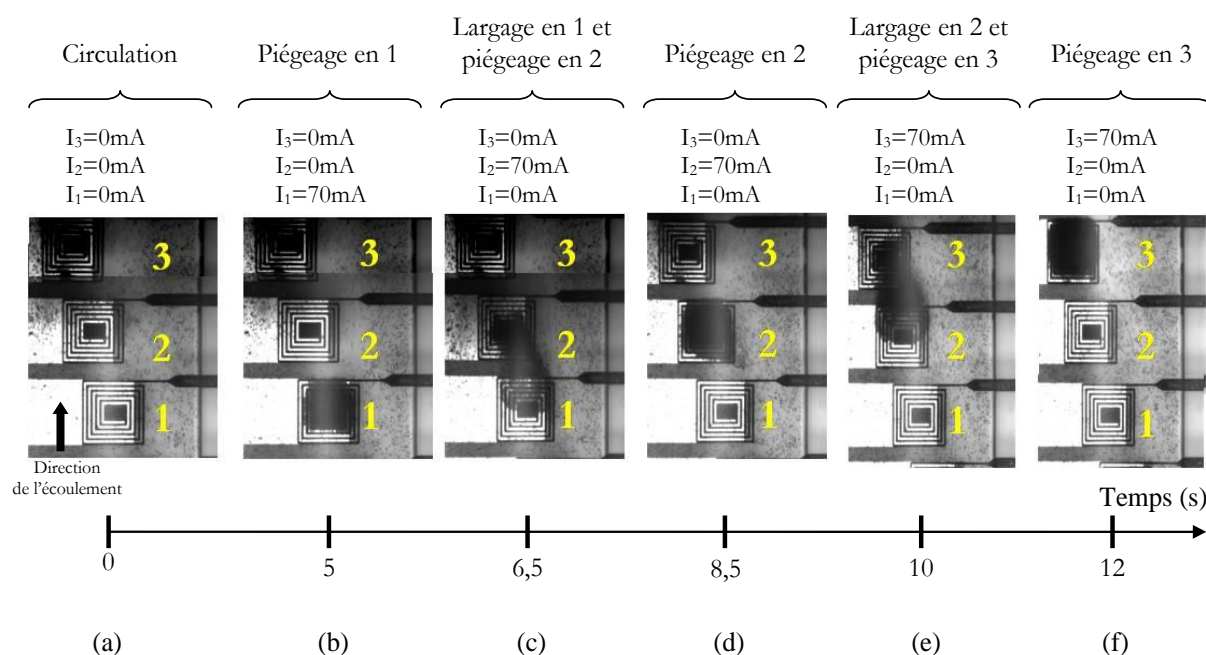


Figure 4.39 Séquence d'images présentant le déplacement d'un lot de billes magnétiques grâce aux actionneurs magnétiques ; (a) sans actionnement ; (b) actionnement de la bobine n°1, $I_1=70\text{mA}$; (c) arrêt de l'actionnement n°1 et piégeage du lot de billes en n°2, $I_2=70\text{mA}$; (d) maintien des billes en n°2, $I_2=70\text{mA}$; (e) arrêt de l'actionnement n°2 et piégeage du lot de billes en n°3, $I_3=70\text{mA}$; (f) maintien des billes en n°3, $I_3=70\text{mA}$.

Cette séquence d'images illustre bien la capacité du microsystème à manipuler des lots de billes d'un actionneur magnétique à un autre. Au début de l'expérimentation, aucun courant n'est injecté dans les microbobines, figure 4.39(a). Ensuite, un courant de $I_1=70\text{mA}$ est injecté dans la microbobine n°1, ce qui entraîne le piégeage des microbilles passant au-dessus de celle-ci. Après accumulation, le courant électrique est coupé en 1 ($I_1=0\text{mA}$) puis injecté en 2 ($I_2=70\text{mA}$), provoquant ainsi la déviation du lot de billes juste au-dessus de la microbobine. L'actionnement est ensuite maintenu en n°2, figure 4.39(d), avant d'être stoppé de manière à libérer instantanément les billes et les forcer à se diriger au-dessus de la bobine n°3 sous l'effet du champ magnétique créé par cette dernière, $I_3=70\text{mA}$, figure 4.39(e). Les microbilles sont ensuite maintenues au-dessus de la bobine n°3, avec $I_3=70\text{mA}$.

Malgré une zone d'influence limitée (cf. 4.3.5.2), le positionnement des microactionneurs tel que présenté ici est performant. Le passage du lot de billes d'une microbobine à une autre ne prend qu'une à deux secondes, et elles peuvent être ensuite maintenues plusieurs secondes à la surface de l'actionneur lors du protocole de greffage, dé-greffage ou rinçage. Ces tests préliminaires sont prometteurs et doivent être complétés par un protocole biologique classique de manière à déterminer l'efficacité et les performances de notre système. Le processus biologique imaginé consistera, par exemple, à greffer et à dé-greffer à la surface d'une microbille magnétique, recouverte d'une fonction streptavidine, une biotine. Cette dernière pourra ensuite être observée par fluorescence, ce qui nous permettra d'en estimer la quantité greffée à la surface des microbilles.

EN CONCLUSION 4

Dans ce dernier chapitre, nous avons présenté l'ensemble des résultats de caractérisation des différentes structures réalisées. En premier lieu, nous avons évalué la réponse thermique des microstructures par une technique de thermographie IR. L'objectif étant de s'assurer que l'élévation de température, générée par effet Joule dans les microbobines, ne peut en aucune manière altérer les propriétés des fluides ainsi que celles des entités biologiques présentes en leur sein. Nous avons, dans un premier temps, mis l'accent sur le choix des matériaux, et en particulier la nature du substrat, pouvant influencer ce comportement thermique. Le nombre d'enroulement constituant la microbobine et l'intensité de courant utilisée doivent également être adaptés aux conditions expérimentales désirées. Au cours de ces mesures, nous avons constaté que les microbobines reposant sur un plan de masse en Or (d'une surface de 4cm^2) présentaient une diminution de l'échauffement thermique d'environ 35% par rapport à des pistes d'amenées de courant de $40\mu\text{m}$ ou $160\mu\text{m}$ de large.

Ensuite, nous avons effectué une caractérisation complète des résistances électriques des microbobines. Le résultat des mesures, comparé aux valeurs calculées, nous a permis de mettre en évidence les problèmes technologiques rencontrés lors du dépôt de la couche de Ti/Au. Après adaptation des paramètres technologiques, nous avons pu, une fois de plus, corrélérer notre modèle avec les résultats expérimentaux.

Pour valider notre approche et estimer l'efficacité de nos composants, des tests d'actionnement magnétiques ont donc été mis en place. Dans cette étude, deux modes de caractérisations ont été utilisés : un *mode statique* (sans circulation de fluide) et *mode dynamique* (avec circulation).

- L'étude en mode statique nous a permis de valider notre approche en montrant que l'ensemble des microbobines pouvaient piéger des microbilles (d'un diamètre de $2,8\mu\text{m}$) et ce à partir d'un courant d'actionnement de l'ordre de 20mA (soit une densité de courant équivalente à 8.10^8 A/m^2 , pour une section de conducteur de $25\mu\text{m}^2$). Nous avons également pu montrer l'influence de la topologie sur la forme de piégeage des microbilles et plus généralement sur son efficacité de piégeage. Pour cela, une méthode d'analyse de traitement d'image pour le suivi des particules, lors de l'actionnement magnétique, a spécialement été mise au point. Cette approche nous a ainsi permis d'estimer la vitesse maximale de déplacement des microbilles lors de l'actionnement (à $I=100\text{mA}$) : $100\mu\text{m/s}$ dans le cas de microbobines de type spirales contre seulement $15\mu\text{m/s}$ pour une bobine "double-circulaire" et $10\mu\text{m/s}$ pour un serpent. Le choix des topologies de type spirales (carrées ou circulaires) a donc été fait. Les microbobines de type méandres (serpentins, double-carrées ou double-circulaires) n'ont pas été étudiées dans le mode dynamique.

- Une étude en mode dynamique a donc été menée pour les microbobines les plus performantes : spirales carrées ou circulaires ; nombre de spires s'échelonnant de 5 à 20 ; section des conducteurs égale à $5\mu\text{m} \times 5\mu\text{m}$; espacement inter-spires fixé à $5\mu\text{m}$. Ces travaux nous ont permis de mettre en évidence la relation entre les dimensions de la microbobine (fonction du nombre de tours) et celles du micro-canal (en particulier sa largeur) face au piégeage des microbilles magnétiques. En effet, nous avons pu montrer que pour obtenir le piégeage le plus efficace, c'est-à-dire que 100% des billes circulant dans le canal soient piégées, la largeur totale de la microbobine doit au moins être équivalente à celle du canal. Par exemple, pour un canal de $500\mu\text{m}$ de large, la microbobine la plus adaptée est constituée de 20 tours et présente une largeur totale de $450\mu\text{m}$. Pour la même canalisation, nous avons estimé à 55% et 30% la quantité de billes piégées pour des microbobines constituées, respectivement, de 10 et 5 tours. Cet élément clé sera donc à prendre en considération lors de la conception de nouveaux dispositifs de manipulation de microbilles. D'une manière quantitative, nous avons également pu montrer que la vitesse d'écoulement du fluide au sein du canal microfluidique influence grandement la capacité de piégeage des microbobines. Dans le cas d'une bobine à 5 tours, et pour un courant d'actionnement fixé à $I=80\text{mA}$, le piégeage est efficace à 100% jusqu'à un débit de $0,6\mu\text{L}/\text{min}$, efficace à 50% jusqu'à $1,5\mu\text{L}/\text{min}$ et quasi nul au-delà de $3\mu\text{L}/\text{min}$. Lorsque l'on diminue le courant électrique d'attaque de la microbobine, sa capacité à piéger les microbilles diminue irrémédiablement. L'ensemble de ces résultats sont également à prendre en considération.

Pour clore cette étude, nous avons présenté les exemples de trois microstructures issues de ces caractérisations. Les choix effectués, dans le positionnement des sources d'actionnement, leur taille, leur format géométrique, l'intensité du courant électrique, les dimensions du canal microfluidique et les débits fluidiques, nous ont conduit à la réalisation de trois concepts bien différents : l'un destiné à l'aiguillage de microbilles magnétiques au sein d'un réseau de canalisations, l'autre voué à des applications biologiques plus poussées et un dernier couplant un réseau de canalisations multi-niveaux et un système d'actionnement magnétique. Les résultats obtenus illustrent bien la maîtrise de l'ensemble des étapes de fabrication et ouvrent ainsi la voie à de nombreuses applications dans le domaine des biotechnologies.

CONCLUSION GENERALE

Les mutations profondes observées au cours des vingt-cinq dernières années dans le monde de l'électronique ont actuellement cours en biologie, en partie grâce au développement des biotechnologies. La microfluidique, qui est au cœur de cette évolution, offre aujourd'hui un large panel de techniques, de matériaux et d'outils permettant la miniaturisation de nombreuses méthodes d'analyse. Le concept communément appelé "laboratoire sur puces" (Lab-On-Chips) doit son essor à l'effort considérable qui a été mené en matière de développement des technologies de microfabrication. Parallèlement, l'utilisation de particules magnétiques pour des applications dans les biotechnologies, l'industrie pharmaceutique ou la médecine est devenue de plus en plus fréquente. Couplée à un microsystème fluide, la manipulation de microbilles magnétiques connaît aujourd'hui un engouement considérable, intimement lié aux aspirations de miniaturisation des analyses. Notre tâche a donc pu se consacrer entièrement à la définition du microsystème (fluide et actionneur), à sa modélisation (comportement magnétique des microbobines), à sa réalisation technologique et à sa validation. Cette démarche linéaire a organisé notre travail de recherche ces dernières années et le plan de présentation de nos résultats dans ce manuscrit.

L'état de l'art dressé dans le chapitre 1 a montré qu'il existait déjà de très nombreuses technologies de fabrication d'un réseau de micro-canaux sur un niveau (en verre ou en silicium), mais que peu de travaux décrivaient l'intégration de systèmes plus complexes multi-niveaux. De nombreux verrous technologiques se dressent donc face à nous du fait du manque d'une technologie simple, fiable et bas coût permettant de réaliser des microsystèmes fluidiques complets, intégrant des capteurs, des actionneurs et de l'électronique. Le développement des micro- et nanotechnologies avec des matériaux moins conventionnels, de type polymères, a permis d'ouvrir la voie à une intégration plus élaborée. S'appuyant sur des travaux de thèses antérieurs, menés au LAAS-CNRS, la solution retenue au cours de notre étude est l'intégration monolithique d'un réseau microfluidique et d'un microsystème conventionnel à base de microactionneurs magnétiques, pour la manipulation de microbilles magnétiques. La SU-8, qui est une résine époxy photosensible, a été choisie comme le matériau structural de nos prochains dispositifs.

Le chapitre 2 présente le modèle aux éléments finis, des microactionneurs magnétiques, élaboré sous l'outil MAXWELL3D. Il tient compte des paramètres géométriques (topologie, section des conducteurs, nombre de spires, espacement inter-spires, etc.) influant sur la réponse magnétique des microbobines (B , $\text{grad}B$ et F_{mag}). Les simulations ont permis de mettre en évidence d'une part, l'influence de la topologie des actionneurs (microbobines de type spirales ou méandres) et d'autre part, l'influence des différentes grandeurs dimensionnelles des bobines (largeur des spires, espacement inter-spires et épaisseur des spires). Dans une première phase

d'étude, lorsque nous avons étudié le comportement magnétique des différentes bobines (intensité du champ magnétique et de son gradient), il est apparu évident que les microbobines de type spirales (carrées ou circulaires) présentaient la meilleure réponse magnétique. De plus, ce sont les microbobines présentant des sections de conducteur carré (ex. $5\mu\text{m}$ de large pour $5\mu\text{m}$ de haut) et un espacement inter-spires le plus réduit possible (amélioration du phénomène de superposition) qui offrent le comportement magnétique le plus performant. Nous avons également observé que le nombre de tours n'influence pas de façon considérable l'intensité du champ magnétique produit par la bobine, mais induit la localisation du champ magnétique juste au-dessus du microactionneur. Cet élément sera à prendre en considération lors de la conception du canal microfluidique. Dans une seconde phase, la force magnétique, exercée sur une microbille et générée par une microbobine, a été calculée avec l'outil Scilab. Cette étude a permis de confirmer les résultats de nos premiers travaux ; les microbobines de type spirales, carrées ou circulaires, sont une nouvelle fois les plus performantes. Dans ce sens, les simulations nous ont permis de mieux comprendre le fonctionnement des microactionneurs magnétiques. Pour terminer cette étude, nous avons établi un bilan des forces (force magnétique, force de Stokes, force gravitationnelle et poussée d'Archimède) s'exerçant sur une microbille en suspension dans un liquide. De cette étude, il est apparu clairement qu'un contrôle précis de la force de Stokes (ou force de traînée) est nécessaire pour optimiser le piégeage des microbilles.

Le chapitre 3 détaille les étapes du procédé technologique complet. Ces réalisations ont été entièrement menées en salle blanche du laboratoire et nous ont conduits à développer un savoir-faire important sur la fabrication de réseaux microfluidiques multi-niveaux pouvant intégrer un système d'actionnement magnétique. Le réseau microfluidique est construit niveau après niveau, en fabriquant, puis en laminant des films secs de résine photosensible en SU-8. Les avantages par rapport aux technologies décrites dans la littérature sont nombreux :

- la flexibilité du support de la SU-8 permet un excellent contact lors du report ;
- l'alignement niveau à niveau se fait, avec un aligneur conventionnel, avec la précision de la photolithographie, puisqu'il se fait après report de la couche ;
- le réseau microfluidique peut être fabriqué sur n'importe quel substrat plan, ou être utilisé sous forme flexible après libération.

Les différents paramètres technologiques du procédé de fabrication de couches en SU-8 (conditions de recuit, temps d'insolation sous UV, etc.) et du processus de laminage de films secs photosensibles (pression, vitesse et température des rouleaux) ont été étudiés de manière à optimiser la géométrie des canalisations et l'adhérence niveau à niveau. La compatibilité du procédé technologique de laminage de films secs photosensibles en SU-8 avec l'intégration d'un système d'actionnement nous a permis de développer par la suite un microsystème complet intégrant les différentes sources magnétiques et le réseau microfluidique. Aussi, la seconde et la troisième partie de ce chapitre font état du travail de mise au point du procédé technologique de réalisation, par voie électrochimique, de différentes topologies de microbobines. Afin d'assurer d'une part, l'alimentation électrique des bobines et d'autre part, les entrées/sorties des fluides dans les canalisations du microsystème, il a été nécessaire de concevoir et de fabriquer les éléments permettant la connectique globale du microsystème. La connectique microfluidique réalisée présente des avantages certains : fiable, reproductible, simple et bas coût. Une

connectique électrique spécifique a également été développée incluant la commande des microactionneurs. Pour cela, une commande électronique spécifique a été mise au point selon un cahier des charges bien précis : définition d'une plage de courant nécessaire à l'alimentation des bobines, nombre de sources de courant, confort d'utilisation, etc.

Le chapitre 4 présente les différentes phases de caractérisation que nous avons mises en œuvre pour le test des différentes structures. Nous avons procédé à l'évaluation du comportement thermique de nos microstructures par une technique de thermographie infrarouge. L'influence du dimensionnement de la piste d'amenée de contact électrique et des matériaux utilisés a ainsi pu être mise en évidence. Des tests sous pointes nous ont ensuite permis de mesurer les résistances électriques de l'ensemble des topologies de microbobines réalisées. Ces résultats ont montré d'une part, la corrélation entre notre modèle aux éléments finis et les valeurs mesurées, et d'autre part, l'influence du procédé technologique, en particulier la phase de dépôt métallique de Ti/Au, sur la résistance totale du bobinage. La caractérisation microfluidique de nos composants a ensuite été menée en deux étapes :

- *un mode statique* : dépôt d'une goutte d'eau DI et d'un mélange de billes magnétiques à la surface des microbobines simplement encapsulées par de la SU-8 (pas de canal microfluidique);
- *un mode dynamique* : circulation d'un mélange d'eau DI et de billes magnétiques dans le canal.

La première étape, nous a permis de valider notre concept et montrer l'efficacité de nos microbobines face au piégeage des billes magnétiques. Ceci nous a permis de conforter les résultats obtenus avec notre modèle aux éléments finis : une nette supériorité des microbobines de type spirales (carrées ou circulaires) vis-à-vis des microbobines de type méandres (serpentins, double-carrées ou double-circulaires). Une méthode spécifique de traitement d'images a également été mise au point pour déterminer la vitesse de piégeage des microbilles magnétiques. Ce procédé nous a permis d'évaluer l'efficacité de nos microbobines en les comparant aux résultats rencontrés dans la littérature.

La seconde approche, a permis d'évaluer la capacité de nos microbobines à piéger efficacement des microbilles en fonction de la vitesse d'écoulement du fluide, du courant électrique injecté dans les microbobines et du dimensionnement de ces dernières. Les dimensions du canal microfluidique et de la microbobine sur l'efficacité de piégeage ont ainsi pu être mises en évidence. Ainsi, pour un piégeage total des microbilles circulant dans la canalisation, la largeur totale de la microbobine doit au moins être équivalente à celle du canal.

Dans une optique de valorisation de notre approche, différents microsystèmes dédiés à des applications bien spécifiques : aiguillage, séparation et triage de microbilles, ont été élaborés. Les premiers résultats expérimentaux menés à l'aide d'un dispositif bien particulier, couplant écoulement laminaire et manipulation de microbilles magnétiques, ont permis de montrer la faisabilité du système et ouvrent la voie à de nombreuses applications biologiques.

Dans un avenir proche, la valorisation de notre concept doit passer par la mise en œuvre de différents protocoles biologiques expérimentaux, comme le greffage et le dé-greffage de biotine par exemple, pour la validation et la plus-value des derniers microsystèmes élaborés. D'une manière plus générale, l'ensemble de cette étude permet de positionner nos travaux dans un contexte en pleine expansion et ouvre la voie à de nombreuses applications biomédicales et/ou biochimiques. Avec l'apparition de l'électronique sur substrat souple (cartes à puces, écran tactiles, écran OLED, etc.) nous pouvons également positionner notre démarche dans un contexte beaucoup plus général et valoriser ainsi notre approche. Aujourd'hui, la course à la miniaturisation provoque un développement certain des technologies de microfabrications et il apparaît indispensable d'acquérir un rang de niveau international. Notre savoir dans ce domaine laisse entrevoir un avenir bien prometteur.

ANNEXE A

PUBLICATIONS

Revues internationales

- R. Fulcrand**, D. Jugieu, C. Escriba, A. Bancaud, D. Bourrier, A. Boukabache, A.M. Gué, Development of a flexible microfluidic system integrating magnetic micro-actuators for trapping biological species, *Journal Of Micromechanics and Microengineering*, 2009, 19, 105019 (11pp).
- P. Abgrall, S. Charlot, **R. Fulcrand**, P. Lefillastre, A. Boukabache, A.M. Gué, Low-stress fabrication of 3D polymer free standing structures using lamination of photosensitive films, *Microsystem Technologies*, 2008, 14 (8), pp.1205-1214

Chapitre d'ouvrage

- C. Escriba, **R. Fulcrand**, P. Artillan, D. Jugieu, A. Bancaud, A. Boukabache, A.M. Gué, J.Y. Fourniols, Trapping biological species in a Lab-On-Chip microsystem : micro-inductor optimization design and SU-8 process, *Book chapter in "VLSI-SOC: Design Methodologies for SoC and SiP"*, Springer, Dordrecht/London/Boston, August 2009, editors Dimitrios Soudris, Christian Piguet and Ricardo Reis.

Conférences internationales

- R. Fulcrand**, L. Salvagnac, A. Boukabache, A.M Gué, A polymer multilevel microfluidic module for vertical magnetic sorting, *13th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (μ TAS'09)*, November 1-5, 2009, ICC Jeju (Korea), accepted.
- R. Fulcrand**, D. Jugieu, C. Escriba, D. Bourrier, P. Artillan, A. Boukabache, J.Y. Fourniols, A.M. Gué, Development of flexible polymer lab-on-chip integrating microelectromagnets for microbeads manipulation, *1st European Conference on Microfluidics (MicroFlu'08)*, December 10-12, 2008, Bologna (Italy).
- C. Escriba, **R. Fulcrand**, P. Artillan, L. Gao, A. Boukabache, A.M Gué, J.Y Fourniols, Integrated planar micro-inductor for trapping biological species in a lab-on-chip microsystem, *16th IFIP/IEEE International Conference on Very Large Scale Integration (VLSI-SOC 2008)*, October 13-15, 2008, Rhodes Island (Greece), pp.421-424.
- R. Fulcrand**, A. Boukabache, A.M. Gué, V. Conedera, Development of a compatible lamination method for the fabrication of SU-8 microfluidic devices, *1st French-Chinese Symposium on Microfluidics*, October 29- November 2, 2007, Beijing (China).

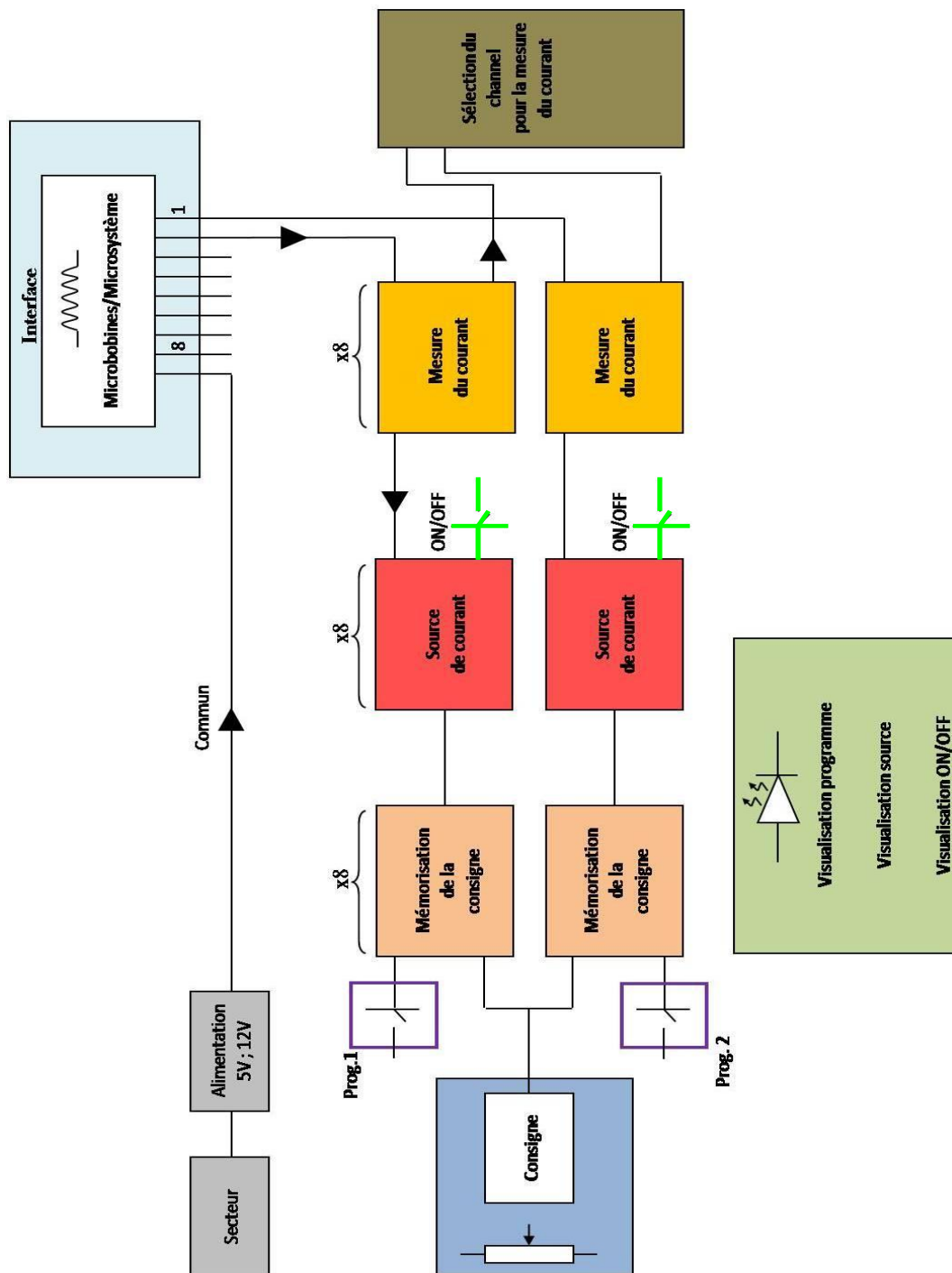
- R. Fulcrand**, A. Boukabache, A.M. Gué, V. Conedera, A multi-stage microfluidic network realized by laminated SU-8 films, *18th Workshop on MicroMechanics Europe (MME 2007)*, September 16-18, 2007, Guimarães (Portugal), pp.63-66.

Conférences nationales

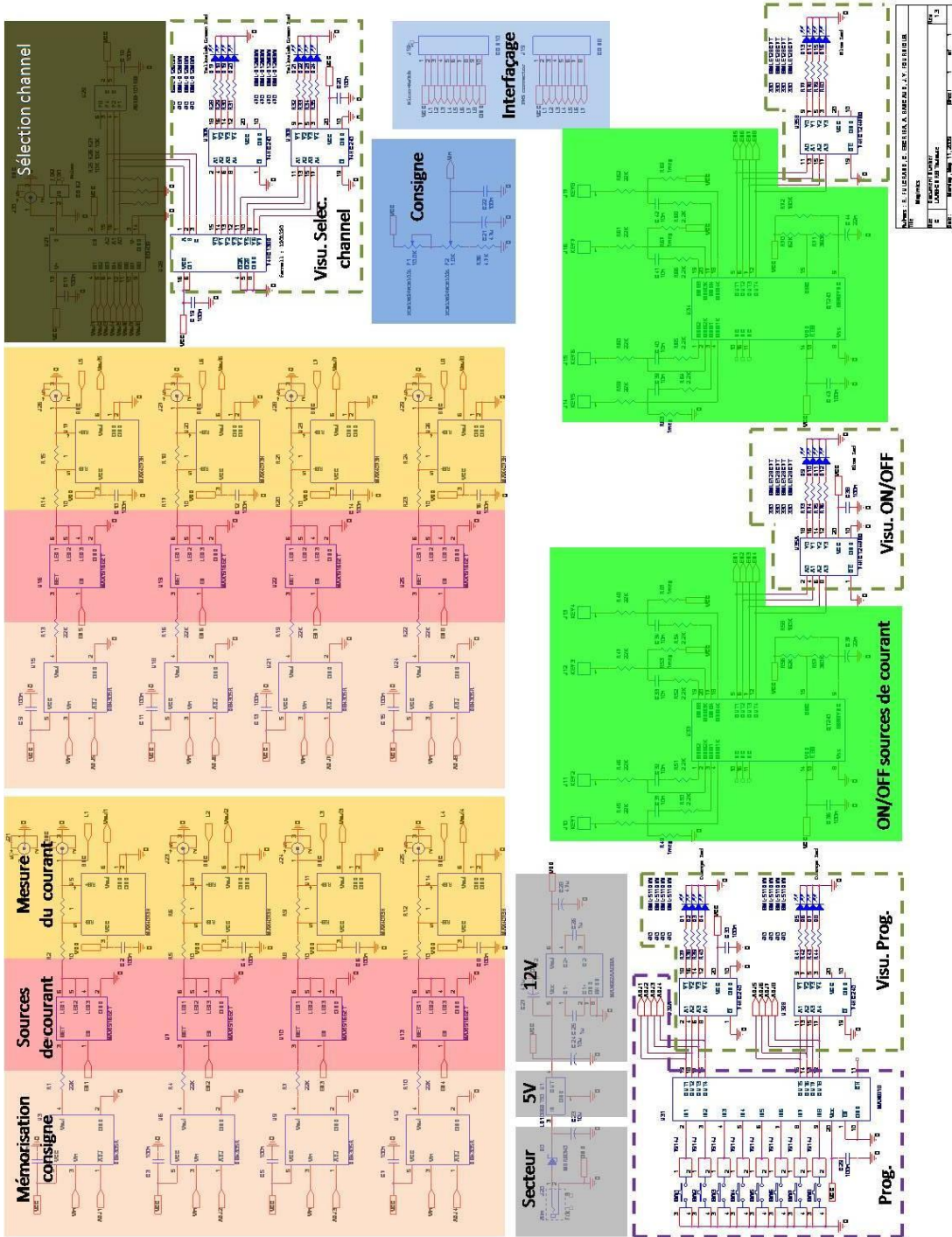
- R. Fulcrand**, Etude et caractérisation d'un système microfluidique destiné au tri magnétique d'espèces biologique, *5^{ème} Colloque Interdisciplinaire en Instrumentation (C2I2010)*, 26 et 27 janvier 2010, Le Mans (France).
- R. Fulcrand**, Développement d'une plateforme microfluidique instrumentée : intégration de microactionneurs magnétiques pour la manipulation de microbilles, *Journée annuelle de l'école doctorale GEET*, 5 mars 2009, Toulouse (France).
- R. Fulcrand**, A. Boukabache, A.M. Gué, Réalisation de microdispositifs microfluidiques actifs en SU-8, *11^{ème} Journées Nationales du Réseau Doctoral en Microelectronique*, 14-16 mai 2008, Bordeaux (France).

ANNEXE B

SYNOPTIQUE CARTE ELECTRONIQUE



SCHEMA CARTE ELECTRONIQUE



ANNEXE C

TECHNOLOGIE DE REPORT SU-8

CONVENTIONS

- 1) Les substrats de silicium sont nettoyés de la manière suivante :
 - bain de H₂O₂ à 30% / H₂SO₄ à 96% à 1/1 pendant 2mn avec agitation manuelle
 - rinçage à l'eau DI
 - séchage à l'azote
 - bain de buffer HF
 - rinçage à l'eau DI
 - séchage à l'azote
- 2) Les substrats de verres et les masques sont nettoyés de la manière suivante :
 - rinçage à l'azote
 - rinçage à l'eau DI
 - séchage à l'azote
 - bain dans un mélange sulfurochromatique (RT2) pendant 2mn
 - rinçage à l'eau DI
 - séchage à l'azote
- 3) Les paramètres de photolithographie de SU-8 utilisés dans cette partie sont listés dans le tableau ci-dessous.

Epaisseur	Spin coating	Soft-Bake	Dose UV (mJ/cm ²)	PEB	Développement (mn)
2µm SU-8 3005 vol. 4ml	Step1 :500, 100, 10s Step2 :1800, 300, 30s	1'65°C 2'95°C	200	1'65°C, 1'95°C	2
10µm SU-8 3005 vol. 4ml	Step1 :350, 300, 10s Step2 :900, 900, 30s	1'65°C 7'95°C	95	1'65°C, 3'95°C	5
25µm SU-8 3025 vol. 4ml	Step1 :350, 300, 10s Step2 :3800, 3000, 30s	1'65°C 15'95°C	170	1'65°C, 3'95°C	9
50µm SU-8 3050 vol. 8ml	Step1 :500, 500, 10s Step2 :3200, 1500, 30s	1'65°C 27'95°C	217	1'65°C, 3'95°C	12
100µm SU-8 3050 vol. 8ml	Step1 :500, 500, 10s Step2 :1450, 1500, 30s	1'65°C 44'95°C	365	1'65°C, 3'95°C	15

Tableau annexe 1 Paramètres de photolithographie de SU-8 utilisés pour la technologie de report.

FABRICATION DU FILM SEC DE SU-8

- Laminage (vitesse minimale, température ambiante, 2-3 bars) d'un adhésif Adhesives Research AR-7418 puis,

- laminage (vitesse minimale, température ambiante, 2-3 bars) du film adhésif de PET ARclear DEV-8796 avec sa couche de protection dirigée vers le haut
- Enduction SU-8 selon tableau annexe 1
- Premier recuit SU-8 avant laminage selon tableau annexe 1
- Détourage à l'acétone

FABRICATION DE LA STRUCTURE OUVERTE

- laminage (vitesse minimale, température ambiante, 2-3 bars) du film adhésif de PET ARclear DEV-8796
- enduction SU-8 selon tableau annexe 1 (réalisation du "sol")
- premier recuit SU-8 avant laminage selon tableau annexe 1
- détourage à l'acétone
- insolation SU-8 selon tableau annexe 1
- second recuit SU-8 selon tableau annexe 1
- développement dans un bain de PGMEA sur un agitateur planétaire selon tableau annexe 1
- rinçage à l'isopropanol
- séchage à l'azote
- plasma (30s, 1000ml.mn⁻¹, O₂, 200W, sans cage de Faraday)
- enduction SU-8 selon tableau annexe 1 (réalisation des "murs" de la canalisation)
- premier recuit SU-8 avant laminage selon tableau 12détourage à l'acétone
- insolation SU-8 selon tableau annexe 1
- second recuit SU-8 selon tableau annexe 1
- développement dans un bain de PGMEA sur l'agitateur planétaire selon tableau annexe 1
- plasma (30s, 1000ml.mn⁻¹ O₂, 200W, sans cage de Faraday)

LAMINAGE DU FILM SEC DE SU-8

- laminage (vitesse minimale, 65°C, 2 bars) du film photosensible de SU-8
- insolation SU-8 selon tableau annexe 1
- second recuit SU-8 selon tableau annexe 1
- développement dans un bain de PGMEA sur l'agitateur planétaire selon tableau annexe 1

INSOLATION ET RECUIT FINAL

- insolation du film sec de SU-8 selon tableau annexe 1
- second recuit SU-8 selon tableau annexe 1

BIBLIOGRAPHIE

- Abgrall P, Lattes C, Conedera V, Dollat X, Colin S and Gue A M 2006 A novel fabrication method of flexible and monolithic 3D microfluidic structures using lamination of SU-8 films *Journal of Micromechanics and Microengineering* **16** 113-21
- Akashi T and Yoshimura Y 2006 Deep reactive ion etching of borosilicate glass using an anodically bonded silicon wafer as an etching mask *Journal of Micromechanics and Microengineering* **16** 1051-6
- Akashi T and Yoshimura Y 2008 Profile control of a borosilicate-glass groove formed by deep reactive ion etching *Journal of Micromechanics and Microengineering* **18**
- Albero J, Nieradko L, Gorecki C, Ottevaere H, Gomez V, Thienpont H, Pietarinen J, Paivanranta B and Passilly N 2009 Fabrication of spherical microlenses by a combination of isotropic wet etching silicon and molding techniques *Optics Express* **17** pp6283-92
- Alvarez-Hernandez M M, Shinbrot T, Zalc J and Muzzio F J 2002 Practical chaotic mixing *Chemical Engineering Science* **57** PII S0009-2509(02)00265-8
- Becker E W, Ehrfield W, Hagmann P, Maner A, D M and nchmeyer 1986 Fabrication of microstructures with high aspect ratios and great structural heights by synchrotron radiation lithography, galvanoforming, and plastic moulding (LIGA process). Elsevier Science Ltd.) pp 35-56
- Becker H and Gartner C 2000 Polymer microfabrication methods for microfluidic analytical applications *Electrophoresis* **21** 12-26
- Beebe D J, Mensing G A and Walker G M 2002 Physics and applications of microfluidics in biology *Annual Review of Biomedical Engineering* **4** 261-86
- Bessoth F G, deMello A J and Manz A 1999 Microstructure for efficient continuous flow mixing *Analytical Communications* **36** 213-5
- Blanco F J, Agirregabiria M, Garcia J, Berganzo J, Tijero M, Arroyo M T, Ruano J M, Aramburu I and Mayora K 2004 Novel three-dimensional embedded SU-8 microchannels fabricated using a low temperature full wafer adhesive bonding *Journal of Micromechanics and Microengineering* **14** 1047-56
- Bojko P, Durett A G, Hester J P and Korbling M 1995 Magnetic cell sorting (MACS) to purify G-CSF mobilized and apheresis collected CD34+ progenitor cells for transplantation *Blood* **86** 904-
- Brunet M, O'Donnell T, O'Brien J, McCloskey P and O Mathuna S C 2002 Thick photoresist development for the fabrication of high aspect ratio magnetic coils *Journal of Micromechanics and Microengineering* **12** 444-9
- Brusentsov N A, Gogosov V V, Brusentsova T N, Sergeev A V, Jurchenko N Y, Kuznetsov A A, Kuznetsov O A and Shumakov L I 2001 Evaluation of ferromagnetic fluids and suspensions for the site-specific radiofrequency-induced hyperthermia of MX11 sarcoma cells in vitro *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* **225** 113-7

- Calistri S 2006 Rapport de stage Master : Optimisation des procédés technologiques de la Su-8. (Toulouse: LAAS-CNRS)
- Cameron N S, Roberge H, Veres T, Jakeway S C and Crabtree H J 2006 High fidelity, high yield production of microfluidic devices by hot embossing lithography: rheology and stiction *Lab on a Chip* **6** 936-41
- Chang H K and Kim Y K 2000 UV-LIGA process for high aspect ratio structure using stress barrier and C-shaped etch hole *Sensors and Actuators a-Physical* **84** 342-50
- Charlot S, Gue A M, Tasselli J, Marty A, Abgrall P and Esteve D 2008 A low cost and hybrid technology for integrating silicon sensors or actuators in polymer microfluidic systems *Journal of Micromechanics and Microengineering* **18**
- Chen Y T and Lee D 2007 A bonding technique using hydrophilic SU-8 *Journal of Micromechanics and Microengineering* **17** 1978-84
- Cheng M C, Gadre A P, Garra J A, Nijdam A J, Luo C, Schneider T W, White R C, Currie J F and Paranjape M 2004 Dry release of polymer structures with anti-sticking layer *Journal of Vacuum Science & Technology A* **22** 837-41
- Chien W L, Rising H and Ottino J M 1986 Laminar Mixing and Chaotic Mixing in Several Cavity Flows *Journal of Fluid Mechanics* **170** 355-77
- Chung C and Allen M 2005 Uncrosslinked SU-8 as a sacrificial material *Journal of Micromechanics and Microengineering* **15** N1-N5
- Chung C K and Hong Y Z 2007 Surface modification of SU8 photoresist for shrinkage improvement in a monolithic MEMS microstructure *Journal of Micromechanics and Microengineering* **17** 207-12
- Deng T, Whitesides G M, Radhakrishnan M, Zabow G and Prentiss M 2001 Manipulation of magnetic microbeads in suspension using micromagnetic systems fabricated with soft lithography *Applied Physics Letters* **78** 1775-7
- Doerr A 2009 Microfluidics for the people *Nature Methods* **6** 194-
- Drese K S 2004 Optimization of interdigital micromixers via analytical modeling - exemplified with the SuperFocus mixer *Chemical Engineering Journal* **101** 403-7
- Duffy D C, McDonald J C, Schueller O J A and Whitesides G M 1998 Rapid prototyping of microfluidic systems in poly(dimethylsiloxane) *Analytical Chemistry* **70** 4974-84
- Fair R B 2007 Digital microfluidics: is a true lab-on-a-chip possible? *Microfluidics and Nanofluidics* **3** 245-81
- Feng R and Farris R J 2003 Influence of processing conditions on the thermal and mechanical properties of SU8 negative photoresist coatings *Journal of Micromechanics and Microengineering* **13** 80-8
- Franke T A and Wixforth A 2008 Microfluidics for Miniaturized Laboratories on a Chip *Chemphyschem* **9** 2140-56
- Freeman M W, Arrott A and Watson J H L 1960 Magnetism in Medecine *Journal of Applied Physics* **31** S404-S5
- Fruhauf J and Kronert S 2005 Wet etching of silicon gratings with triangular profiles *Microsystem Technologies-Micro-and Nanosystems-Information Storage and Processing Systems* **11** 1287-91

- Fu C, Hung C and Huang H 2006 A novel and simple fabrication method of embedded SU-8 micro channels by direct UV lithography *Journal of Physics* **34** 330-5
- Fujii T 2002 PDMS-based microfluidic devices for biomedical applications *Microelectronic Engineering* **61-2** PII S0167-9317(02)00494-X
- Futterer C, Minc N, Bormuth V, Codarbox J H, Laval P, Rossier J and Viovy J L 2004 Injection and flow control system for microchannels *Lab on a Chip* **4** 351-6
- Gartner C, Becker H, Anton B, O'Neill A and Rotting O 2003 Polymer based microfluidic devices - Examples for fluidic interfaces and standardization concepts *Microfluidics, Biomems, and Medical Microsystems* **4982** 99-104
- Gijs M A M 2004 Magnetic bead handling on-chip: new opportunities for analytical applications *Microfluidics and Nanofluidics* **1** 22-40
- Glawdel T and Ren C L 2009 Electro-osmotic flow control for living cell analysis in microfluidic PDMS chips *Mechanics Research Communications* **36** 75-81
- Gleeson J P 2005 Transient micromixing: Examples of laminar and chaotic stirring *Physics of Fluids* **17**
- Gobby D, Angeli P and Gavriilidis A 2001 Mixing characteristics of T-type microfluidic mixers *Journal of Micromechanics and Microengineering* **11** 126-32
- Gobet J, Cardot F, Bergqvist J and Rudolf F 1993 Electrodeposition of 3D microstructures on silicon *Micromechanics and Microengineering* **3** 123-30
- Gofrit O N, Shapiro A, Pode D, Sidi A, Nativ O, Leib Z, Witjes J A, van der Heijden A G, Naspro R and Colombo R 2004 Combined local bladder hyperthermia and intravesical chemotherapy for the treatment of high-grade superficial bladder cancer *Urology* **63** 466-71
- Guckel H, Christenson T R and Skrobis K 1995 Formation of microstructures using a preformed photoresist sheet. (U.S: Wisconsin Alumni Research Foudation, Madison, Wis.)
- Guckel H, Uglow J, Lin M, Denton D, Tobin J, Euch K and Juda M 1988 Plasma polymerization of methyl methacrylate: a photoresist for 3D applications. In: *Technical Digest of the IEEE Solid State Sensor and Actuator Workshop*, (Hilton Headd Island, SC, USA pp pp. 43-6
- Guérin L J, Bossel M, Demierre M, Calmes S and Renaud P 1997 Simple and low cost fabrication of embedded microchannels by using a new thick-film photoplastic. In: *Transducers'97*, (Chicago p 1419
- Guesdon J L and Avrameas S 1981 Magnetic solid-phase enzyme immunoassay for the quantitation of antigens and antibodies: application to human immunoglobulin E *Methods Enzymol* **73** 471-82
- Haeberle S and Zengerle R 2007 Microfluidic platforms for lab-on-a-chip applications *Lab on a Chip* **7** 1094-110
- Haefliger D, Nordstrom M, Rasmussen P A and Boisen A 2005 Dry release of all-polymer structures *Microelectronic Engineering* **78-79** 88-92
- Hardt S and Schonfeld F 2003 Laminar mixing in different interdigital micromixers: II. Numerical simulations *Aiche Journal* **49** 578-84
- Heeren A, Luo C P, Henschel W, Fleischer M and Kern D P 2007 Manipulation of micro- and nano-particles by electro-osmosis and dielectrophoresis *Microelectronic Engineering* **84** 1706-9

- Hessel V, Lowe H and Schonfeld F 2005 Micromixers - a review on passive and active mixing principles *Chemical Engineering Science* **60** 2479-501
- Hiergeist R, Andra W, Buske N, Hergt R, Hilger I, Richter U and Kaiser W 1999 Application of magnetite ferrofluids for hyperthermia *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* **201** 420-2
- Hilger I, Kiessling A, Romanus E, Hiergeist R, Rudolf H T, Andra W, Roskos M, Linss W, Weber P, Weitschies W and Kaiser W A 2004 Magnetic nanoparticles for selective heating of magnetically labelled cells in culture: preliminary investigation *Nanotechnology* **15** DOI 10.1088/0957-4484/15/8/029|PII S0957-4484(04)76229-7
- Ho C H and Hsu W Y 2004 Experimental investigation of an embedded root method for stripping SU-8 photoresist in the UV-LIGA process *Journal of Micromechanics and Microengineering* **14** 356-64
- Horak D, Babic M, Mackova H and Benes M J 2007 Preparation and properties of magnetic nano- and micro-sized particles for biological and environmental separations *Journal of Separation Science* **30** 1751-72
- Inglis D W, Riehn R, Sturm J C and Austin R H 2006 Microfluidic high gradient magnetic cell separation *Journal of Applied Physics* **99**
- Irwin P, Damert W and Tu S I 2003 Immuno-magnetic bead mass transport and capture efficiency at high target cell densities in phosphate-buffered saline *Journal of Rapid Methods and Automation in Microbiology* **11** 265-84
- Ito A, Shinkai M, Honda H and Kobayashi T 2005 Medical application of functionalized magnetic nanoparticles *Journal of Bioscience and Bioengineering* **100** 1-11
- Jackman R J, Floyd T M, Ghodssi R, Schmidt M A and Jensen K F 2001 Microfluidic systems with on-line UV detection fabricated in photodefinable epoxy *Journal of Micromechanics and Microengineering* **11** 263-9
- Jiang Z, Llandro J, Mitrelias T and Bland J A C 2006 An integrated microfluidic cell for detection, manipulation, and sorting of single micron-sized magnetic beads *Journal of Applied Physics* **99**
- Jung H C, Lu W, Wang S N, Lee L J and Hu X 2006 Etching of Pyrex glass substrates by inductively coupled plasma reactive ion etching for micro/nanofluidic devices *Journal of Vacuum Science & Technology B* **24** 3162-4
- Kawaguchi H 2000 Functional polymer microspheres *Progress in Polymer Science* **25** 1171-210
- Kim E, Xia Y and Whitesides G M 1995 Polymer microstructures formed by moulding in capillaries *Nature* **376** 581-4
- Kim J H S, Marafie A, Jia X Y, Zoval J V and Madou M J 2006 Characterization of DNA hybridization kinetics in a microfluidic flow channel *Sensors and Actuators B-Chemical* **113** 281-9
- Kim K S and Park J K 2005 Magnetic force-based multiplexed immunoassay using superparamagnetic nanoparticles in microfluidic channel *Lab on a Chip* **5** 657-64
- Kim Y, Hong S, Lee S H, Lee K, Yun S, Kang Y, Paek K-K, Ju B-K and Kim B 2007 Novel platform for minimizing cell loss on separation process: Droplet-based magnetically activated cell separator *Rev Sci Instrum* **78** 074301
- Knight J B, Vishwanath A, Brody J P and Austin R H 1998 Hydrodynamic focusing on a silicon chip: Mixing nanoliters in microseconds *Physical Review Letters* **80** 3863-6

- Kotzar G, Freas M, Abel P, Fleischman A, Roy S, Zorman C, Moran J M and Melzak J 2002 Evaluation of MEMS materials of construction for implantable medical devices *Biomaterials* **23** PII S0142-9612(02)00007-8
- Kuhara M, Takeyama H, Tanaka T and Matsunaga T 2004 Magnetic cell separation using antibody binding with protein a expressed on bacterial magnetic particles *Analytical Chemistry* **76** 6207-13
- Lacharme F, Vandevyver C and Gijs M A M 2008 Magnetic beads retention device for on-chip sandwich immuno-assay *Mems 2008: 21st Ieee International Conference on Micro Electro Mechanical Systems, Technical Digest* 184-7
- Lanning L M, Ford R M and Long T 2008 Bacterial chemotaxis transverse to axial flow in a microfluidic channel *Biotechnology and Bioengineering* **100** 653-63
- Le Drogoff B, Clime L and Veres T 2008 The influence of magnetic carrier size on the performance of microfluidic integrated micro-electromagnetic traps *Microfluidics and Nanofluidics* **5** 373-81
- Lee C S, Lee H and Westervelt R M 2001 Microelectromagnets for the control of magnetic nanoparticles *Applied Physics Letters* **79** 3308-10
- Lee K B, Park S and Mirkin C A 2004 Multicomponent magnetic nanorods for biomolecular separations *Angewandte Chemie-International Edition* **43** 3048-50
- Lee K Y, LaBianca N, Rishton S A, Zolgharnain S, Gelorme J D, Shaw J and Chang T H P 1995 Micromachining applications of a high resolution ultrathick photoresist *Journal of Vacuum Science & Technology B* **13** 3012-6
- Lee S W, Kim D S, Lee S S and Kwon T H 2006 A split and recombination micromixer fabricated in a PDMS three-dimensional structure *Journal of Micromechanics and Microengineering* **16** 1067-72
- Leong C W and Ottino J M 1989 Experiments on Mixing Due to Chaotic Advection in a Cavity *Journal of Fluid Mechanics* **209** 463-&
- Li S, Freidhoff C B, Young R M and Ghodssi R 2003 Fabrication of micronozzles using low-temperature wafer-level bonding with SU-8 *Journal of Micromechanics and Microengineering* **13** PII S0960-1317(03)59793-5
- Liu T Y, Hu S H, Liu K H, Shaiu R S, Liu D M and Chen S Y 2008 Instantaneous Drug Delivery of Magnetic/Thermally Sensitive Nanospheres by a High-Frequency Magnetic Field *Langmuir* **24** 13306-11
- Lob P, Drese K S, Hessel V, Hardt S, Hofmann C, Lowe H, Schenk R, Schonfeld F and Werner B 2004 Steering of liquid mixing speed in interdigital micro mixers - from very fast to deliberately slow mixing *Chemical Engineering & Technology* **27** 340-5
- Loechel B 2000 Thick-layer resists for surface micromachining *Journal of Micromechanics and Microengineering* **10** 108-15
- Lorenz H, Despont M, Fahrni N, LaBianca N, Renaud P and Vettiger P 1996 SU-8: a low-cost negative resist for MEMS. In: *7th Workshop on Micromachining, Micromechanics and Microsystems in Europe (MME 96)*, (Barcelona, Spain pp 121-4
- Lorenz H, Despont M, Fahrni N, LaBianca N, Renaud P and Vettiger P 1997 SU-8: a low-cost negative resist for MEMS *Journal of Micromechanics and Microengineering* **7** 121-4

- Lorenz H, Despont M, Vettiger P and Renaud P 1998 Fabrication of photoplastic high-aspect ratio microparts and micromolds using SU-8 UV resist *Microsystem Technologies* **4** 143-6
- Lu H, Pillans B, Lee J C and Lee J B 2007 High aspect ratio air core solenoid inductors using an improved UV-LIGA process with contrast enhancement material *Microsystem Technologies-Micro-and Nanosystems-Information Storage and Processing Systems* **13** 237-43
- Mae K, Maki T, Hasegawa I, Eto U, Mizutani Y and Honda N 2004 Development of a new micromixer based on split/recombination for mass production and its application to soap free emulsifier *Chemical Engineering Journal* **101** 31-8
- Manage D P, Lmriskova-Sosova I, Glerum D M and Backhouse C J 2008 A microfluidic study of mechanisms in the electrophoresis of supercoiled DNA *Electrophoresis* **29** 2466-76
- Manz A, Graber N and Widmer H M 1990 Miniaturized Total Chemical Analysis System: a Novel Concept for Chemical Sensing *Sensors and Actuators B-Physical* 244-8
- Massin C, Vincent F, Homsy A, Ehrmann K, Boero G, Besse P A, Daridon A, Verpoorte E, de Rooij N F and Popovic R S 2003 Planar microcoil-based microfluidic NMR probes *Journal of Magnetic Resonance* **164** 242-55
- McCloskey K E, Chalmers J J and Zborowski M 2000 Magnetophoretic mobilities correlate to antibody binding capacities *Cytometry* **40** 307-15
- McCloskey K E, Chalmers J J and Zborowski M 2003 Magnetic cell separation: Characterization of magnetophoretic mobility *Analytical Chemistry* **75** 6868-74
- Mekaru H, Kusumi S, Sato N, Shimizu M, Yamashita M, Shimada O and Hattori T 2007 Fabrication of a spiral microcoil using a 3D-LIGA process *Microsystem Technologies-Micro-and Nanosystems-Information Storage and Processing Systems* **13** 393-402
- Microchem Corporation S-D S
- Minc N, Bokov P, Zeldovich K B, Futterer C, Viovy J L and Dorfman K D 2005 Motion of single long DNA molecules through arrays of magnetic columns *Electrophoresis* **26** 362-75
- Miyake R, Lammerink T S J, Elwenspoek M and Fluitman J H J 1993 Micro-Mixer with fast diffusion. In: *IEEE MEMS'93* (Fort Lauderdale, FL, USA)
- Molday R S, Yen S P S and Rembaum A 1977 Application of Magnetic Microspheres in Labeling and Separation of Cells *Nature* **268** 437-8
- Neagu C R, Jansen H V, Smith A, Gardeniers J G E and Elwenspoek M C 1997 Characterization of a planar microcoil for implantable microsystems *Sensors and Actuators a-Physical* **62** 599-611
- Nguyen T N T and Wereley S T 2002 *Fundamentals and applications of microfluidics*: Artech House Publishers)
- Niu X Z and Lee Y K 2003 Efficient spatial-temporal chaotic mixing in microchannels *Journal of Micromechanics and Microengineering* **13** PII S0960-1317(03)55575-9
- O'Brien J, Hughes P J, Brunet M, O'Neill B, Alderman J, Lane B, O'Riordan A and O'Driscoll C 2001 Advanced photoresist technologies for microsystems *Journal of Micromechanics and Microengineering* **11** 353-8
- Pamme N 2006 Magnetism and microfluidics *Lab on a Chip* **6** 24-38

- Pamme N and Wilhelm C 2006 Continuous sorting of magnetic cells via on-chip free-flow magnetophoresis *Lab on a Chip* **6** 974-80
- Pichl L, Heitmann A, Herzog P, Oster J, Smets H and Schottstedt V 2005 Magnetic bead technology in viral RNA and DNA extraction from plasma minipools *Transfusion* **45** 1106-10
- Porter J and Pickup R W 1998 Separation of natural populations of coliform bacteria from freshwater and sewage by magnetic-bead cell sorting *Journal of Microbiological Methods* **33** 221-6
- Ramadan Q, Samper V D, Puiu D P and Yu C 2006 Fabrication of three-dimensional magnetic microdevices with embedded microcoils for magnetic potential concentration *Journal of Microelectromechanical Systems* **15** 624-38
- Reddy S, Moore L R, Sun L P, Zborowski M and Chalmers J J 1996 Determination of the magnetic susceptibility of labeled particles by video imaging *Chemical Engineering Science* **51** 947-56
- Rida A, Fernandez V and Gijs M A M 2003 Long-range transport of magnetic microbeads using simple planar coils placed in a uniform magnetostatic field *Applied Physics Letters* **83** 2396-8
- Rong R, Choi J W and Ahn C H 2006 An on-chip magnetic bead separator for biocell sorting *Journal of Micromechanics and Microengineering* **16** 2783-90
- Rostaing H, Chetouani H, Gheorghe M and Galvin P 2007 A micromagnetic actuator for biomolecule manipulation *Sensors and Actuators a-Physical* **135** 776-81
- Salle A, Conception d'éléments passifs magnétiques pour convertisseurs de faible puissance, *Thèse Université Paul Sabatier - Toulouse III*, Septembre 2008
- Shaw J M, Gelorme J D, LaBianca N C, Conley W E and Holmes S J 1997 Negative photoresists for optical lithography *Ibm Journal of Research and Development* **41** 81-94
- Song Y J, Kumar C and Holmes J 2004 Fabrication of an SU-8 based microfluidic reactor on a PEEK substrate sealed by a 'flexible semi-solid transfer' (FST) process *Journal of Micromechanics and Microengineering* **14** DOI 10.1088/0960-1317/14/7/013|PII S0960-1317(04)72624-8
- Squires T M and Quake S R 2005 Microfluidics: Fluid physics at the nanoliter scale *Reviews of Modern Physics* **77** 977-1026
- Sritharan K, Strobl C J, Schneider M F, Wixforth A and Guttenberg Z 2006 Acoustic mixing at low Reynold's numbers *Applied Physics Letters* **88**
- Stepukhovich A, Tsupryk A, Kosobokova O, Gavrilov D N, Gorbovitski B, Gudkov G, Tyshko G, Tcherevishnik M and Gorfinkel V 2008 Analysis of DNA sequencing systems based on capillary electrophoresis *Technical Physics* **53** 763-75
- Stroock A D, Dertinger S K W, Ajdari A, Mezic I, Stone H A and Whitesides G M 2002 Chaotic mixer for microchannels *Science* **295** 647-51
- Studer V, Hang G, Pandolfi A, Ortiz M, Anderson W F and Quake S R 2004 Scaling properties of a low-actuation pressure microfluidic valve *Journal of Applied Physics* **95** 393-8
- Sullivan C R and Sanders S R 1996 Design of microfabricated transformers and inductors for high-frequency power conversion *Ieee Transactions on Power Electronics* **11** 228-38

- Suzuki M, Honda H, Kobayashi T, Wakabayashi T, Yoshida J and Takahashi M 1996 Development of a target-directed magnetic resonance contrast agent using monoclonal antibody-conjugated magnetic particles *Nishuyo Byori* **13** 127-32
- Svasek P, Svasek E, Lendl B and Vellekoop M 2004 Fabrication of miniaturized fluidic devices using SU-8 based lithography and low temperature wafer bonding *Sensors and Actuators a-Physical* **115** 591-9
- Tartaj P, Morales M D, Veintemillas-Verdaguer S, Gonzalez-Carreno T and Serna C J 2003 The preparation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine *Journal of Physics D-Applied Physics* **36** PII S0022-3727(03)37541-2
- Teyssier G 2007 Fonctionnalisation de surface de la résine SU-8 pour des applications microfluidiques. (Toulouse: LAAS-CNRS) p 75
- Troussier G 2004 Integration de bobines sur silicium pour la conversion d'énergie. (Toulouse: Paul Sabatier) p 164
- Troussier G, Laur J P, Sanchez J L, Bourrier D, Conedera V, Dilhan M, Fabre N, Lembeye Y, Morel H and Cogitore B 2004 Fabrication of integrated inductors on silicon for fully integrated DC-DC microconverters *Micromachining and Microfabrication Process Technology* **5342** 86-93
- Tucker B A, Rahirntula M and Mearow K M 2005 A procedure for selecting and culturing subpopulations of neurons from rat dorsal root ganglia using magnetic beads *Brain Research Protocols* **16** 50-7
- Tuomikoski S and Franssila S 2005 Free-standing SU-8 microfluidic chips by adhesive bonding and release etching *Sensors and Actuators a-Physical* **120** 408-15
- Unger M A, Chou H P, Thorsen T, Scherer A and Quake S R 2000 Monolithic microfabricated valves and pumps by multilayer soft lithography *Science* **288** 113-6
- Urbanski J P, Thorsen T, Levitan J A and Bazant M Z 2006 Fast AC electro-osmotic micropumps with nonplanar electrodes *Applied Physics Letters* **89**
- Voldman J, Gray M L and Schmidt M A 2000 Liquid mixing studies with an integrated mixer/valve *Micro Total Analysis Systems '98* 181-4
- Vuosku J, Jaakola L, Jokipii S, Karppinen K, Kamarainen T, Pelkonen V P, Jokela A, Sarjala T, Hohtola A and Haggman H 2004 Does extraction of DNA and RNA by magnetic fishing work for diverse plant species? *Molecular Biotechnology* **27** 209-15
- Walther F, Davydovskaya P, Zucher S, Kaiser M, Herberg H, Gigler A M and Stark R W 2007 Stability of the hydrophilic behavior of oxygen plasma activated SU-8 *Journal of Micromechanics and Microengineering* **17** 524-31
- Wang L, Lu J, Marchenko S A, Monuki E S, Flanagan L A and Lee A P 2009 Dual frequency dielectrophoresis with interdigitated sidewall electrodes for microfluidic flow-through separation of beads and cells *Electrophoresis* **30** 782-91
- West J, Karamata B, Lillis B, Gleeson J P, Alderman J, Collins J K, Lane W, Mathewson A and Berney H 2002 Application of magnetohydrodynamic actuation to continuous flow chemistry *Lab on a Chip* **2** 224-30
- Whitesides G M 2006 The origins and the future of microfluidics *Nature* **442** 368-73
- Wirix-Speetjens R, Fyen W, Xu K D, De Boeck J and Borghs G 2005 A force study of on-chip magnetic particle transport based on tapered conductors *Ieee Transactions on Magnetics* **41** 4128-33

- Woias P, Hauser K and Yacoub-George E 2000 An active silicon micromixer for μ TAS applications *Micro Total Analysis Systems 2000, Proceedings* 277-82
- Woytasik M, Grandchamp J P, Dufour-Gergam E, Martincic E, Gilles J P, Megherbi S, Lavalley V and Mathet V 2006 Fabrication of planar and three-dimensional microcoils on flexible substrates *Microsystem Technologies-Micro-and Nanosystems-Information Storage and Processing Systems* **12** 973-8
- Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, Felix R and Schlag P M 2002 Hyperthermia in combined treatment of cancer *Lancet Oncology* **3** 487-97
- Xia Y N and Whitesides G M 1998 Soft lithography *Annual Review of Materials Science* **28** 153-84
- Yang Y, Jiang J S, Du B, Gan Z F, Qian M and Zhang P 2009 Preparation and properties of a novel drug delivery system with both magnetic and biomolecular targeting *Journal of Materials Science-Materials in Medicine* **20** 301-7
- Yaralioglu G G, Wygant I O, Marentis T C and Khuri-Yakub B T 2004 Ultrasonic mixing in microfluidic channels using integrated transducers *Analytical Chemistry* **76** 3694-8
- Yasukawa T, Suzuki M, Sekiya T, Shiku H and Matsue T 2007 Flow sandwich-type immunoassay in microfluidic devices based on negative dielectrophoresis *Biosensors & Bioelectronics* **22** 2730-6
- Yokokawa R, Yoshida Y, Takeuchi S, Kon T and Fujita H 2006 Unidirectional transport of a bead on a single microtubule immobilized in a submicrometre channel *Nanotechnology* **17** 289-94
- Yuen P K 2008 SmartBuild - A truly plug-n-play modular microfluidic system *Lab on a Chip* **8** 1374-8
- Zhang J, Tan K L and Gong H Q 2001 Characterization of the polymerization of SU-8 photoresist and its applications in micro-electro-mechanical systems (MEMS) *Polymer Testing* **20** 693-701
- Zhang T, Zhang P, Li H W, Wu Y H and Liu Y S 2008 Fabrication of micro electromagnetic actuator of high energy density *Materials Chemistry and Physics* **108** 325-30

Résumé

Etude et développement d'une plateforme microfluidique dédiée à des applications biologiques / Intégration d'un actionneur sur substrat souple

Les mutations profondes observées au cours des vingt-cinq dernières années dans le monde de l'électronique ont actuellement cours en biologie, en partie grâce aux biotechnologies. Le concept communément appelé "laboratoire sur puce" (Lab-On-Chips, LOC) doit son essor à l'effort considérable qui a été mené en matière de développement des technologies de micro-fabrication. Le nombre d'outils technologiques disponibles actuellement pour la fabrication de réseaux microfluidiques est important mais la réalisation de systèmes complexes tridimensionnels reste encore un challenge. Le développement des micro- et nanotechnologies à de nouveaux matériaux comme les polymères, et en particulier la SU-8, a permis d'ouvrir la voie à une intégration plus élaborée telle que nous la présentons dans ce travail de thèse. Nous y exposons la démarche et les détails d'une approche consistant en la conception, la modélisation et la fabrication de dispositifs d'actionnement magnétique intégrés au sein de réseaux microfluidique en SU-8 pour la manipulation de billes magnétiques ; le tout étant élaboré sur un substrat souple de type PET. Le développement des outils de caractérisations des systèmes réalisés a également été présenté. Ils ont permis la mise en place d'un protocole expérimental visant à évaluer et quantifier les différents paramètres électriques, thermiques, fluidiques et magnétiques concourant à obtenir un dispositif LOC efficient dans la circulation de fluides, le piégeage de billes magnétiques, leur transfert d'une zone à une autre et leur orientation guidée vers des canaux privilégiés.

Study and development of a microfluidic platform dedicated to biological applications / Integration of a magnetic actuator on a flexible substrate

The profound changes observed over the last twenty five years in the electronics world currently have courses in biology, partly thanks to biotechnology. The concept commonly called "lab-on-chip" (LOC) owes its growth to the considerable effort that has been conducted on technology development of micro-fabrication. The number of technological tools currently available for the manufacture of microfluidic networks is important but the realization of complex three-dimensional systems remains a challenge. The development of micro and nanotechnology for new materials such as polymers, and especially the SU-8, opened the way for more sophisticated integration as we present it in this work. We expose the details of an approach in the design, modeling and fabrication of magnetic actuators integrated into SU-8 microfluidic networks for magnetic beads handling; all being developed on a flexible substrate of PET. The development of characterizations tools systems was also presented. They permit the establishment of an experimental protocol to assess and quantify the different electrical, thermal, fluidic and magnetic parameters contributing to obtain a LOC device in the efficient movement of fluids, trapping of magnetic balls, transfer of one area to another and to their orientation through preferred channels.