

## **ED SMAER**

### **Sujet de thèses 2014**

**Laboratoire :**

Laboratoire d'Électronique et Électromagnétisme (L2E)  
Case 252, Tour 65 - Couloir 65/66 - 2e étage, 4 Place Jussieu, 75252 Paris Cedex 05

**Etablissement de rattachement :** Université Pierre et Marie Curie (UPMC)

**Directeur de thèse et section CNU ou CNRS :** H. Kokabi (Pr1), CNU 63<sup>e</sup> section  
tél : 01-44-27-43-27 / email : [hamid.kokabi@upmc.fr](mailto:hamid.kokabi@upmc.fr)

**Codirection et section CNU ou CNRS :** (thèse en co-tutelle internationale)

Dr. Hans-Joachim Krause, Group Leader: Magnetic Field Sensors,  
Institute of Bioelectronics, Peter Gruenberg Institute, Research Center Juelich, Germany

**Titre de la thèse :**

Conception, modélisation multiphysique et réalisation d'un microsystème électromagnétique de détection des nanoparticules magnétiques dans les puces microfluidiques pour les analyses biologiques

**Collaborations dans le cadre de la thèse :**

- Laboratoire d'Interface et Systèmes Electrochimiques (LISE, UMR 8235, UPMC), Jean GAMBY (CR1, CNRS).
- Laboratoire Physicochimie des Electrolytes et Nanosystèmes Interfaciaux (PHENIX, UMR 8234), Vincent DUPUIS (MC).
- Unité « Adaptation des Plantes aux Contraintes Environnementales » (APCE, URF5), Sandrine LEBRETON (LANFRANCHI) (MC).

**Rattachement à un programme :**

Cette activité de recherche est rattachée au Partenariat Hubert Curie (PHC) obtenu conjointement avec l'institut partenaire en Allemagne dans le cadre du programme PROCOPE 2014 qui couvre les frais de déplacements pour les chercheurs permanents et les doctorants impliqués pour la période de Janvier 2014 à décembre 2015.

**Le sujet peut être publié sur le site web de l'ED SMAER :** OUI

#### **Résumé du sujet :**

L'analyse biologique avec des mesures magnétiques de haute sensibilité est un nouveau type de diagnostic immunochimique utilisant des nanoparticules magnétiques comme marqueurs au lieu des enzymes, radio-isotopes ou des composés fluorescents classiques. Cette nouvelle méthode d'analyse implique la liaison spécifique d'un anticorps à son antigène avec un marqueur magnétique lié à un élément de cette liaison. La présence de nanoparticules magnétiques est ainsi détectée par un micro-capteur magnétique qui mesure la variation de champ magnétique induit. Le signal mesuré par le magnétomètre est fonction de la quantité de l'élément à analyser (virus, toxines, bactéries, etc.). Les puces microfluidiques permettent aussi d'utiliser de très faibles quantités de matériel biologique, réduisant ainsi de plusieurs ordres de grandeurs les prélèvements à effectuer et le temps nécessaire pour la bioanalyse ce qui peut être très efficace dans le cas des épidémies ou pandémies, la sécurité alimentaire, le contrôle des stupéfiants et les pollutions environnementales. Ce sujet de thèse s'appuie sur des compétences complémentaires et pluridisciplinaires des équipes de recherche associées. L'objectif est de concevoir, d'effectuer les modélisations multiphysiques et de réaliser un microsystème électromagnétique d'agrégation et de détection des nanoparticules magnétiques dans une puce microfluidique, pour les analyses biologiques.

## Sujet développé

### Contexte:

Les nanoparticules magnétiques ont eu un essor considérable au cours de la dernière décennie. Outre le domaine du diagnostic médical, de plus en plus d'anticorps produits par la biotechnologie sont utilisés dans les domaines des sciences de l'environnement et du contrôle de la qualité alimentaire. Le domaine de l'actionnement et la détection des nanoparticules magnétiques dans les systèmes microfluidiques pour les applications en analyses biologiques intéresse déjà plusieurs laboratoires au niveau international. Le défi actuel pour les microsystèmes magnétiques à base de puces microfluidiques réside dans l'intégration d'une méthode de caractérisation fine et appropriée des particules magnétiques.

Au laboratoire L2E, une unité d'actionnement magnétique (dite "micro-pince magnétique") et une unité de détection magnétique sélective doivent donc être combinées, pour la première fois, à une très faible distance de la zone d'inspection. Des nanoparticules magnétiques adaptées seront synthétisées et caractérisées au laboratoire PHENIX et positionnées dans une structure micro-fluidique réalisée au laboratoire LISE. Les mesures, non invasives, sans contact avec les réactifs biologiques analysés et sans présence de microélectrodes dans les microcanaux, permettent de ne pas altérer le matériel biologique pour pouvoir le préserver et le réutiliser. Par rapport aux techniques actuelles, la rapidité opérationnelle permettra d'accéder à des mesures en temps réel. Dès lors, les mesures peuvent être multipliées pour suivre la cinétique des associations/dissociations de ligands, le tout à partir de très faibles volumes de réactifs.

Au cours des études préliminaires en collaboration avec le laboratoire LISE et l'"Institute of Bioelectronics" en Allemagne, un cahier des charges pour l'actionnement et la détection de particules paramagnétiques circulant dans les microcanaux réalisés dans les matériaux en polymère PET (PolyEthylene Terephthalate) a été élaboré. Les expériences ont été effectuées sur un prototype incluant un électroaimant confectionné à partir d'une pointe ferromagnétique commandée en courant pour l'agrégation des particules magnétiques. Les résultats préliminaires de conception, de modélisations électromagnétiques et d'expérimentations ont été présentés à la conférence internationale «Magnetic Measurement, MM2012» et publiés dans une revue internationale [1]. Ces études ont montré que la méthode de détection la mieux adaptée est celle du mélange de fréquences des signaux d'excitation avec, par ailleurs, une faible distance entre le capteur magnétique de type SQUID et le microcanal en PET.

### Objectifs :

Ce sujet de recherche pluridisciplinaire et collaboratif s'inscrit parfaitement dans la politique scientifique de l'UPMC et de Sorbonne Université concernant le développement de la recherche en ingénierie biomédicale. Il permet de combiner les compétences scientifiques et les connaissances complémentaires des équipes impliquées [1 à 12]. Pour cette activité et dans un premier temps, un système de détection magnétique SQUID (Superconducting Quantum Interference Device) avec une très faible distance entre la partie froide (capteur) et la partie chaude (échantillon à mesurer) sera élaboré. Des techniques de caractérisation de nanoparticules magnétiques comme la magnéto-relaxométrie (MRX), la susceptométrie AC (ACS) et la susceptométrie non linéaire AC (NL-ACS) et le mélange de fréquences seront mises en œuvre en utilisant le système de détection SQUID. Des structures microfluidiques seront réalisées et caractérisées pour la détection des nanoparticules magnétiques. Les modélisations multiphysiques analytique et numérique de l'actionnement et la détection magnétique seront effectuées pour l'optimisation des tailles des canaux microfluidiques et les distances opérationnelles. Enfin, ces puces microfluidiques seront combinées avec des structures d'actionneur magnétique en forme de matrice planaire de micro-fils afin d'atteindre un actionnement magnétique des nanoparticules. L'objectif final est l'intégration des différents éléments dans un seul dispositif (technologie Lab-on-chip).

## Résultats attendus :

Ce sujet de thèse permet d'approfondir la recherche menée au L2E en modélisation multiphysique et instrumentation électromagnétique au sein du thème MINA (Micro et Nanoélectronique) en lien avec les applications biomédicales de l'électromagnétisme développées dans le thème ABILE (Applications BIomédicales de L'ingénierie Electronique). Les résultats attendus à l'issue de ce projet pourront mener à des transferts technologiques et intéresser des petites et moyennes entreprises, qui développent des systèmes d'analyses pour la quantification des protéines en biotechnologie et également les analyses biologiques pour la médecine.

Sur la base des travaux réalisés, un consortium de laboratoires de recherche et d'entreprises pourrait être organisé dans le cadre d'un projet européen pour développer un système d'immunodétection magnétique. Dans ce système une mesure en temps réel de la concentration de virus, de bactéries et de protéines et un test de leurs fonctionnalités sur la base de l'interaction de l'antigène - anticorps devient possible. Pour les applications de Lab-on-Chip, cette technique serait purement magnétique tant dans la mise en action des réactifs que dans la détection des analytes. Cette nouvelle plate-forme d'analyse peut également être utilisée dans la quantification à faible coût de protéines thérapeutiques et la mise en place des systèmes appropriés et performants de surveillance et de contrôle de qualité.

## Références :

- [1] F. Sarreshtedari, H. Kokabi, J. Gamby, K. A. Ngo, H.-J. Krause, M. Fardmanesh, "Aggregation and detection of magnetic nanoparticles in microfluidic channels", *Journal of Electrical Engineering*, N° 63, pp. 27-31 (2012).
- [2] M. Faure, M. Kechadi, B. Sotta, J. Gamby, B. Tribollet, "Contact Free Impedance Methodology for Investigating Enzymatic Reaction into Dielectric Polymer Microchip", *Electroanalysis*, Vol 25, 5, pp. 1151-58 (2013).
- [3] I. Valsecchi, E. Guittard-Crilat, R. Maldiney, Y. Habricot, S. Lignon, R. Lebrun, E. Miginiac, E. Ruelland, E. Jeannette and S. Lebreton, "The intrinsically disordered C-terminal region of Arabidopsis thaliana TCP8 transcription factor acts both as a transactivation and self-assembly domain" *Mol. BioSyst.* 9: pp. 2282-95 (2013).
- [4] P. Rinklin, H.-J. Krause, B. Wolfrum, Actuation and tracking of a single magnetic particle on a chip, *Appl. Phys. Lett.* 100, 014107 (2012).
- [5] A. Abou-Hassan, S. Neveu, V. Dupuis, V. Cabuil, "Synthesis of cobalt ferrite nanoparticles in continuous-flow microreactors", *RSC Advances*, 2, pp. 11263-66 (2012).
- [6] G. Béalle, R. Di Corato, J. Kolosnjaj-Tabi, V. Dupuis, O. Clément, F. Gazeau, C. Wilhelm, C. Ménager, "Ultra Magnetic Liposomes for MR Imaging, Targeting, and Hyperthermia", *Langmuir*, 28 (32), pp. 11834-42 (2012).
- [7] H.-B. Hong, H.-J. Krause, K.-B. Song, C.-J. Choi, M.-A. Chung, A. Offenhäusser, Detection of two different Influenza A viruses using an ELIFA system and a magnetic biosensor, *J. Immunol. Meth.* 365, pp. 95-100 (2011).
- [8] F. Sarreshtedari, S. Razmkhah, N. Hosseini, K. Mehrany, H. Kokabi, H.-J. Krause, J. Schubert, M. Banzet, and M. Fardmanesh, "Analytical model for the extraction of flaw-induced current interactions for SQUID NDE", "IEEE Transactions on Applied Superconductivity", Vol. 21, N° 4, pp. 3442-46, (2011).
- [9] J. Gamby ; A. Rudolf ; M. Abid ; H. H. Girault ; C. Deslouis ; B. Tribollet, "Polycarbonate microchannel network with carpet of Gold NanoWires as SERS-active device". *Lab on a Chip*, Vol. 9, N° 12, pp.1806-1808, (2009)
- [10] L. Bettaieb, H. Kokabi, M. Poloujadoff, A. Sentz, and H. J. Krause, "Analysis of Some Non Destructive Evaluation Experiments Using Eddy Currents", "Research in Nondestructive Evaluation", vol. 20, n°3, pp. 159-177 (2009).
- [11] J. Gamby, M. Lazerges, H. H. Girault, C. Deslouis, C. Gabrielli, H. Perrot, B. Tribollet, "Piezoelectric polymer microchip as an alternative to QCM for biosensor development", *Analytical Chemistry*, 80, pp. 8900-8907, (2008).
- [12] H.-J. Krause, N. Wolters, Y. Zhang, A. Offenhäusser, P. Miethe, M.H.F. Meyer, M. Hartmann, M. Keusgen, Magnetic particle detection by frequency mixing for immunoassay applications, *J. Magn. Magn. Mater.* 311, 436-444 (2007).