

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉTUDES DES CONFIGURATIONS SPATIO-TEMPORELLES DU CHAMP MAGNÉTIQUE
SUR LE CONTRÔLE DES BACTÉRIES MAGNÉTOTACTIQUES

DUMITRU LOGHIN

INSTITUT DE GÉNIE BIOMÉDICAL
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

MÉMOIRE PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLÔME DE MAÎTRISE ÈS SCIENCES APPLIQUÉES
(GÉNIE BIOMÉDICAL)

DÉCEMBRE 2016

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Ce mémoire intitulé:

ÉTUDES DES CONFIGURATIONS SPATIO-TEMPORELLES DU CHAMP MAGNÉTIQUE
SUR LE CONTRÔLE DES BACTÉRIES MAGNÉTOTACTIQUES

présenté par : LOGHIN Dumitru

en vue de l'obtention du diplôme de : Maîtrise ès sciences appliquées

a été dûment accepté par le jury d'examen constitué de :

M. GOSELIN Frédérick, Doctorat, président

M. MARTEL Sylvain, Ph. D., membre et directeur de recherche

M. MOHAMMADI Mahmood, Ph. D., membre et codirecteur de recherche

M. KADOURY Samuel, Ph. D., membre

DÉDICACE

À la mémoire de George Emil Palade (1912 - 2008)

REMERCIEMENTS

L'achèvement de ce travail a été possible avec le soutien scientifique et moral de plusieurs personnes auxquelles je suis très reconnaissant.

Je tiens tout d'abord à exprimer toute ma reconnaissance à mon Directeur de recherche le Dr. Sylvain Martel. Je le remercie de m'avoir accepté de faire partie de l'équipe du laboratoire de NanoRobotique comme un candidat apte de contribuer à des projets des recherches d'une grande importance.

J'adresse mes sincères remerciements à mon Co-Directeur de recherche le Dr. Mahmood Mohammadi pour son appui à mes projets de recherches avec son énorme expertise. Au cours de ma maîtrise, j'ai reçu de lui nombreux conseils qui ont contribué à mon apprentissage.

Un spécial remerciement est destiné au superviseur du laboratoire M. Charles Tremblay pour le support technique, révision de travaux scientifiques et l'encouragement moral. Ces supports étaient une aide inestimable pour passer à travers différents moments décisifs.

Je remercie également mes collègues, M. Maxime Latulippe, Mme. Maryam Tabatabaei pour la révision de l'article scientifique.

Je tiens à remercier tous les membres du laboratoire de NanoRobotique qui ont eu sa contribution aux tous mes projets de recherches : M. Arash Azizi, Mme. Yasamin Majedi, M. Kévin Gagné, M. Alexandre Bigot, M. Ning Li, Mme. Samira Taherkhani.

Je remercie ma compagne de la vie Olga et mon fils Mark pour leur soutien pendant ces longues années d'études. Vous avez été ma source continue d'inspiration sans laquelle j'aurais sans doute été découragé par les difficultés liées à ces activités académiques.

RÉSUMÉ

Depuis que les scientifiques se sont intéressés à travailler à l'échelle nano et micro, la création de véhicules qui puissent y travailler est devenue une nécessité. Ces véhicules sont des nano-micro robots qui doivent fonctionner dans ces milieux de manière autonome et contrôlée. L'une des plus grandes utilités de ces nano-micro robots, par exemple, est leur utilisation dans un système microvasculaire pour transporter des agents thérapeutiques vers les tumeurs cancéreuses de façon contrôlée. La technologie de fabrication des robots artificiels actuelle n'est pas en mesure de fournir ce nano-micro robot. Pour contourner cette limitation, nous avons choisi un micro robot déjà existant dans la nature. C'est la bactérie magnétotactique *Magnetococcus Marinus* souche MC-1, d'une taille de 2 μm de diamètre et ayant : 1) une autonomie de mouvement grâce à son propre système de propulsion fourni par deux moteurs moléculaires (flagelles), 2) une chaîne de particules nanométriques magnétiques (magnétosomes), qui permet à la bactérie de s'aligner avec le champ magnétique et de se propulser dans la direction du champ. En plus, les microrobots ont la capacité de réaliser des tâches dans l'environnement micrométrique comme : la microfabrication et le transport.

L'équipe du laboratoire NanoRobotique de Polytechnique de Montréal a développé une plateforme de contrôle des bactéries magnétiques dans le but de contrôler leurs déplacements dans un système *in vivo*, et ainsi de transporter des agents thérapeutiques directement dans le cancer. Autrement dit, cette nouvelle plateforme permet de guider la bactérie magnétotactique vers une cible prédéfinie.

L'objectif de ce mémoire de recherche est d'améliorer la modélisation du champ magnétique de cette plateforme. Cette nouvelle modélisation permettra de réduire les durées d'agrégation et de déplacement des bactéries magnétiques tout en augmentant la performance de la plateforme. D'abord, une méthode de contrôle basée sur la géométrie spatiale du champ magnétique a été développée et validée. Finalement, une étude de comportement des bactéries magnétiques exposées au champ magnétique alternatif a été effectuée afin de pouvoir développer une technique novatrice de contrôle.

ABSTRACT

Working at the nano and micro scale environment has provided scientists with an immense opportunity to explore within small and previously unreachable areas. Evidently, creation of vehicles that could facilitate such careful maneuver has gained a lot of interest. These vehicles are nanomicrobots that perform autonomously under controlled environment. Among many research disciplines that could advance with such miniature system, drug delivery and navigation is one of the most beneficial uses for these controlled nanomicrobots; acting as therapeutic agent carriers targeting cancerous tumors by traveling through complex microvascular structures.

Current artificial robot technology lacks maturity in manufacturing mass scale nanomicrobots. Therefore, inspired by nature, we chose special bacteria *bona fide* to serve as microrobots. Magnetotactic *Magnetococcus Marinus* strain MC-1 has: 1) an autonomy movement with its own propulsion system provided by two molecular motors (flagella) and 2) a chain of magnetic nanoparticles (magnetosomes) acting as a compass that aligns the moving bacteria in the direction of external magnetic field. These 2 μm diameter bacteria have the ability to perform as actuators, micro-fabricators and transporters.

Polytechnique NanoRobotics Montreal laboratory team has developed a magnetic controller platform to control these bacteria *in vivo* and deliver therapeutic agents directly into the cancer tissue. In other words, this platform helps navigate the magnetotactic bacteria to the predefined target.

The objective of this research thesis is to improve the magnetic field modeling of this platform. Our new proposed model will reduce the bacteria displacement and aggregation time while increasing the performance of the platform. At the beginning, a control method based on the spatial configuration of the magnetic field has been developed and validated. And at the end, a study on magnetic bacteria behavior exposed to alternating magnetic field is performed in order to develop an innovative control technique.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE.....	III
REMERCIEMENTS	IV
RÉSUMÉ.....	V
ABSTRACT	VI
TABLE DES MATIÈRES	VII
LISTE DES TABLEAUX.....	XI
LISTE DES FIGURES	XIII
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	XVIII
CHAPITRE 1 INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 2 REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	3
2.1 Les microrobots dans le domaine biomédical	3
2.1.1 Microrobots artificiels	4
2.1.2 Microrobots naturels	6
2.2 Les bactéries magnétotactiques (BMT).....	7
2.3 L'utilisation de BMT dans le domaine biomédical.....	11
2.4 Contrôle magnétique de BMT.....	12
2.5 Objectif de recherche	15
CHAPITRE 3 DÉMARCHE DE L'ENSEMBLE DU TRAVAIL DE RECHERCHE ET ORGANISATION GÉNÉRALE DU DOCUMENT INDIQUANT LA COHÉRENCE DES ARTICLES PAR RAPPORT AUX OBJECTIFS DE LA RECHERCHE	17
CHAPITRE 4 ARTICLE 1 : IMPROVED THREE-DIMENSIONAL REMOTE AGGREGATIONS OF MAGNETOTACTIC BACTERIA FOR TUMOR TARGETING.....	20
4.1 Introduction	20
4.2 Theory	21

4.2.1	2D planar MTB aggregation	21
4.2.2	3D MTB aggregation	22
4.2.3	Moving the aggregation zone	23
4.3	Materials and methods	26
4.3.1	Magnetotaxis platform	26
4.3.2	Preparation of MTB	26
4.3.3	Experimental setup and simulations.....	26
4.3.4	Simulation validation	30
4.4	Results and discussion.....	30
4.5	Conclusion.....	33
CHAPITRE 5 DÉVELOPPEMENT DE LA PLATEFORME ET DE L'APPLICATION INFORMATIQUE POUR L'ÉTUDE D'OBSERVATION MICROSCOPIQUE DE LA RÉPONSE DE BMT AU CHANGEMENT RAPIDE DE DIFFÉRENTES GÉOMÉTRIES DE CHAMP MAGNÉTIQUE		34
5.1	Montage expérimental.....	34
5.1.1	Contraintes de développement	34
5.1.2	Description de la plateforme	36
5.1.3	Générateur de champs magnétiques.....	38
5.1.4	Circuit pont en H.....	40
5.1.5	Source de tension	41
5.1.6	Microcontrôleur.....	42
5.1.7	Validation du montage	44
5.2	Communication avec le microcontrôleur	46
5.3	Description du logiciel de simulation.....	47
5.3.1	Équation Biot-Savart pour le fil fini.....	47

5.3.2	Validation de la simulation du solénoïde	51
5.3.3	L'interface du simulateur	53
5.4	Limites.....	55
5.5	Conclusion.....	56
CHAPITRE 6 ARTICLE 2 : EXPLOITING THE RESPONSES OF MAGNETOTACTIC BACTERIA ROBOTIC AGENTS TO ENHANCE DISPLACEMENT CONTROL AND SWARM FORMATION FOR DRUG DELIVERY PLATFORMS		57
6.1	Introduction	57
6.2	Theory	60
6.2.1	Mathematical model of the instantaneous virtual magnetic field configuration for MTB	60
6.2.2	The four coils magnetotaxis platform for microscopic applications.....	61
6.2.3	The uniform MFC case	63
6.2.4	The non-uniform MFC case	68
6.3	Materials and methods	70
6.3.1	Magnetotaxis platform	70
6.3.2	Preparation of MTB	71
6.3.3	Working space of magnetotaxis platform	71
6.3.4	Capture image	72
6.3.5	Validation of existence of IVMFC and measurement of the BFR.....	72
6.3.6	Validation of MTB swarm angular control with IVMFC	73
6.3.7	Validation of the bacteria random motion at BRF	73
6.3.8	MTB aggregation and displacement	74
6.4	Results and Discussion.....	76
6.5	Summary	84

6.6	Conclusion.....	85
CHAPITRE 7	DISCUSSION GÉNÉRALE	86
CHAPITRE 8	RECOMMANDATIONS.....	88
8.1	La méthode présentée dans le chapitre 4.....	88
8.2	La méthode présentée dans le chapitre 6.....	88
8.3	Logiciel de simulation.....	88
8.4	Algorithme d'estimation de la performance de contrôle de BMT	89
8.5	Imagerie par des particules magnétiques « Magnetic Particle Imaging » (MPI)	89
CHAPITRE 9	CONCLUSION	90
RÉFÉRENCES.....		91

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 3-1 : La méthodologie de recherche.....	17
Table 4-1 : Specification of the magnetotaxis platform coils	26
Table 4-2 : Magnetic field sequence 1 (aggregation at position P_0).....	28
Table 4-3 : Magnetic field sequence 2 (aggregation at position P_1).....	29
Table 4-4 : Magnetic field sequence 3 (aggregation at position P_2).....	29
Table 4-5 : Magnetic field sequence 4 (aggregation at position P_3).....	29
Tableau 5-1 : Spécification générale de toutes les bobines utilisées dans cette plateforme	39
Tableau 5-2 : Le tableau de vérité du circuit pont en H nous indique à la case « SENS » la direction du courant ou l'absence de celui-ci, selon des signaux électriques appliqués à l'entrée du circuit.....	41
Tableau 5-3 : Illustre une séquence qui commute les bobines électriques sur l'axe-x pour induire un champ magnétique orienté dans le même sens avec une durée de 1000 ms. Le deuxième évènement de la séquence configure les bobines électriques de l'axe-z, alimentant le courant pour une durée de 1000 ms et y générant ainsi un champ magnétique dans le même sens. Ces deux réglages représentent des configurations Helmholtz orthogonalement orientées.	43
Tableau 5-4 : Représente la liste des instructions de communication entre l'ordinateur et le microcontrôleur.	43
Tableau 5-5 : Tableau de teste et de validation du montage	45
Tableau 5-6 : La valeur d'intensité du champ magnétique généré par solénoïde observée à une distance de 5 mm simulé et mesuré.....	52
Table 6-1 : Sequence of two uniform MFC oriented along the x -axis and z -axis. The positive and negative signs represent the normalized feeding current directions. The positive current sign in a coil induces a dipole with its South Pole oriented toward the positive direction of coil axis as per the right-hand rule. Otherwise, the negative current sign will orient the South Pole direction toward the negative direction of a coil axis	64
Table 6-2 : Sequence of two uniform MFC, with adjustable contribution time ratio.	67

Table 6-3 : Sequence of contribution manipulation of four uniform MFC (Figure 6-3) induced by two pair coils in bidirectional sense.	67
Table 6-4: Sequence of four non-uniform MFC configured with an arbitrary ratio exposure profile.	69
Table 6-5: Electrical solenoid specification used in our magnetotaxis platform	70
Table 6-6: The sequence and five ratio profile configurations to aggregate the MTB in the planned positions P_0 , P_1 , P_2 , P_3 and P_4	76

LISTE DES FIGURES

Figure 2-1 : Photographie de la bactérie magnétotactique (BMT) <i>Magnetococcus Marinus</i> MC-1 prise à l'aide d'un microscope électronique par lequel nous pouvons voir le magnétosomes.	8
Figure 2-2 : La figure illustre schématiquement la distribution de deux types de BMT polaire (à la recherche du nord et à la recherche du sud) par rapport aux hémisphères de la planète.	9
Figure 2-3 : Illustre l'alignement d'une bactérie au vecteur du champ magnétique. L'interaction du champ magnétique externe sur la chaîne de magnétosomes induit un moment mécanique angulaire.	10
Figure 2-4 : Photographie de la plateforme magnétotaxis, qui a été utilisée pour réaliser plusieurs expériences [8], [40].	13
Figure 2-5 : Illustre la réponse de la BMT à l'application d'un vecteur magnétique avec le sens contraire à la direction de la propulsion de la BMT. La valeur du rayon tend à diminuer quand l'intensité du champ augmente [44].	14
Figure 4-1 : (A) Isometric view of the B vector field when feeding two opposite coil on axis Y. (B) XY plane showing the field divergence. (C) XZ plane showing the field convergence.	21
Figure 4-2 : MFC structure of a single aggregation sequence event. The MTB follow the arrows toward the axis of convergence. The frontier of the volume of interest (FVI) shows the 0.05 mT limit on the axis of convergence.	22
Figure 4-3 : Virtual magnetic monopole resulting from the time multiplexing of six MFC.	23
Figure 4-4 : Shifted virtual magnetic monopole resulting from the time multiplexing of six MFC displaced on the x-axis.	24
Figure 4-5 : Translation of the system of reference from B_{xyz} to the system of reference of the FVI plane $B_{\alpha\beta n}$. The perpendicular projection of the aggregation position P in observed position P' in FVI plane is AA.	25
Figure 4-6 : Desired trajectory of the aggregation for the tests.	27
Figure 4-7 : Illustration of the virtual magnetic monopole generated by sequence 1, which was configured for the 47 mm petri dish to create an aggregation volume at position P_0	27

Figure 4-8 : Virtual magnetic monopole generated by sequence 2, which was configured for aggregation at P_1 .	28
Figure 4-9 : Illustration of the method used to measure and validate sequence configurations. The case on this figure corresponds to sequence 2, event 1 ($X_- = -60A$; $X_+ = 30.35A$; $Z_- = -6.5A$).	30
Figure 4-10 : Experimental results of the aggregation and displacement of a MTB swarm. (A) Aggregation at P_0 . From (B) to (E) respectively, moving MTB to P_1 , P_2 , P_3 and back to P_0 . (F) Side view showing the vertical distribution of MTB during the last MFC sequence.	32
Figure 5-1 : Le schéma général de la plateforme expérimentale utilisé pour l'étude du comportement des bactéries aux différentes fréquences du champ magnétique et pour le contrôle des agrégats de BMT.	37
Figure 5-2 : Photographie de la plateforme magnétotactique installée sous l'objectif de microscope. Les étiquettes montrent différentes parties du montage expérimental.	38
Figure 5-3 : Illustre schématiquement la configuration géométrique du générateur de champ magnétique. Le système de coordonnées est configuré d'une telle façon que l'axe-x croise le centre d'une paire de bobines et que l'axe-z croise le centre d'une autre paire de bobines. Ainsi, l'origine du système de coordonnées se positionne au milieu de la plateforme.	39
Figure 5-4 : Illustre le schéma électrique standard du pont en H, basé sur les transistors bipolaires.	41
Figure 5-5 : La photographie du montage montrant le microcontrôleur ATmega 328P et son raccordement au circuit.	42
Figure 5-6 : Illustre l'activité magnétique de la bobine électrique « X- » aux stabilisations des courants avec les sens : positif et négatif d'une durée de pulsation de 1 mT.	45
Figure 5-7 : Capture de l'écran de l'interface du logiciel de contrôle de la plateforme expérimentale.	46
Figure 5-8 : Mesure de l'activité magnétique à l'intérieur de la plateforme. Cette activité magnétique se lance au moment où le microcontrôleur reçoit l'instruction « START » et prend fin à l'instruction « STOP ».	46

- Figure 5-9 : Illustration de l'approximation par segmentation d'un courant circulant sur une trajectoire non linéaire. La contribution de tous les segments donne le vecteur de flux magnétique résultant de la sommation de tous les vecteurs de flux magnétiques induits par la source de courant orientés arbitrairement dans l'espace.....48
- Figure 5-10 : Illustre la simulation de la bobine électrique d'un rayon de 7 cm pour 25 tours de spires.....49
- Figure 5-11 : La comparaison entre les données réelles et calculées pour différentes résolutions. L'axe des abscisses représente la résolution radiale, c'est-à-dire le nombre de segments pour une spire.50
- Figure 5-12 : Illustre la représentation graphique d'un solénoïde simulé par notre logiciel en utilisant la spécification présenté dans le Tableau 5-1.....50
- Figure 5-13 : Les valeurs de simulation du champ magnétique de deux logiciels : FEMM et notre simulateur.52
- Figure 5-14 : Les captures des écrans de l'interface du simulateur montrent en premier plan la simulation de la plateforme. L'image en haut montre l'interface en affichant le champ magnétique dans l'espace représenté par une coupe en plan. Pour ce qui est de l'image en bas, celle-ci montre l'interface en affichant le champ magnétique dans l'espace représenté par un volume.....54
- Figure 5-15 : Illustre l'application de l'algorithme de « Marching Cube » pour identifier les agrégations possibles des BMT pendant l'expérience. L'image à gauche illustre une agrégation générée au centre de la plateforme. Et, l'image au centre montre une agrégation générée à gauche du centre de la plateforme. Enfin, l'image à droite montre une agrégation générée à droite du centre de la plateforme.....55
- Figure 6-1 : Schematic representation of the 4-coil version of the magnetotaxis platform used during the tests. This platform is based on two pairs of coils placed in an orthogonal square configuration along the x -axis and z -axis, defining the center xz -plane.....62
- Figure 6-2 : Resulting magnetic flux vector from the summation of all induced magnetic flux vectors generated by arbitrarily oriented current sources in space.63

Figure 6-3 : Illustration of the vector field of MFCs with the same intensity but perpendicularly oriented to each other. (A) Overview of the system, (B) $I_{x+} = I_{x-} = 1$, (C) $I_{x+} = I_{x-} = -1$, (D) $I_{z+} = I_{z-} = -1$ and (E) $I_{z+} = I_{z-} = 1$	64
Figure 6-4 : (A) Illustration a stepwise MTB swimming path during the MFC sequence presented in Table 6-1, (B) illustration of the electrical diagram of feeding electrical coils during the presented sequence, in Table 6-1.	65
Figure 6-5 : Example of the contribution ratio for generating an IVMFC vector (green) by two unequal ratio contributions of two uniform MFC vectors, where the MFC oriented along the x -axis is exposed to 60% of the whole sequence period.	67
Figure 6-6 : On the left, an IVMFC generated by time multiplexing four non-uniform MFCs made by one coil at a time with equal contribution. On the right, the corresponding magnetic flux on the axis of a coil.	69
Figure 6-7 : Example of MTB aggregation displacement at the position $P (-2.3, 0, 0)$. The white spot represents a volume of the magnetic field intensity of less than 50 μ T representing a volume where the MTB will aggregate.....	70
Figure 6-8 : Planned trajectories for the displacement of the MTB aggregation in the validation tests.....	75
Figure 6-9 : The five IVMFCs used in the test of MTB aggregation displacement: (A) $P_0(0, 0, 0)$; (B) $P_1(-2.3, 0, 0)$; (C) $P_2(0, 0, -2.8)$; (D) $P_3(2.8, 0, 0)$; (E) $P_4(0, 0, 2.8)$	75
Figure 6-10 : Displacements of the MTB being exposed to the sequence presented in Table 6-1, using a sequence frequency ranging from 0.5 Hz to 500 Hz.	78
Figure 6-11 : Correlation between the linearity path and the MTB frequency response within the range 0.5 Hz to 500 Hz.....	79
Figure 6-12 : Images of the directional controlled MTB achieved by configuring the ratio of exposure for the Table 6-2 events.	80
Figure 6-13 : Angular MTB swarm orientation dependences to the MFC ratios.	80
Figure 6-14 : Bacteria random motion behavior by cancelation of the magnetic field with four uniform MFC with equal ratios.	81

Figure 6-15 : Images used in the validation of the magnetic steering effectiveness control. A) $R_1=0.5$ $R_2=0.5$, B) $R_1=0.525$ $R_2=0.47$, C) $R_1=0.55$ $R_2=0.45$, D) $R_1=0.575$ $R_2=0.425$, E) $R_1=0.6$ $R_2=0.4$, F) $R_1=0.7$ $R_2=0.3$, G) $R_1=0.8$ $R_2=0.2$, H) $R_1=0.9$ $R_2=0.1$, I) $R_1=1.0$ $R_2=0.0$.
82

Figure 6-16 : Magnetic steering effectiveness against inequality rank ratio contributions between two opposite MFCs. The equal contribution turns the MTB motion to a bacteria random motion by cancelling the magnetic field, while increasing the difference between the two ratios makes the MTB move in a controlled fashion toward the dominant MFC.83

Figure 6-17 : Experimental results of the aggregation and displacement of a MTB swarm using the sequence of five exposure profile configurations to achieve predefined positions: (A) $P_0(0, 0, 0)$; (B) $P_1(-2.3,0,0)$; (C) $P_2(0,0,-2.8)$; (D) $P_3(2.8,0,0)$; (E) $P_4(0,0,2.8)$; (F) $P_0(0, 0, 0)$84

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AA	Axe d'agrégation (« Axis of Aggregation »)
BMT	Bactéries magnétotactiques
BRF	Réponse en fréquence des bactéries (« Bacteria Frequency Response »)
FOV	Champ de vision (« Field Of View »)
FVI	Frontière du volume d'intérêt (« Frontier of the Volume of Interest »)
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IVMFC	Configuration de champs magnétiques virtuel instantanée (« Instantaneous Virtual Magnetic Field Configuration »)
MFC	Configurations de champs magnétiques (« Magnetic Field Configurations »)
MTB	Bactéries magnétotactiques (« Magnetotactic Bacteria »)

CHAPITRE 1 INTRODUCTION

Au cours des dernières années, la bactérie magnétotactique (BMT) *Magnetococcus Marinus* MC-1, agissant comme un microrobot de la taille d'approximative de 2 μm , commence à susciter de plus en plus d'intérêt dans différents domaines, particulièrement pour des applications biomédical. La MC-1 utilise des flagelles pour sa propulsion et sa navigation est dirigée par le champ magnétique externe si celui-ci est assez grand. Ce champ induit un moment magnétique sur des organelles nanométriques connues sous le nom de magnétosomes. Étant exposée au champ magnétique, la chaîne de magnétosomes s'aligne avec les lignes magnétiques du champ, agissant comme l'aiguille d'une boussole. Plusieurs recherches démontrent la capacité de la BMT à transporter des charges plus grandes que sa taille tout en étant contrôlé à distance par un système électronique et informatique. Cette capacité nous permet d'utiliser la BMT comme un biotransporteur pour la livraison ciblée d'agents thérapeutiques contre le cancer. Le groupe de recherche du laboratoire NanoRobotique de Polytechnique de Montréal a réalisé un premier avancement technologique important au niveau du contrôle tridimensionnel de la BMT. En fait, cette technique consiste à ajuster le champ magnétique, en utilisant des séquences de plusieurs configurations du champ généré, dans un système des bobines électriques appelé plateforme de magnétotaxisme. Cependant, des questions demeurent non résolues au niveau du déplacement précis de l'agrégat des BMT et de la performance de la plateforme.

Dans ce mémoire, des études sont présentées sur la modulation du champ magnétique pour le guidage des BMT dans le but de former des agrégats à des positions arbitraires à l'intérieur de la plateforme magnétique. La première approche consiste à créer un monopole magnétique virtuel en utilisant une séquence de six configurations de champ magnétique. Dans cette séquence chaque configuration génère un champ magnétique dont les orientations spatiales des lignes du champ forment un espace de convergence pour les BMT. L'axe de révolution du champ magnétique créé dans cette espace est appelé l'axe de convergence. En conséquence, l'agrégation des BMT se crée au point d'intersection des axes de convergences générés par la séquence des configurations du champ magnétique. Cette méthode demande un algorithme de configuration du champ afin de créer des agrégats de BMT à des positions arbitraires à l'intérieur de la plateforme. La validation et les limites de cette méthode de contrôle des BMT sont présentées dans ce mémoire. La deuxième approche de contrôle des BMT est basée sur l'exposition des BMT au champ magnétique alternatif.

Cette technique consiste à générer un champ magnétique virtuel par des reconfigurations rapides du champ à une fréquence qui dépasse une valeur critique. La valeur critique représente le moment auquel la BMT n'est plus capable de s'orienter avec le champ alternatif dans un environnement visqueux. En se basant sur cet effet, la génération d'un champ magnétique virtuel devient possible par l'alimentation d'une seule bobine à la fois d'une deuxième plateforme magnétotactique à quatre bobines, qui est aussi présentée dans ce mémoire. Cette méthode est validée par plusieurs expériences sur l'étude du mouvement des BMT à l'échelle microscopique, qui sont aussi présentées et discutées dans ce mémoire.

CHAPITRE 2 REVUE DE LA LITTÉRATURE

En parcourant la littérature spécialisée dans ce chapitre, nous présentons de façon générale les microrobots dans des applications pour le domaine biomédical. Pour ce faire, nous effectuons un bref survol sur la microrobotique artificielle pour ensuite poursuivre avec le biomicrobotique de provenance naturelle dans le contexte du traitement du cancer. Nous présentons ensuite les caractéristiques des bactéries magnétotactiques sur lesquelles nous cherchons à améliorer la technique de guidage par l'usage de champ magnétique.

2.1 Les microrobots dans le domaine biomédical

Les robots miniaturisés avec une taille submillimétrique suscitent une attention particulière dans une perspective biomédicale et de soin de santé. Comme les innovations ne s'arrêtent pas, la taille des robots à petite échelle est en constante diminution, ce qui fait rendre possible leur utilisation pour les traitements médicaux non invasifs. En fait, les appareils médicaux tels que des cathéters, les endoscopes flexibles et les microrobots, nous permettent d'accéder à des endroits structurels complexes et petits du corps des animaux et des humains, ce qui n'est pas envisageable avec la technologie des dispositifs médicaux à grande échelle [1]. Cependant, pour que les microrobots aient un impact dans les applications biomédicales, de nombreux défis fondamentaux doivent être abordés. Pour que cela soit possible, nous devons tenir compte de la fabrication et du contrôle des microrobots, tout en considérant la complexité liée à la diminution de leur taille. Or, ceci nécessite entre autres des principes de conception qui diffèrent grandement des robots à grande échelle. De plus, les activités médicales à l'intérieur du corps humain demandent la réalisation des tâches complexes telles que les rétroactions sur l'état de l'environnement, de la communication avec l'opérateur et de l'actionnement.

Ayant fait une recherche de la littérature dans le domaine microrobotique appliqué dédié aux applications médicales, plusieurs groupes de chercheurs tentent, par divers moyens, d'intégrer les microrobots dans le traitement médical. Ainsi, les projets de recherche visent différentes applications qui concernent : la surveillance de la santé [2], les applications médicales théranostic [3], la transplantation et l'ingénierie des tissus [4], la topologie des organes par l'imagerie résonance magnétique (IRM) [5], la biopsie [6], la livraison ciblée des agents thérapeutiques [7], [8], etc. Après avoir examiné plusieurs applications, nous constatons qu'il existe deux types de

microrobot du point de vue de la fabrication : artificiel et naturel. Nous pouvons souligner que toutes les applications envisagées ont les mêmes critères technologiques quant aux configurations des microrobots, que ce soit artificiel ou naturel. Ces critères sont :

1. La taille de robot doit être suffisamment petite pour que le robot puisse naviguer dans des tissus humains,
2. La propulsion du robot doit être actionnée soit de l'extérieur, soit par son propre système de propulsion,
3. La navigation des robots doit être contrôlée par l'opérateur.

Selon l'application envisagée, l'organisation fonctionnelle des microrobots peut être parallèle ou distribuée, respectivement pour le microrobot avec une seule tâche, celui en groupe [9], [10] ou en essaim [11].

Dans les deux sous sections suivantes, nous mettrons en lumière les principes techniques du fonctionnement et les applications des microrobots artificiels et naturels.

2.1.1 Microrobots artificiels

En survolant la littérature, nous remarquons qu'au cours des dernières années, la microrobotique artificielle a subi une considérable transformation, en se miniaturisant, en raison du développement rapide des technologies de pointe, comme les microsystèmes électromécaniques et les circuits électroniques. Cependant, il reste toujours deux problèmes non résolus : l'impossibilité de réduire à la taille microscopique le module d'alimentation et le module de propulsion. Comme, ces modules de propulsion, énergétique et de navigation sont étroitement liés pour plusieurs types de microrobots artificiels dédiés à des applications biomédicales, quatre sources énergétiques externes doivent être mentionnées [12] :

1. Électrostatique,
2. Dielectrophoresis,
3. Lumière,
4. Magnétique.

Dans le cadre d'une intervention médicale, parmi les quatre catégories de source d'énergies susmentionnées, le magnétisme a plusieurs avantages : transparent au corps humain, facile à

contrôler et sans dommage pour les tissus. Il est un moyen désirable et sûr d'actionnement de microstructures des microrobots artificiels.

En utilisant le champ magnétique comme source externe de propulsion, il peut également agir comme moyen de contrôle directionnel sur des particules magnétiques, où la force magnétique appliquée sur la particule est décrite par l'équation 2.1.

$$\vec{F}_{mag} = V(\vec{M} \cdot \vec{\nabla})\vec{B} \quad (2.1)$$

Où : \vec{F}_{mag} est la force magnétique exercée sur la particule magnétique, V est le volume de la particule magnétique, \vec{M} est la magnétisation volumique de la particule magnétique, $\vec{\nabla}$ est l'opérateur gradient et \vec{B} est le vecteur du champ magnétique externe.

En 2006, le groupe de recherche supervisé par le professeur Sylvain Martel a mené avec succès une expérience de configuration temporelle du gradient du champ magnétique de l'IRM afin de guider une particule magnétique à l'intérieur d'une artère du système vasculaire d'un porc [13]. Le même groupe de recherche en 2014 propose la méthode de ciblage en utilisant des billes métalliques à l'intérieur d'IRM pour déformer le champ magnétique homogène, et cela, en créant un couloir de gradient afin de diriger les particules magnétiques vers la cible [7]. Ces deux projets ont pour but de la livraison des agents thérapeutiques dans le contexte de la lutte contre le cancer.

Une autre façon d'actionner est d'utiliser un moment magnétique induit sur les microrobots par la présence d'un champ magnétique externe, tel que décrit par l'équation 2.2.

$$\vec{\tau} = \vec{\mu} \times \vec{B} \quad (2.2)$$

Où : $\vec{\tau}$ est le torque magnétique, $\vec{\mu}$ est le moment magnétique et \vec{B} est le vecteur du champ magnétique externe.

Par cette technique, les microrobots catalytiques utilisent le moment magnétique afin de s'aligner aux lignes du champ magnétique [14]. Le système de propulsion de ces microrobots génère une force translationnelle par émission d'un jet de bulles d'oxygène en utilisant comme carburant le peroxyde à l'intérieur de microtubes.

Un autre type de microrobots, dotés d'hélices magnétiques, reproduisent la façon de se propulser d'un microorganisme, la bactérie E-coli [15]. Le fonctionnement de ces microrobots se base sur la

rotation du champ magnétique externe en induisant un moment magnétique perpendiculaire sur son axe transversal afin de le faire progresser hélicoïdalement dans son milieu [16].

Enfin, une autre façon d'utiliser le champ magnétique est d'en faire une source d'énergie par le biais d'un champ magnétique alternative à haute fréquence pour chauffer les particules magnétiques, c'est ce qu'on appelle l'hyperthermie. Le groupe supervisé par le professeur Sylvain Martel essaie de livrer les agents thérapeutiques à l'intérieur du cerveau en utilisant l'hyperthermie afin d'ouvrir la barrière hématoencéphalique [17]. Cette technique est basée sur trois mécanismes:

1. les pertes d'hystérésis,
2. la relaxation de Néel,
3. la relaxation de Brown.

L'amplitude et la fréquence du champ alternatif déterminent la contribution relative de chacun de ces mécanismes. Où la température d'absorption est définie par l'équation 2.3.

$$\Delta T = \frac{cV_s}{m} \frac{dT}{dt} \frac{CR^2}{3\lambda} \quad (2.3)$$

Où : ΔT est changement de la température, c est la capacité spécifique de l'échantillon, V_s est le volume total de l'échantillon, $\frac{dT}{dt}$ est l'incrément de la température de la valeur initiale, C est la concentration des particules magnétiques dans le tissu, R est le rayon du volume du tissu et λ est la conductivité thermique.

En étudiant les microrobots artificiels, nous constatons deux limites principales liées à l'autonomie et à la fabrication en masse [18]. Comme ces limites ne sont pas solutionnées à ce jour, nous dirigeons notre recherche des microrobots vers la nature, pour exploiter ce qui y existe déjà.

2.1.2 Microrobots naturels

Sur le plan de la technologie, la construction d'un robot microscopique est une tâche difficile à réaliser [19], [20]. Cette difficulté réoriente les chercheurs vers la nature et qui y trouvent des microorganismes, tels que les bactéries, pour les utiliser comme microrobots. Ces bactéries, avec une taille aussi petite que $0.5\mu\text{m}$ de diamètre, sont dotées de leur propre système de propulsion générée par des flagelles [11]. En fait, les bactéries possèdent plusieurs systèmes qui agissent comme mécanisme de navigation afin de s'orienter vers un milieu confortable que nous appelons

tactisme [21]. Selon l'environnement, les bactéries ont leur propre phénotype de réponse à la présence de différentes sources de gradient : chimique (chimiotaxie), lumière (phototaxie) et champ magnétique (magnétotaxie). Différents groupes de recherche tentent d'utiliser ces systèmes de navigation comme moyen de contrôle de la trajectoire de la bactérie.

Parmi tous les types de tactismes, la chimiotaxie est plus répandue chez les microorganismes. Toutefois, cela devient difficile à gérer à cause de plusieurs facteurs (pH, concentration d'oxygène, etc.) de contrôle de l'environnement chimique surtout s'il s'agit d'une application biomédicale. Par ailleurs, comme pour les microrobots artificiels, le champ magnétique reste le moyen le plus approprié d'actionnement à la distance en temps réel [22], [23]. De ce fait, l'utilisation des bactéries magnétotactiques (BMT) peut être très pratique pour des applications biomédicales quand il est question de manipulations de haute précision.

2.2 Les bactéries magnétotactiques (BMT)

En 1975, un type de microorganisme microaérophile a été découvert dans l'eau des océans et des lacs. Ces bactéries sont capables de s'aligner avec les lignes du champ magnétique terrestre pour optimiser leurs positionnements environnemental dans le but de trouver un milieu confortable pour proliférer [24]. L'alignement est possible grâce à des organelles nanométriques connues sous le nom de magnétosomes qui leur confèrent un moment magnétique [25]. Ces organelles sont intégrées dans le corps des bactéries et agissent comme une boussole en s'alignant avec le champ magnétique. Leur structure est composée de nanoparticules magnétiques d'oxyde de fer (Fe_3O_4) ou de sulfite de fer (Fe_3S_4) avec une taille de 50-100 nm de diamètre. Dans le corps des bactéries, les magnétosomes forment une chaîne fixée à un filament du cytosquelette qui est alignée avec les flagelles, de telle sorte que la cellule peut être propulsée dans la direction du champ magnétique externe [26].

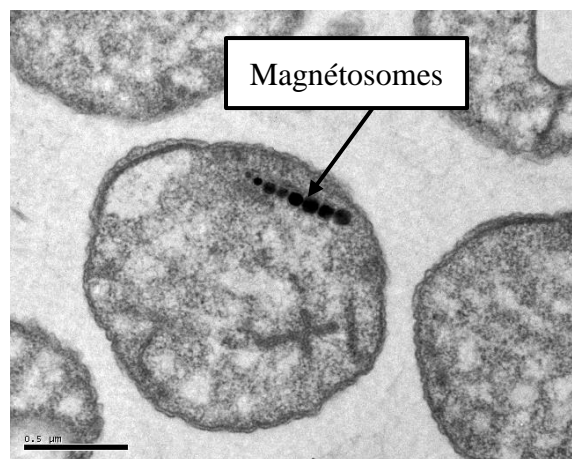


Figure 2-1 : Photographie de la bactérie magnétotactique (BMT) *Magnetococcus Marinus* MC-1 prise à l'aide d'un microscope électronique par lequel nous pouvons voir le magnétosomes.

Les BMT peuvent se multiplier dans des environnements faibles en oxygène [27]. Pour cette raison, la bactérie a un tactisme vers le gradient d'oxygène, ce phénomène s'appelle aérotaxie [28]. Cette aérotaxie devient un outil complémentaire qui renforce le positionnement de la bactérie magnétotactique.

Dans la nature, il existe deux types de BMT : axiales et polaires [28]. Les BMT axiales s'alignent aux lignes du champ magnétique, mais sans un contrôle de la direction. Ces BMT sont munis de flagelles de chaque côté, dont un qui leur permet de se propulser dans une direction et l'autre qui leur permet de s'aligner avec les lignes du champ magnétique. Sinon, les BMT polaires aussi s'alignent aux lignes du champ magnétique, mais les deux flagelles sont placés sur le même côté du corps de la bactérie, lui permettant ainsi de nager dans la direction de la polarité du champ magnétique. En fait, la position géographique des BMT polaires sur la planète donne deux types de magnétisation. Dans l'hémisphère Nord, ces bactéries s'orientent vers le pôle Nord magnétique, tandis que dans l'hémisphère du Sud, ces bactéries s'orientent plutôt vers le pôle Sud magnétique [29].

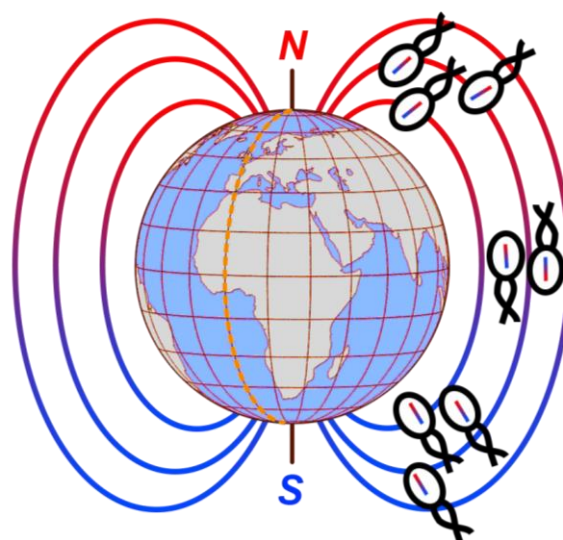


Figure 2-2 : La figure illustre schématiquement la distribution de deux types de BMT polaire (à la recherche du nord et à la recherche du sud) par rapport aux hémisphères de la planète.

Selon leur position sur la planète, dans son environnement naturel, la BMT est contrôlé par le champ magnétique terrestre avec une intensité de $25 \mu\text{T} - 65 \mu\text{T}$ [30]. Dans la littérature, il est mentionné que la valeur minimale de la sensibilité magnétique de BMT est de $\sim 50 \mu\text{T}$, ce qui représente une importante valeur pour le magnéto-aérotaxie [31]. En fait, le principal facteur qui oriente la bactérie dans la direction du champ magnétique est l'énergie d'interaction entre le moment magnétique de la bactérie et le champ magnétique externe. D'ailleurs, la fluctuation thermique de la bactérie est le facteur principal qui permettrait à la bactérie de nager au hasard, ce type de mouvement est un mouvement chaotique [32]. Ainsi, l'alignement des BMT avec le champ magnétique est en compétition directe avec l'énergie thermique de l'environnement de la bactérie. Pour que la BMT s'oriente en direction du vecteur de champ magnétique, l'interaction entre le moment magnétique et l'intensité du champ magnétique doit être supérieure à l'énergie thermique environnementale. Enfin, pour comparer ces deux énergies, la fonction Langevin est utilisée [33], l'équation 2.4.

$$V_{xyz} = V_F \langle \cos \theta \rangle = V_F \cdot L \left(\frac{mB}{k_B T} \right) \quad (2.4)$$

Où : V_{xyz} est la vitesse migratoire de la BMT, V_F est la vitesse absolue de la BMT, $\langle \cos \theta \rangle$ est l'angle moyen entre le moment magnétique et le vecteur du champ magnétique externe, L est la

fonction Langevin, m est le moment magnétique, B est le vecteur du champ magnétique externe, k_B est la constante de Boltzmann et T est la température de l'environnement.

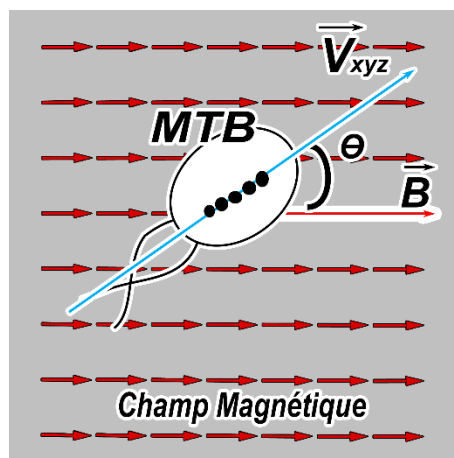


Figure 2-3 : Illustre l'alignement d'une bactérie au vecteur du champ magnétique. L'interaction du champ magnétique externe sur la chaîne de magnétosomes induit un moment mécanique angulaire.

La BMT s'aligne quasi parallèlement avec le vecteur du champ magnétique à partir de la valeur d'induction $0.6 \mu\text{T}$ dans un milieu dont la température de la pièce varie entre $20\text{-}25 \text{ }^\circ\text{C}$ [31], [34]. Cette valeur d'intensité du champ magnétique est importante lors d'une conception de stratégie de contrôle des BMT à distance. Par conséquent, le contrôle des BMT se réduit au contrôle spatio-temporel du champ magnétique pour déplacer les BMT d'une position à l'autre. Ainsi, ces déplacements permettent d'exécuter des tâches, comme le transport de chargements [8] ou l'actionnement sur des objets, évidemment dans le contexte de microfabrication [35].

Dans le laboratoire NanoRobotique de Polytechnique de Montréal, la bactérie magnétotactique *Magnetococcus Marinus* MC-1 est utilisée dans les recherches et dans les expériences. Sur le plan de l'ingénierie, cette bactérie est considérée comme un biomicrorobot, qui est muni de : un moteur moléculaire, sa propre source d'énergie et un système de navigation (magnétoaérotaxie) [11]. La taille de bactéries est approximative de $2 \mu\text{m}$ de diamètre. La propulsion de la cellule est assurée par deux groupes de flagelles en configuration de type polaire. Ce système de propulsion est capable de fournir une force de traction de plus de 4 pN , ce qui le permet atteindre une vitesse plus de $200 \mu\text{m/s}$. Enfin, pour pouvoir la contrôler et la superviser à distance, le MC-1 est exposé à un champ magnétique légèrement supérieur à celui du champ magnétique terrestre, qui est, d'ailleurs, généré et contrôlé par le système électronique-informatique.

2.3 L'utilisation de BMT dans le domaine biomédical

Après la découverte des BMT, il a été observé qu'elles possédaient des caractéristiques magnétiques, optiques et physiques uniques [36]. Pour ses caractéristiques, les BMT deviennent de plus en plus utilisées dans diverses applications médicales orientées dans la lutte contre le cancer. Un bref survol de la littérature sur les technologies récentes sur laquelle les chercheurs et scientifiques se penchent en utilisant les BMT démontre leur importance.

Un groupe de recherche travaille sur une étude préliminaire pour la détection du cancer de sein au stade précoce en utilisant un agent de contraste attaché aux BMT [37]. En fait, les BMT injectés relâchent l'agent de contraste au contact avec des cellules cancéreuses. Ainsi, la distribution de cellules cancéreuses devient visible en appliquant la technique d'imagerie par micro-ondes différentiel [38]. Sinon, une autre technique d'imagerie utilise l'IRM pour caractériser et pour localiser le cancer à l'aide des magnétosomes, en tant qu'agent de contraste [5].

D'autres recherches sont faites sur les magnétosomes qui sont séparés de l'enveloppe cellulaire des BMT, comme c'est le cas de l'hyperthermie. Les cellules tumorales du sein chez la souris ont été incubées avec les magnétosomes. Par conséquent, ces cellules cancéreuses ont été complètement détruites en étant exposées au champ magnétique alternatif [39].

L'utilisation de BMT, de même que des microrobots, prend une envergure significative dans le monde médical, par sa capacité de livraison ciblée des médicaments. Ainsi, le laboratoire de recherche en NanoRobotique de la Polytechnique de Montréal a mis au point, pour la première fois la technique de transport d'agents thérapeutiques dans le cancer [8] par les BMT. Par ailleurs, cette technique a été testée sur des animaux dans l'optique d'être transférée éventuellement aux humains. Sinon, cette méthode novatrice veut remplacer le traitement traditionnel pour le cancer, soit la chimiothérapie, en donnant espoir aux patients atteints d'un cancer localisé de bénéficier d'un traitement efficace.

Bref, le rôle des BMT, agissant comme un microtransporteur autonome, s'avère d'être d'un intérêt très actuel. Par conséquent, « l'appivoisement » des BMT devient important pour les applications du guidage ciblé et demande aux chercheurs de s'efforcer de trouver des méthodes fonctionnelles et optimales de contrôle de stimuli que nous appelons aussi magnétotaxisme.

2.4 Contrôle magnétique de BMT

Dans cette section, nous présentons différents projets de recherche trouvés dans la littérature sur le contrôle à distance des BMT. Cela va nous permettre de couvrir plus largement tout ce qui a trait au comportement et sur le guidage de la bactérie exposée au champ magnétique.

Les projets de recherche à l'égard de l'exploitation de BMT comme microrobots autonomes sont très restreints. De plus, les projets concernant le contrôle externe direct de BMT se limitent à ceux de notre laboratoire de NanoRobotique de Polytechnique de Montréal.

En 2006 [34], notre groupe de recherche a montré que les BMT sont capables de déplacer des billes d'une taille de 3 μm , attachées à la membrane des BMT. Or, dans la même expérience, l'équipe de recherche a caractérisé l'alignement des BMT de type *Magnetospirillum gryphiswaldense* en fonction de la distribution de vitesses et d'un champ magnétique faible. Ainsi, cela confirme qu'un champ magnétique aussi petit que 0.35 μT est suffisant pour orienter les BMT dans la direction du vecteur magnétique.

En 2010 [35], le groupe de recherche a contrôlé une agrégation des BMT au micromètre près afin de fabriquer une micropyramide composée de blocs ayant une taille de 80 μm x 20 μm x 15 μm . L'expérience consistait à agréger les BMT à l'aide d'un électro-aimant placé directement sous l'échantillon. Ensuite, en déplaçant l'aimant, les BMT agrégées ont commencé à agir comme un essaim transférant une force collective sur les blocs. Cette expérience démontre l'importance de l'agrégation des BMT dans des applications de microfabrication et de livraison d'agents thérapeutiques. En fait, l'efficacité de l'exécution de la tâche est directement liée au nombre de BMT impliquées dans l'actionnement collectif sur une même cible.

En 2014 [40], notre groupe de recherche a réalisé l'agrégation des BMT en trois dimensions, en utilisant une plateforme conçue par Ouajdi Felfoul [41]. Cette plateforme est basée sur un système de trois paires de bobines électriques placées orthogonalement dans l'espace, nommé plateforme magnétotaxis, Figure 2-4.



Figure 2-4 : Photographie de la plateforme magnétotaxis, qui a été utilisée pour réaliser plusieurs expériences [8], [40].

La plateforme, de taille réduite, a été conçue pour faire des expériences sur des animaux dans la perspective d'en construire une plus grande, qui serait adaptée à la taille humaine. Cette technique d'agrégation de BMT est basée sur la génération d'un champ magnétique virtuel, dont ses lignes de champ magnétique convergent vers un point dans l'espace en guidant les BMT comme des microrobots pour le transport actif des agents thérapeutiques vers le cancer. Ainsi, le champ virtuel est créé selon une séquence de six configurations de courants électriques alimentant cinq bobines à la fois. L'expérience consistait à étudier différentes séquences afin d'agréger les BMT dans un volume de manière optimale. Cependant, cet ouvrage n'a pas décrit une méthode de déplacement de l'agrégation des BMT à des positions arbitraires à l'intérieur de la plateforme magnétique. De plus, il reste des séquences à explorer dans le contexte d'efficacité énergétique qui est lié à la génération de chaleur des bobines électriques.

Dans la littérature, nous trouvons des projets de recherche qui sont dédiés à la caractérisation des BMT en fonction du temps de d'exposition au champ magnétique. Cette revue nous permettra de comprendre mieux le comportement de la BMT exposé au champ alternatif afin de concevoir une nouvelle technique de contrôle de la BMT agissant comme des microrobots autonomes.

Des études concernant la trajectoire de la BMT, la technique du « U- turn » montre que le temps de réponse de réalignement de la BMT avec le vecteur magnétique est étroitement lié avec l'intensité du champ [42]–[44]. En réponse à cela, les chercheurs ont appliqué un vecteur magnétique de différentes intensités contraire à la direction de propulsion de la BMT, Figure 2-5.

Les résultats montrent les limites de l'influence du champ magnétique sur la BMT afin de comprendre l'optimisation du contrôle.

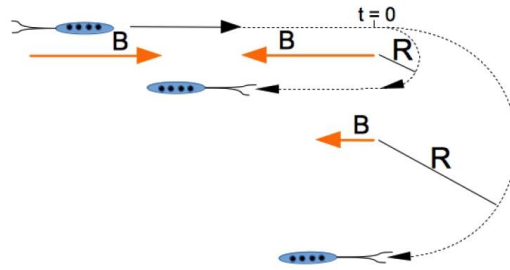


Figure 2-5 : Illustre la réponse de la BMT à l'application d'un vecteur magnétique avec le sens contraire à la direction de la propulsion de la BMT. La valeur du rayon tend à diminuer quand l'intensité du champ augmente [44].

Plusieurs groupes de recherche ont étudié la réponse de la BMT au champ magnétique tournant [45], [46]. Les études consistent à trouver la fréquence critique de la rotation du champ magnétique appliqué sur la BMT. Les résultats montrent que les BMT tournent en synchronisation avec l'orientation du champ magnétique rotatif jusqu'à 5 Hz, ce qui représente la valeur critique de la fréquence angulaire. En dépassant cette valeur, les BMT commencent à se désynchroniser avec le champ. Ce phénomène est dû à la forme géométrique de la BMT et à la viscosité du milieu [47], exprimées par l'équation 2.5.

$$\omega_c = \frac{mB}{k\eta V} \quad (2.5)$$

Où : ω_c est la fréquence critique, mB est le moment magnétique agissant mécaniquement sur les magnétosomes, k est le facteur géométrique, η est la viscosité dynamique du liquide, V est le volume de la BMT. Cette étude nous permettra d'établir les limites fréquentielles de la manipulation avec le champ magnétique.

Un groupe de recherche a essayé de naviguer la BMT avec un champ magnétique oscillant [48]. L'expérience consistait d'utiliser une tête d'effacement magnétique pour guider la BMT, qui était placée dans la proximité de l'ouverture de cette tête. La fréquence du champ créé par cette tête magnétique variait entre 0.25 Hz et 10 Hz afin d'observer le comportement de la BMT. L'auteur affirme qu'en oscillant avec le champ à plus de 3 Hz le parcours de la BMT devient linéaire et perpendiculaire au champ magnétique. Ce résultat nous laisse sceptique car la BMT se

désynchronise à des oscillations de deux vecteurs magnétiques opposés avec une fréquence plus élevée que la fréquence critique [46], par conséquent, la BMT ne doit plus suivre le champ magnétique.

Cette revue de littérature sera utilisée comme point de départ dans nos recherches et le développement de nouvelles méthodes et de techniques de contrôle plus efficaces de la BMT, toujours dans le but de les utiliser dans différentes applications dont le ciblage tumoral.

2.5 Objectif de recherche

Dans cette section, les différents objectifs de ce projet de recherche sont formulés afin de pouvoir développer une technique de guidage ciblée de la BMT. Le temps d'agrégation des BMT est une contrainte de ce projet ainsi que la possibilité de former des agrégats de BMT à des positions préprogrammées. Un autre contrainant est la diminution de la consommation énergétique de la plateforme, qui est reliée à la dissipation de la chaleur par des bobines électriques. Surtout dans le contexte de traitement du cancer et d'une future plateforme à échelle humaine, cette dernière contrainte vise à ne pas nuire au patient, par l'exposition à la chaleur, durant l'intervention médicale. Pour satisfaire les contraintes du projet, nous proposons de faire des études spatio-temporelles du champ magnétique sur le contrôle des BMT, en générant périodiquement dans le temps différentes configurations géométriques du champ.

Objectif général de ce projet de recherche vise à réduire le temps d'agrégation des BMT et à augmenter la performance du système pour les futures applications de traitement contre le cancer. Dans ce mémoire, nous décrivons des méthodes de positionnement d'agrégats de BMT tout en augmentant la performance du contrôle.

Pour ce faire, nous aborderons trois objectifs spécifiques dans le cadre de ce mémoire :

Objectif spécifique 1 : Développer et valider expérimentalement la technique de contrôle tridimensionnel par une séquence de reconfiguration du champ magnétique, en alimentant moins de cinq bobines électriques, d'un générateur du champ magnétique à six bobines électriques, permettant de générer et de déplacer des agrégats des BMT MC-1 dans un espace tridimensionnel.

Objectif spécifique 2 : Développer une plateforme à quatre bobines électriques capable d'osciller les courants dans les bobines avec une fréquence de 1 kHz et cela, tout en ayant les gabarits permettant que cela soit placé sous l'objectif d'un microscope. En plus, nous cherchons aussi à

développer un simulateur permettant de simuler le champ magnétique généré à l'intérieur d'un système d'électro-aimants en forme de solénoïde.

Objectif spécifique 3 : Développer et valider expérimentalement la technique de contrôle de la direction et de l'agrégation des BMT MC-1 avec une séquence de courants qui alimentent un bobine électrique à la fois d'un générateur du champ magnétique à quatre bobines électriques.

Les détails concernant la méthodologie de recherche sont présentés au Chapitre 3 de ce mémoire.

CHAPITRE 3 DÉMARCHE DE L'ENSEMBLE DU TRAVAIL DE RECHERCHE ET ORGANISATION GÉNÉRALE DU DOCUMENT INDIQUANT LA COHÉRENCE DES ARTICLES PAR RAPPORT AUX OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

Ce chapitre décrit la méthodologie de recherche utilisée pour accomplir l'objectif général en réalisant les trois objectifs spécifiques précédemment établis. Ainsi, nous exposons pour chaque étape des descriptions de la structure et du contenu. Dans la Tableau 3-1, la méthodologie de recherche et la structure de ce mémoire en résumant les aspects couverts y sont présentée.

Tableau 3-1 : La méthodologie de recherche.

Chapitre 4	Développement et validation de techniques de guidage des BMT dans un environnement tridimensionnel
Chapitre 5	Développement d'une plateforme expérimentale basée sur la réponse des BMT au champ magnétique alternatif
Chapitre 6	Conception et validation de techniques de guidage des BMT exposées au champ magnétique alternatif

Le chapitre 4 présente un article scientifique¹ dans lequel nous décrivons une technique de contrôle d'agrégation des BMT en trois dimensions. Cette technique est utilisée dans un contexte d'amélioration de la méthode développée antérieurement dans le laboratoire de NanoRobotique de Polytechnique de Montréal [40]. Le chapitre 4 décrit un algorithme du déplacement d'agrégats de BMT en utilisant un séquençage de deux bobines électriques opposées. Cet article est présenté en anglais tel qu'il a été soumis et publié pour la conférence. Voici les tâches que l'auteur principal a effectuées dans le cadre de cette recherche :

1. élaborer le concept d'utilisation d'une paire de bobines électrique pour générer des agrégats des BMT,
2. élaborer un algorithme de déplacement des agrégats de BMT,
3. établir le protocole expérimental,

¹ Article publié le 8 septembre 2016 dans IEEE [78].

4. préparer et effectuer l'expérience,
5. analyser et présenter les résultats,
6. rédiger l'article scientifique.

Malgré que l'utilisation de la nouvelle technique de guidage décrite dans le chapitre 4 nous permet d'améliorer le guidage de BMT, la limite de la plateforme expérimentale nous empêche d'augmenter la fréquence d'oscillation du champ dans le but de trouver de nouvelles techniques de contrôle des BMT dont fait état le chapitre suivant.

Le chapitre 5 concerne le développement d'une plateforme à quatre bobines électriques contrôlée par le biais d'un système informatique dont la fréquence d'oscillation de courants électriques varie entre 0 Hz et 1 kHz. Cette plateforme nous permet de faire une étude de la réponse de la BMT au champ magnétique alternatif afin de concevoir une nouvelle technique de contrôle des BMT.

Pour cette plateforme, nous avons développé un nouveau logiciel informatique qui permet de simuler et de configurer le champ magnétique généré à l'intérieur de cette plateforme. De ce fait, les avantages de ce logiciel sont :

1. la simulation des configurations arbitraires de bobines basée sur les équations de Biot-Savart pour le fil fini,
2. le calcul et la visualisation de la zone d'agrégation des BMT en utilisant la méthode « Marching Cube » [49],
3. une interface d'utilisateur interactif basée sur les bibliothèques Qt [50] et VTK « Visualisation Tool Kit » [51].

L'application et l'utilisation de cette plateforme sont décrites dans le chapitre 6.

Le chapitre 6 est un article scientifique² qui décrit les résultats d'une étude du comportement de la BMT exposée au champ magnétique alternatif d'un spectre de fréquence variant entre 0 Hz et 1 kHz produit par une seule bobine électrique. D'ailleurs, les limites de cette plateforme y sont présentées et discutées. Dans cet article, les tâches de l'auteur principal consistaient à :

² Article soumis le 9 novembre 2016 au journal « International Journal of Robotics Research ».

1. élaborer le concept de contrôle des BMT avec un champ magnétique pulsatif ainsi que le modèle mathématique,
2. développer et valider la plateforme expérimentale ainsi que le logiciel de simulation du champ magnétique (décrite dans le chapitre 5),
3. établir le protocole expérimental,
4. préparer et effectuer l'expérience,
5. analyser et présenter les résultats,
6. rédiger l'article scientifique.

CHAPITRE 4 ARTICLE 1 : IMPROVED THREE-DIMENSIONAL REMOTE AGGREGATIONS OF MAGNETOTACTIC BACTERIA FOR TUMOR TARGETING

Published in *IEEE*

Dumitru Loghin, Charles Tremblay and Sylvain Martel

Department of Computer and Software Engineering, Polytechnique Montréal, Montréal, Canada

Mes contributions dans cet article : élaborer le concept d'utilisation d'une paire de bobines électrique pour générer des agrégats des MTB, élaborer un algorithme de déplacement des agrégats des MTB, améliorer la plateforme en ajoutant des circuits pour pouvoir inverser le sens du courant électrique dans les bobines, établir le protocole expérimental et effectuer l'expérience, analyser et présenter les résultats, rédiger l'article scientifique.

4.1 Introduction

Swarms of magnetotactic bacteria (MTB) [52][53] used as a directional autonomous self-propelled carrier for drug delivery were investigated for the first time by our group [11]. While the flagella of the MTB provide an autonomous propulsion system, the direction of movement of the bacteria is controlled by applying a magnetic field to align a chain of *nanoscale organelles* known as magnetosomes. These organelles, embedded in each bacterium, act as a navigational compass and allow accurate directional control of the cell. Previous work [40] showed the feasibility of 3D aggregation using magnetic field. This paper presents a new control modality for the 3D aggregation of MTB using the cancellation effect of two facing magnetic dipoles driven by opposite currents. We show that a virtual magnetic monopole can be generated by time multiplexing six magnetic field configurations (MFC) [40]. These MFC can be adapted to a given volume of interest and desired MTB aggregation zone. We first define the static magnetic field geometry and explain the main principle of the MFC design procedure using three pairs of orthogonal facing coils.

4.2 Theory

4.2.1 2D planar MTB aggregation

When two coils are aligned on the y -axis in a concentric configuration and generate opposite magnetic fields, a geometrical divergence of the total field is produced at the center (see Figure 4-1 A). This is being referred to here as the aggregation plane. The position on the y -axis of this aggregation plane can be calculated from the ratio of currents I_1 and I_2 circulating in the coils [40]:

$$\frac{I_1}{I_2} = \frac{\sqrt{r^2 + \left(y + \frac{d}{2}\right)^2}^3}{\sqrt{r^2 + \left(y - \frac{d}{2}\right)^2}^2} \quad (4.1)$$

where r is the radius of each electromagnet, y is the position of the aggregation plane from the center point between the two electromagnets, and d is the separating distance between the two coils. The position y is called the frontier of divergence, as illustrated in Figure 4-1 B. This can be seen as the limit

$$\lim_{|D| \rightarrow 0} B_y = 0 \quad (4.2)$$

where B_y is the component y of the magnetic field \vec{B} and D is the distance between the observed position of \vec{B} and the position of the aggregation plane.

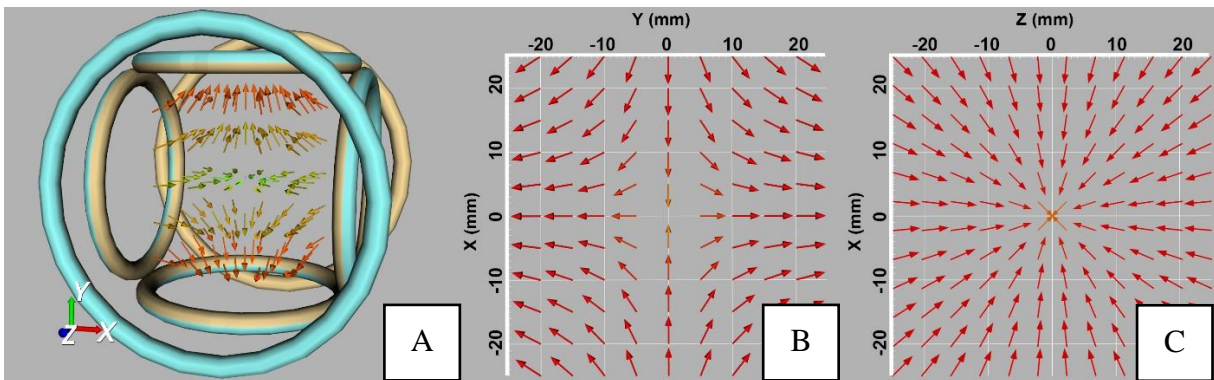


Figure 4-1 : (A) Isometric view of the B vector field when feeding two opposite coil on axis Y. (B) XY plane showing the field divergence. (C) XZ plane showing the field convergence.

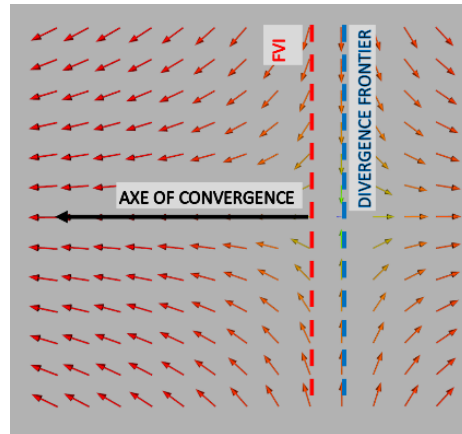


Figure 4-2 : MFC structure of a single aggregation sequence event. The MTB follow the arrows toward the axis of convergence. The frontier of the volume of interest (FVI) shows the 0.05 mT limit on the axis of convergence.

The geometric convergence of the magnetic field is maximum when this distance goes to zero. In this case, the components B_x and B_z describe a vector field oriented toward the y -axis (see Figure 4-1 C), called the axis of convergence. This represents the maximal convergence plane that aligns the MTB, forcing them to move faster toward this axis on the xz -plane. The effectiveness of this planar 2D aggregation method is limited by the distance between the position of a MTB and the frontier of divergence y from (4.1).

4.2.2 3D MTB aggregation

The observation of the 2D case indicates that three-dimensional aggregation of MTB is possible by continuously adapting the orientation and position of the divergence frontier. Each event of MFC in a sequence confines the MTB to one axis. Thus, alternating the direction of the field prevents bacteria from escaping a volume, while progressively setting the position of the divergence frontier closer to the center of this volume allows to aggregate the bacteria toward a smaller volume of interest. This convergence volume can be seen as a virtual magnetic monopole, obtained by averaging in time the contributions of all MFC events. The frontier of this volume (see Figure 4-2) defines the effective radius of the virtual magnetic monopole shown in Figure 4-3.

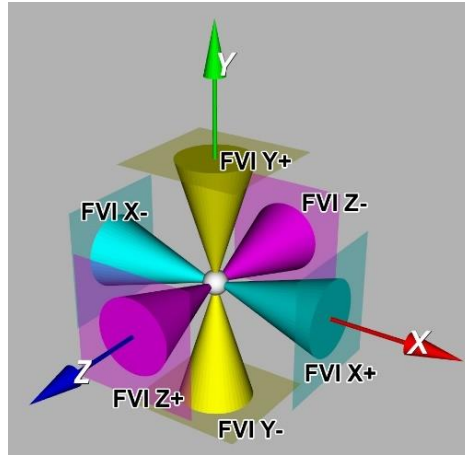


Figure 4-3 : Virtual magnetic monopole resulting from the time multiplexing of six MFC.

Below, the position of divergence is called the frontier of the divergence plane and the axis of convergence is called the axis of aggregation (AA) shown in Figure 4-2. The frontier of the volume of interest (FVI) is an offset position of the divergence plane where the magnetic field strength B is greater than a certain threshold. In this work, this threshold is defined by the sensitivity of the *Magnetococcus marinus* strain MC-1 MTB to magnetic field, which is 0.05 mT. The aggregation position, $P_0(x,y,z)$, is the intersection of the AA of six MFC. The frontier is adjusted to the volume of interest using (4.1).

4.2.3 Moving the aggregation zone

The position of the aggregation is located the center of the virtual magnetic monopole and can be moved at any arbitrary position in a fixed region by shifting the AA to the new desired position. The two opposite coils that drive a MFC event are called the driver coils. Feeding the other coils with currents causes an offset of this axis (see Figure 4-4). Here, we call these latter coils the displacement coils.

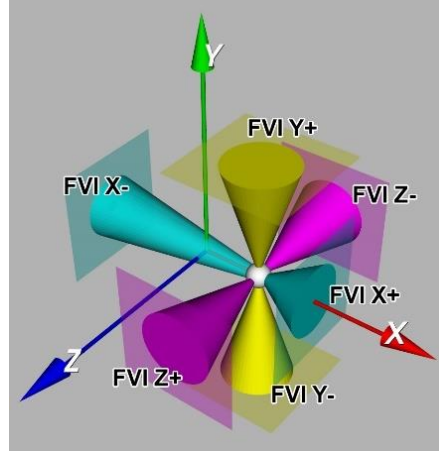


Figure 4-4 : Shifted virtual magnetic monopole resulting from the time multiplexing of six MFC displaced on the x-axis.

To calculate the required offset of the AA, the Biot-Savart equation for a circular wire is used [54] and the required current ratio is evaluated using (4.1). The total magnetic field is calculated by summing six circular wire coil models given by (4.3):

$$\vec{B} = \sum_{i=1}^n f(P, I_i, N_i, r_i, R_i, T_i) \quad (4.3)$$

where \vec{B} is the magnetic field produced by superposing the magnetic field induced by n coils, $P(x, y, z)$ is the observation point, f is the Biot-Savart formula for the circular wire, I_i is the current circulating in coil i , N_i is the number of wire turns, r_i is the radius of the circular wire, R_i is the rotation matrix representing the orientation of a coil and T_i is the translation matrix of its position. Using (4.3), the x , y and z components of the magnetic field \vec{B} are calculated for I_i in order to find the values of currents required to align the AA with the targeted aggregation position. This is achieved by converting \vec{B}_{xyz} to $\vec{B}_{\alpha\beta n}$ in the FVI reference plane to validate the condition for the alignment of the AA by (4.4):

$$\begin{aligned} \vec{B} &= B_x \hat{x} + B_y \hat{y} + B_z \hat{z} = B_\alpha \hat{\alpha} + B_\beta \hat{\beta} + B_n \hat{n} \\ \text{if } B_\alpha &= B_\beta = 0 \\ \text{then } \vec{B}(P') &= B_n \hat{n} \end{aligned} \quad (4.4)$$

where $\hat{\alpha}$ and $\hat{\beta}$ are two orthogonal unit vectors in the FVI plane, \hat{n} is the vector normal to the FVI plane, P' is the observed position created by the perpendicular projection of the required

aggregation position P (see Figure 4-5). The alignment of the AA to position P is achieved by configuring the currents in the displacement coils and is considered successful when B_α and B_β are zero and $B_n \hat{n}$ is equal to the magnetic field.

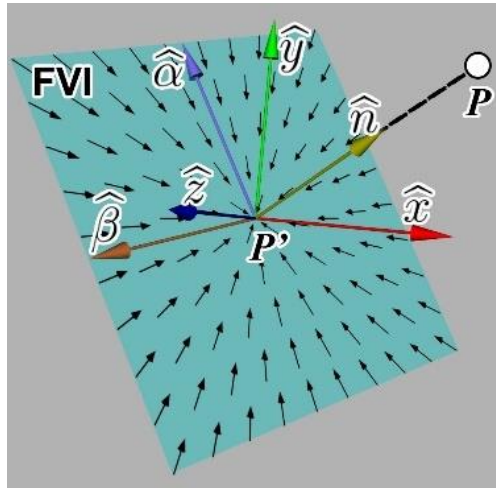


Figure 4-5 : Translation of the system of reference from \vec{B}_{xyz} to the system of reference of the FVI plane $\vec{B}_{\alpha\beta n}$. The perpendicular projection of the aggregation position P in observed position P' in FVI plane is AA.

Algorithm 4-1. Design of MFCs for an aggregation sequence.

for each MFC_i event of MFC sequence **do**

 Configure the MFC_i frontier to the convergence space.

 Align the MFC_i axis to the required position of aggregation.

repeat

 Readjust the MFC_i frontier to the convergence region.

 Realign the MFC_i axis to the required position of aggregation.

 Compute residual error E .

until $E \leq$ threshold

end for

We propose an algorithm to find the adequate currents in order to produce an MFC at an arbitrary position in a volume of interest centered in the platform (see Algorithm 4-1). The first step of this algorithm configures the frontier of the MFC_i event for the given volume of interest. The second

step aligns the MFC axis to the required aggregation position by calculating the configuration of currents in the displacement coils. The third step is a correction that iteratively readjusts the boundaries and realigns the axis of the MFC to the target parameters. The iterations are repeated until the residual error (E) falls under a given threshold.

4.3 Materials and methods

4.3.1 Magnetotaxis platform

The magnetotaxis platform described in [40] was used to conduct bacteria aggregation tests using the proposed method. The specifications of this platform are shown in Table 4-1. Note that relay module pairs were added to the original power supplies to allow switching the direction of currents in the coils.

Table 4-1 : Specification of the magnetotaxis platform coils

	Axis		
	X	Y	Z
Inner diameter (mm)	126	126	200
Outer diameter (mm)	214	214	316
Number of turns	25	25	32
Position between coils on the same axis (mm)	234	234	250

4.3.2 Preparation of MTB

Magnetococcus marinus strain MC-1 was used as the controlled microorganisms [53]. To ensure maximum swimming velocities and a high magnetic sensitivity, the bacteria were used while in their active period of the logarithmic growth phase and in a media culture saturated in oxygen. The concentration of bacteria in the media was 10^6 bac/mL. In these conditions, the MTB are active and their aggregations are visible to the naked eye as white spots.

4.3.3 Experimental setup and simulations

We tested our model by aggregating MTB to the center of the coil platform, $P_0(0, 0, 0)$, and then moving the aggregation along four target positions describing a triangular pattern (see Figure 4-6): $P_1(-0.015, 0, 0)$; $P_2(0, 0, 0.015)$; $P_3(0.015, 0, 0)$; $P_0(0, 0, 0)$.

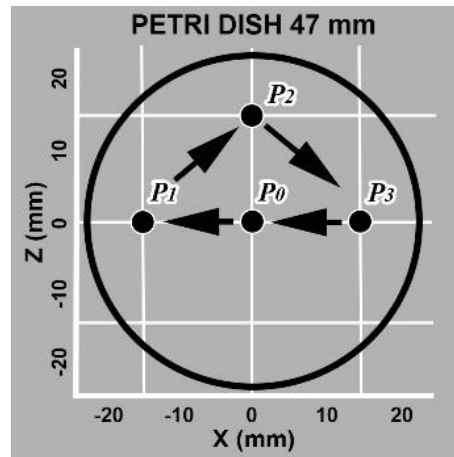


Figure 4-6 : Desired trajectory of the aggregation for the tests.

10mL of liquid media culture containing the MTB was put in a 47 mm diameter petri dish (Millipore) placed in the center of the platform. This liquid volume of 7 mm depth was vertically centered at $P_0(0, 0, 0)$ inside the coil platform. Six MFCs were configured in order to aggregate the MTB at position P_0 . These sequences are presented in Table 4-2. Using (4.1) and (4.3), we calculated the current ratio required to fit the volume of the petri dish inside the 0.05 mT field strength limit (see Section 4.2.2). Figure 4-7 shows the simulation results illustrating the virtual magnetic monopole obtained at P_0 using sequence 1.

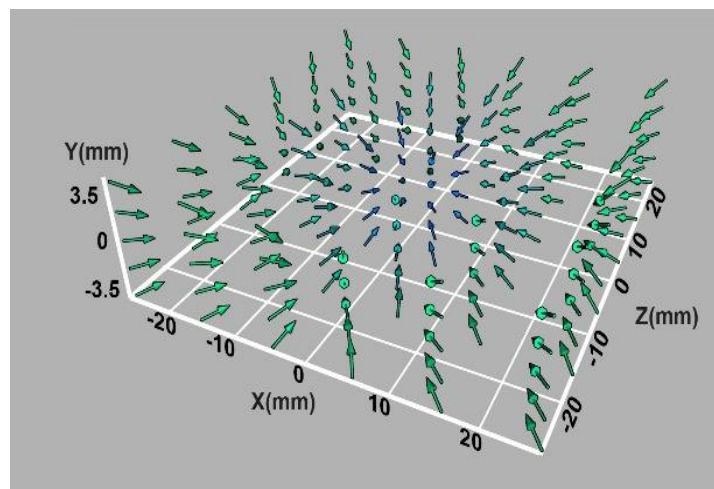


Figure 4-7 : Illustration of the virtual magnetic monopole generated by sequence 1, which was configured for the 47 mm petri dish to create an aggregation volume at position P_0

Table 4-2 : Magnetic field sequence 1 (aggregation at position P_0)

Configuration no. (C_i)	Current (A) in each coil						Exposure time(s)
	X-	X+	Y-	Y+	Z-	Z+	
1	-60.00	-29.65	0	0	0	0	t
2	-29.65	-60.00	0	0	0	0	t
3	0	0	-60.00	-53.95	0	0	t
4	0	0	-53.95	-60.00	0	0	t
5	0	0	0	0	-60.00	-36.60	t
6	0	0	0	0	-36.60	-60.00	t

In order to generate the other sequences for positions P_1 , P_2 and P_3 , the sequence 1 (already configured to the petri dish volume) was used as a start point and the AA were aligned to each desired position using Algorithm 4-1. Figure 4-8 illustrates the simulation results for sequence 2, which places the virtual magnetic monopole at P_1 . The values of currents for sequences 2, 3 and 4 are presented in Tables 4-3, 4-4 and 4-5.

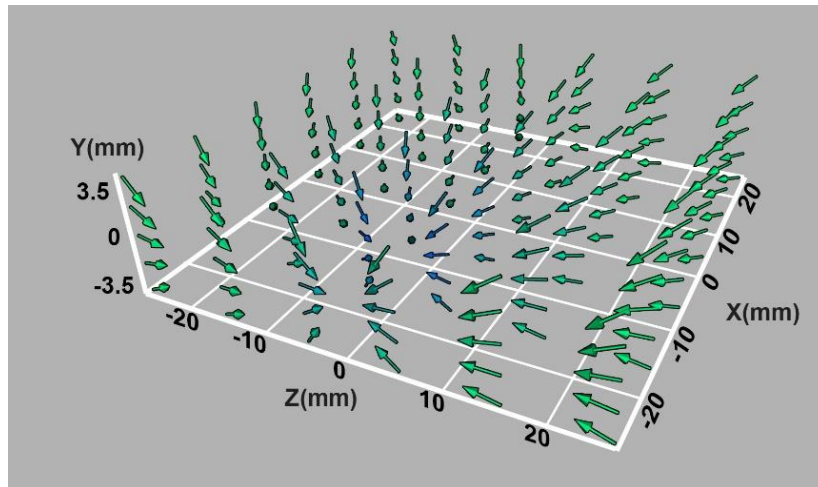


Figure 4-8 : Virtual magnetic monopole generated by sequence 2, which was configured for aggregation at P_1 .

Table 4-3 : Magnetic field sequence 2 (aggregation at position P_1)

Configuration no. (C_i)	Current (A) in each coil						Exposure time(s)
	X-	X+	Y-	Y+	Z-	Z+	
1	-60.00	-29.65	0	0	0	0	t
2	-29.65	-60.00	0	0	0	0	t
3	-7.550	0	-60.00	-54.20	0	0	t
4	-7.550	0	-54.20	-60.00	0	0	t
5	-9.950	0	0	0	-60.00	-37.50	t
6	-9.950	0	0	0	-37.50	-60.00	t

Table 4-4 : Magnetic field sequence 3 (aggregation at position P_2)

Configuration no. (C_i)	Current (A) in each coil						Exposure time(s)
	X-	X+	Y-	Y+	Z-	Z+	
1	-60.00	-30.35	0	0	-6.500	0	t
2	-30.35	-60.00	0	0	-6.500	0	t
3	0	0	-60.00	-54.10	-6.500	0	t
4	0	0	-54.10	-60.00	-6.500	0	t
5	0	0	0	0	-60.00	-37.50	t
6	0	0	0	0	-37.50	-60.00	t

Table 4-5 : Magnetic field sequence 4 (aggregation at position P_3).

Configuration no. (C_i)	Current (A) in each coil						Exposure time(s)
	X-	X+	Y-	Y+	Z-	Z+	
1	-60.00	-29.65	0	0	0	0	t
2	-29.65	-60.00	0	0	0	0	t
3	0	-7.550	-60.00	-54.20	0	0	t
4	0	-7.550	-54.20	-60.00	0	0	t
5	0	-9.950	0	0	-60.00	-37.50	t
6	0	-9.950	0	0	-37.50	-60.00	t

4.3.4 Simulation validation

The parameters of each MFC, for each sequence, were validated by taking magnetic field measurements using a gaussmeter (LakeShore Gaussmeter 450, probe LakeShore MNT-4E04-VH) in order to confirm the MFC frontier and AA obtained using the real platform.

The validation method consisted in determining, from measurements of B_x , B_y and B_z , if conditions (4.2) and (4.4) were met at the desired position. Figure 4-9 illustrates the approach for sequence 2, event 1. The resulting absolute errors between the theoretical and measured values for our setup were ± 0.04 mT per 0.5 mm of ruler resolution in the convergence region, which are due to the exponential variation of the magnetic field. The spatial tolerance of our measurements was ± 1 mm.

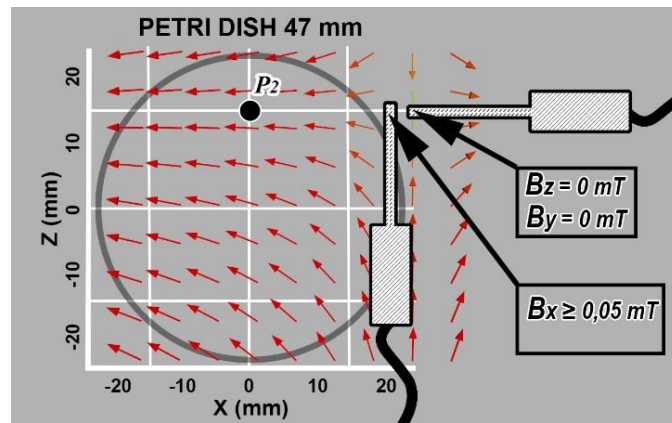


Figure 4-9 : Illustration of the method used to measure and validate sequence configurations. The case on this figure corresponds to sequence 2, event 1 ($X_- = -60A$; $X_+ = 30.35A$; $Z_- = -6.5A$).

4.4 Results and discussion

Results for the aggregation and displacement of the MTB using sequences 1-4 for the desired path, illustrated in Figure 4-6 are shown in Figure 4-10. The exposure time of each event in a sequence was chosen to be $t = 0.5$ seconds that was the limit allowed by the switching circuit. Sequence 1 was used to aggregate the MTB to the center of the platform at P_0 during 5 minutes. Sequence 2 was run for the same duration immediately after sequence 1 in order to move the aggregation point to position P_1 . The same procedure was used for the two other sequences to move the aggregation along the established path, and sequence 1 was finally used to bring back the MTBs at the initial position P_0 .

The convergence space in our experiments was configured to the petri dish volume in order to optimize the swimming of MTB toward the desired position of aggregation. The aggregation at different positions was achieved by aligning the AA and time multiplexing sequences of MFC. The resulting MFC frontiers and positions of AA were validated experimentally from magnetic field measurements.

The obtained positions of aggregations, shown in Figure 4-10, well match the targeted positions. During the test, the vertical position of all MFCs was set up at the vertical center of the coil platform. Figure 4-10 F shows the vertical distribution of MTB during the last sequence for the aggregation back to position P_0 . The higher density of MTB around $y = 0$ shows that MFC could also guide well the MTB aggregation at the desired depth. It is observed, however, that the displaced MTB swarm at the four positions following the initial aggregation does not have the same density as before the displacement of the aggregation position. This is due, first, to bioconvection [55] in the liquid media and second, by the distortion of the virtual magnetic monopole. Using a single coil to displace the position of the aggregation in fact alters the uniformity of the magnetic field. This distorted field has an impact on the shape of the MTB aggregation which then become more elliptical. To reduce this effect, a more complicated configuration of displacement coils would be required, which will be investigated in future works.

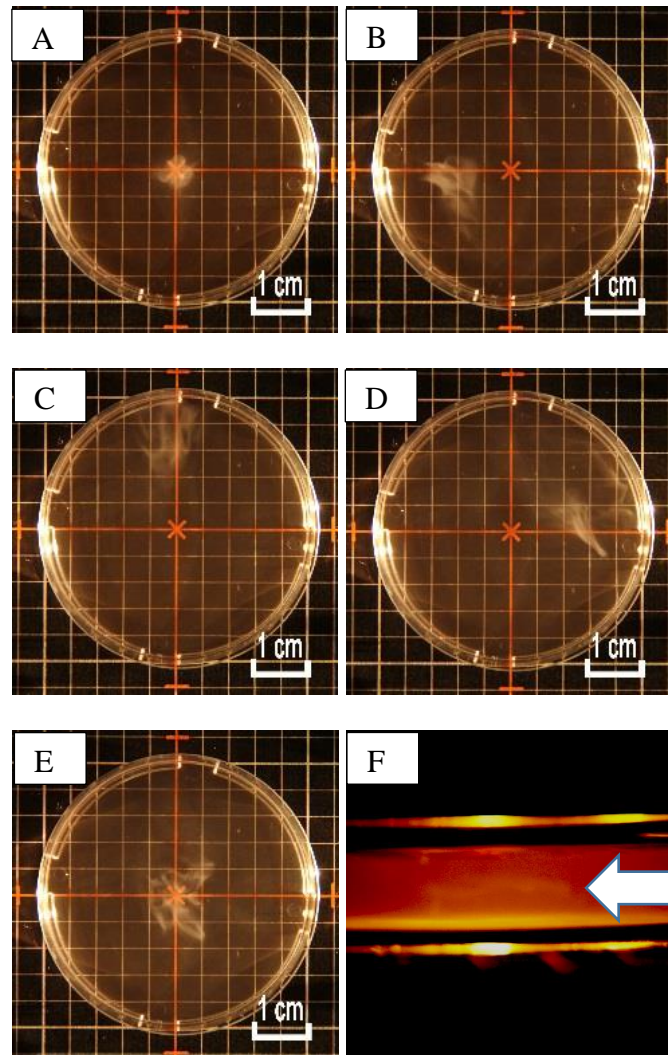


Figure 4-10 : Experimental results of the aggregation and displacement of a MTB swarm. (A) Aggregation at P_0 . From (B) to (E) respectively, moving MTB to P_1 , P_2 , P_3 and back to P_0 . (F) Side view showing the vertical distribution of MTB during the last MFC sequence.

Finally, from (4.3), the required electrical power to run sequences increases with the distance of the aggregation position relative to the center of the platform, which can limit the size of the workspace. In comparison with previous works, the power efficiency of our method is increased. For instance, our sequence 1 is 35% more efficient than the aggregation sequence proposed by De Lanauze and al. [40], that is calculated by measuring the average consumed power in time by the power supply. Since the electrical power is also correlated with the heat dissipated by the coils, a higher efficiency can avoid the need for a huge cooling and power system. One can easily see from our geometrical analysis that the convergence efficacy depends on the magnetic gradient

amplitude. While it is still possible to do aggregation with smaller gradient values, longer time would be needed.

4.5 Conclusion

We presented an improved method for the remote aggregation of magnetotactic bacteria within a 3D volume. This method, which is based on the time multiplexing of magnetic field configurations, is able to aggregate MTB and dynamically move the aggregation at an arbitrary positions. Using this method, the MTB swarm converges more efficiently to the center of the platform than previous work [40]. The bipolar power supplies with the coil platform in this work enable better aggregation control capabilities in 3D. Future works are required to develop a strategy for magnetic distortion compensation and to optimize the event durations.

CHAPITRE 5 DÉVELOPPEMENT DE LA PLATEFORME ET DE L'APPLICATION INFORMATIQUE POUR L'ÉTUDE D'OBSERVATION MICROSCOPIQUE DE LA RÉPONSE DE BMT AU CHANGEMENT RAPIDE DE DIFFÉRENTES GÉOMÉTRIES DE CHAMP MAGNÉTIQUE

Dans ce chapitre, nous décrivons le montage expérimental, créé dans le but de réaliser la recherche du comportement des bactéries magnétotactiques de type *Magnetococcus marinus* MC-1, exposées au champ magnétique reconfigurable de fréquence variable. La nouvelle plateforme ainsi que les logiciels informatiques développés par moi-même ont pour but de concevoir une méthode de création et de déplacement des agrégats de BMT par la génération du champ magnétique virtuel à la suite de l'induction rapide des différentes configurations géométriques des champs magnétiques d'intensité constante.

Ce chapitre est subdivisé en trois parties. Tout d'abord, nous décrivons la plateforme expérimentale, ensuite, le logiciel de contrôle de l'ensemble de la plateforme et, finalement le logiciel de simulation du champ virtuel qui nous permet de configurer correctement la plateforme.

5.1 Montage expérimental

5.1.1 Contraintes de développement

La plateforme expérimentale développée et décrite dans cette section a pour but d'observer à l'échelle microscopique le comportement des BMT qui sont contrôlées à distance par l'intermédiaire des champs magnétiques alternatifs. Où le champ magnétique est généré par des bobines qui sont alimentées par un voltage fixe. La conception d'une plateforme expérimentale avec la possibilité de rapprochement d'une lentille de microscope est nécessaire. Ainsi, au moment de la conception d'une telle plateforme, en se référant à la littérature, il faut prendre en compte les limites concernant le comportement des BMT aux différents facteurs.

Les principaux paramètres à considérer lors de la conception de la plateforme sont :

1. Configuration géométrique du générateur magnétique,
2. Intensité du champ magnétique,

3. Fréquence maximale de travail des bobines,
4. Alimentation des bobines à la source bipolaire de voltage fixe,
5. Durée de stabilisation nécessaire au moment de l'application du champ magnétique.

En prévoyant une étude d'observation microscopique du comportement des BMT pour un champ visuel avec une superficie d'environ $0.35 \mu\text{m}^2$, nous avons utilisé le microscope Zeiss AxioImager Z1, avec une lentille Aplanomat de grossissement 20x. Conformément aux spécifications officielles du fabricant [56], la distance entre la lentille et le point focal est de 7.1 mm, nous la considérons comme distance de travail de la lentille, ce qui nous indique que le centre de coordonnées de la plateforme doit se situer au même niveau. Une exigence du design géométrique est aussi le degré de liberté de la lentille du survol sur l'échantillon étudié. Par conséquent, la limite géométrique principale à considérer est la hauteur du générateur magnétique qui ne doit pas dépasser 14 mm ou soit le rayon de la bobine électrique doit être plus petite que 7 mm.

Les recherches antérieures réalisées dans notre laboratoire [57], concernant les limites du comportement des BMT exposées aux différentes intensités des champs magnétiques, démontrent qu'il y a une limite maximale quant au niveau de l'intensité du champ magnétique à laquelle les BMT peuvent inverser leur polarité et par conséquent leur sens de propulsion. Ce phénomène a été constaté pour les valeurs supérieures à 10 mT d'induction magnétique, ce qui définit la limite supérieure de l'intensité du champ magnétique. En se référant à la littérature [31], le niveau minimal d'intensité du champ magnétique nécessaire pour commencer à actionner les bactéries correspond à 50 μT . Ceux-ci s'alignent de façon quasi-parallèle quand l'intensité du champ magnétique atteint les valeurs de 0.6 mT [34]. En tenant compte de ces limites, nous avons établi que l'intensité du champ magnétique à l'intérieur de la région de l'observation microscopique doit être d'au moins 0.6 mT et ne doit pas dépasser 10 mT.

En tenant compte du fait qu'un but du projet de recherche est de caractériser la réponse de la bactérie aux changements rapides de champs magnétiques, tout en faisant référence à la littérature, la fréquence maximale de synchronisation des BMT avec le champ magnétique rotationnel est de 5Hz [45], dans le but de caractériser le comportement de la bactérie aux différentes fréquences d'oscillation du champ, la plage de la fréquence de travail est limitée par la plateforme qui est entre 0.5 Hz et 1 kHz.

Pour pouvoir profiter de la liberté maximale de l'orientation du sens du champ magnétique dans une bobine et, par conséquent, d'une possibilité plus large génération du champ magnétique à l'intérieur de la plateforme, il est nécessaire que le courant qui alimente la bobine puisse être inversé. Dans le but de concevoir une méthode de contrôle de la migration des bactéries par l'intermédiaire des pulsations du champ magnétique d'une intensité constante, la source de l'alimentation doit être ajustée à la valeur du courant constant et sans possibilité de variation lors des expériences. Autrement dit, le système électrique d'alimentation de la bobine doit fournir un courant bipolaire d'une valeur constante pré-réglée. Notre équipe du Laboratoire NanoRobotique a déjà conçu une plateforme contrôlée par l'ordinateur dans le but de guider les bactéries [41], [57]. La limite de cette plateforme est la stabilisation lente des valeurs du courant et par conséquent du champ magnétique, correspondant à un temps d'attente (retard) d'environ 100 ms. En fait, cela est causé par le temps de communication entre l'ordinateur et la source d'alimentation. Or, il est nécessaire que la stabilisation des valeurs reconfigurées du champ magnétique dans la bobine soit réalisée de façon quasi-instantanée, sans retard.

5.1.2 Description de la plateforme

Dans cette section, nous décrivons l'architecture de la plateforme expérimentale utilisée lors des expériences. Nous mettons en évidence cinq composantes principales :

1. Une plateforme, composée de quatre bobines pour générer le champ magnétique, nommée générateur magnétique (Figure 5-1 D),
2. Quatre ponts en H permettant d'inverser le sens du courant qui alimente la bobine (Figure 5-1 C),
3. Un microcontrôleur spécialement programmé pour contrôler les ponts en H selon les séquences transmises par l'ordinateur (Figure 5-1 B),
4. L'interface informatique pour configurer les séquences dans le microcontrôleur, ce qui permet de contrôler le champ magnétique généré à l'intérieur de la plateforme (Figure 5-1 A),
5. Une source d'alimentation des ponts en H.

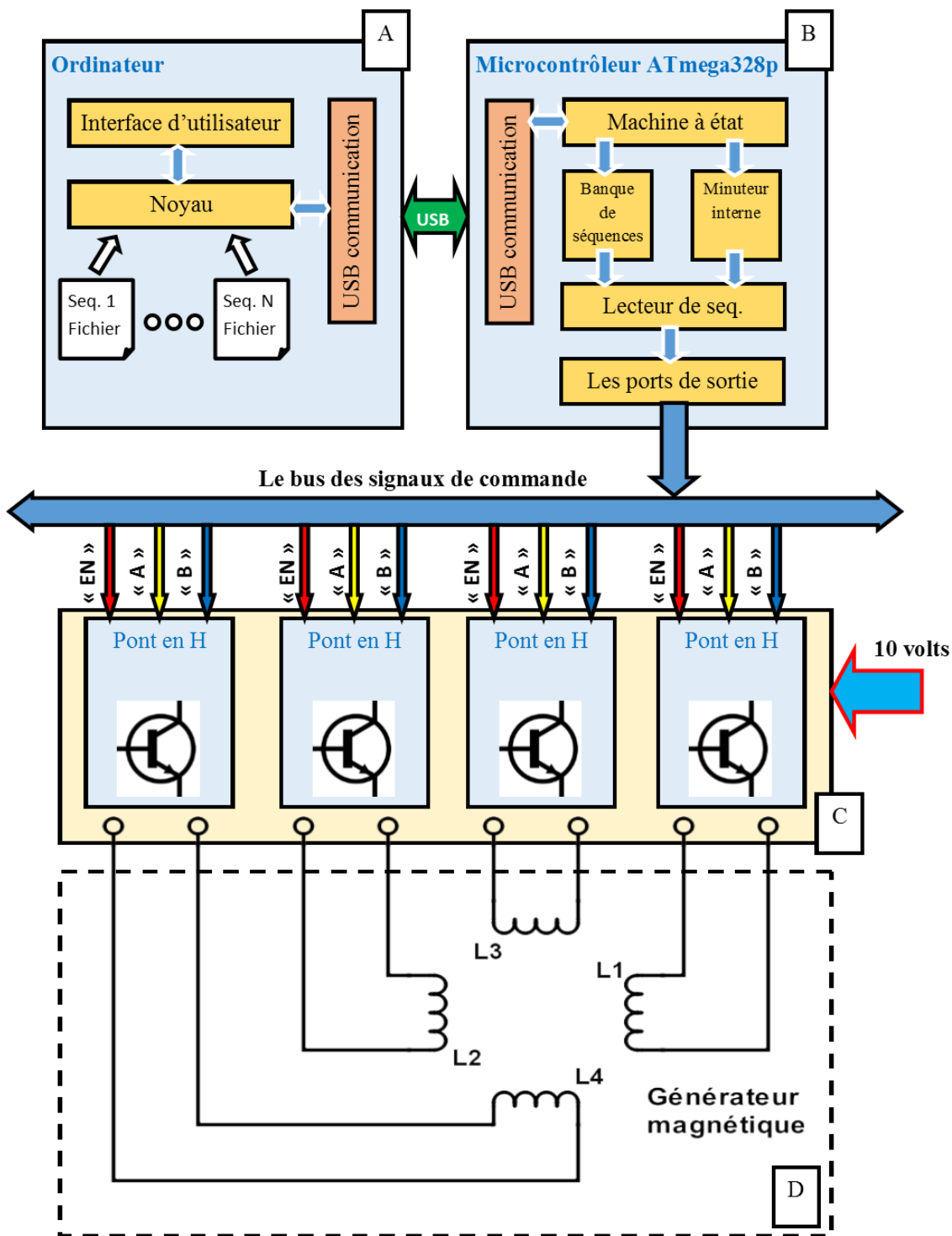


Figure 5-1 : Le schéma général de la plateforme expérimentale utilisé pour l'étude du comportement des bactéries aux différentes fréquences du champ magnétique et pour le contrôle des agrégats de BMT.

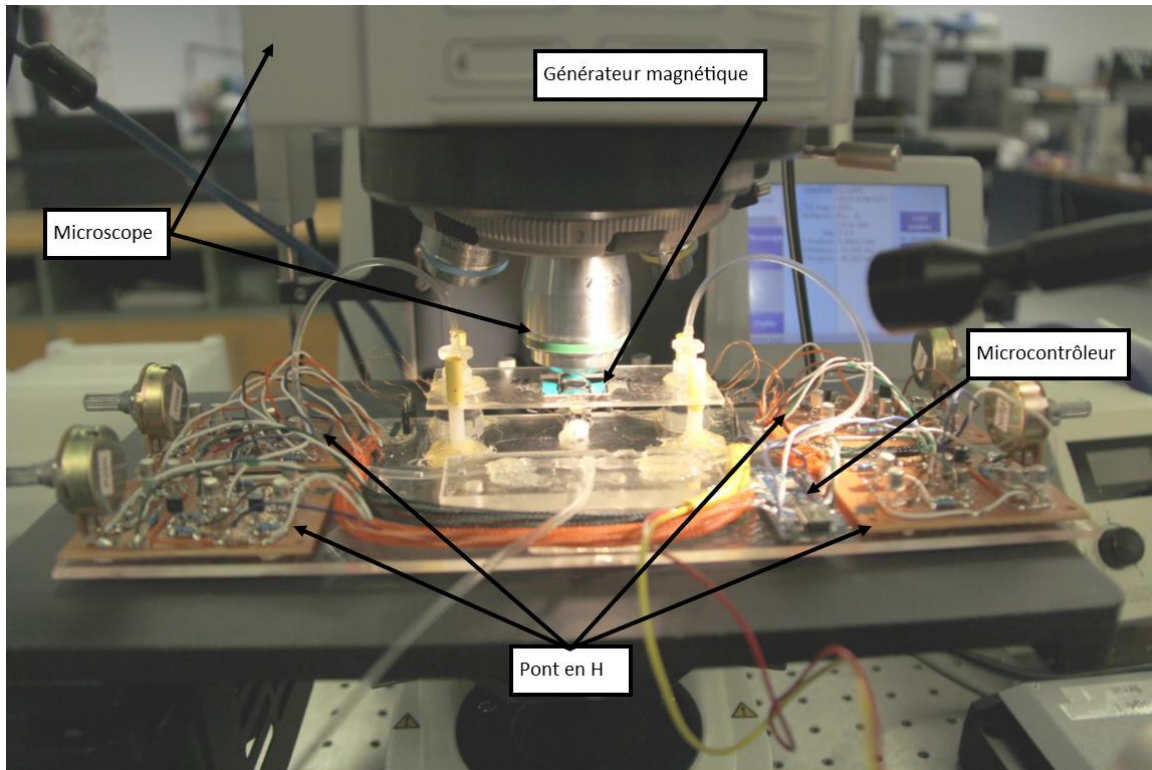


Figure 5-2 : Photographie de la plateforme magnétotactique installée sous l'objectif de microscope. Les étiquettes montrent différentes parties du montage expérimental.

La Figure 5-2 affiche les images de la plateforme expérimentale prises lors des expériences de contrôle des BMT, avec l'observation microscopique. Ces expériences sont décrites en détail au chapitre 6.

5.1.3 Générateur de champs magnétiques

Ce générateur est composé de quatre bobines positionnées de façon orthogonale en configuration géométrique rectangulaire, illustré en détail à la Figure 5-3. Ainsi, on peut voir que les bobines « X+ » et « X - » sont positionnées sur l'axe-x avec un espacement entre elles de 10 mm. D'ailleurs, les bobines « Z+ » si « Z - », elles, sont aussi positionnées sur l'axe-z avec un espacement entre elles de 10 mm.

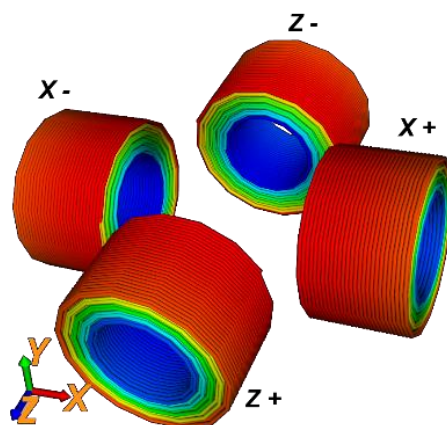


Figure 5-3 : Illustre schématiquement la configuration géométrique du générateur de champ magnétique. Le système de coordonnées est configuré d'une telle façon que l'axe-x croise le centre d'une paire de bobines et que l'axe-z croise le centre d'une autre paire de bobines. Ainsi, l'origine du système de coordonnées se positionne au milieu de la plateforme.

La distance entre le centre de la plateforme et chaque bobine est de 5 mm, créant ainsi un espace de travail de 100 mm^2 pour les observations macrométriques, lors de l'expérience sur l'orientation des agrégats des BMT, telle que décrit au chapitre 6.

Comme nous pouvons le constater, cette configuration a été conçue de façon à ce que la lentille du microscope puisse parcourir l'espace ouvert de la plateforme. De ce fait, l'emplacement des bobines dans cette configuration géométrique en fonction de l'application offre la possibilité d'induire un champ magnétique quasi-uniforme en utilisant la configuration Helmholtz ou bien de générer une région ayant un champ magnétique nul en utilisant la configuration Maxwell [58].

La spécification précise des bobines nous permet de caractériser le champ magnétique généré par cette plateforme, Tableau 5-1.

Tableau 5-1 : Spécification générale de toutes les bobines utilisées dans cette plateforme

R_{int}	R_{ext}	Longueur	N tours	Diamètre de fil
2.25 mm	4 mm	4.7 mm	1600	0.05 mm

Ces bobines électriques sont fournis par le fabricant de relais « American Zettler » [59]. Il est important de mentionner que le noyau métallique a été enlevé dans le but d'éviter la magnétisation

résiduelle et l'atténuation de signaux à fréquence élevée. Les spécifications en question nous permettent de configurer le simulateur, pour ensuite calculer les valeurs du champ magnétique correspondant à la réalité.

La condition minimale de 0,6 mT quant à l'intensité du champ magnétique induit au centre de la plateforme a été satisfaite. En alimentant la bobine à la source d'alimentation de 10 volts, où le courant est de 0,034 mA circulant dans la bobine électrique et induit un champ magnétique de ~0.8 mT à une distance de 5 mm, équivalente à la distance entre le centre du montage expérimental et la bobine. Ainsi, nous avons validé toutes les bobines. La validation de la limite maximale n'a pas été prévue, car le courant d'alimentation établi correspondait à 0,034 mA, ce qui n'induit pas un champ magnétique d'une intensité supérieure à 10 mT.

5.1.4 Circuit pont en H

Dans le but de rencontrer les conditions du projet de recherche, pour assurer la bipolarité du courant électrique, nous avons implémenté le circuit électrique pont en H standard. La Figure 5-4 présente le schéma du circuit électrique pont en H, qui illustre que nous avons utilisé sept transistors pour chaque bobine pour pouvoir inverser le courant. Dans ce circuit, les transistors fonctionnent en mode « clé », adapté aux signaux de contrôle de niveau Transistor-Transistor Logique. La borne « EN » couple le circuit à la source de courant électrique, tandis que les bornes « A » et « B » contrôlent la direction du sens. Il est donc important de mentionner qu'un court-circuit se fait lors d'une présence de niveau logique « 1 » concomitante sur les bornes « A » et « B ». Ainsi, cette contrainte doit être considérée lors de la conception du micro logiciel du microcontrôleur en tenant compte du tableau de vérité, qui est présenté au Tableau 5-2. Dans ce tableau, l'étiquette « SENS » indique la polarité de la borne « CHARGE » affiché dans la Figure 5-4, en considérant que « 1 » est de charge positive et « 2 », négative, alors la notation du courant est « I+ ». En considérant la bobine électrique comme un dipôle magnétique, le courant positif « I+ » circulant dans cette bobine, selon la règle de la main droite, va induire un champ magnétique avec son pôle Sud orienté vers la direction positive de l'axe de la bobine. Pour le sens négatif « I- », l'orientation du pôle Sud sera vers la direction négative de l'axe de la bobine.

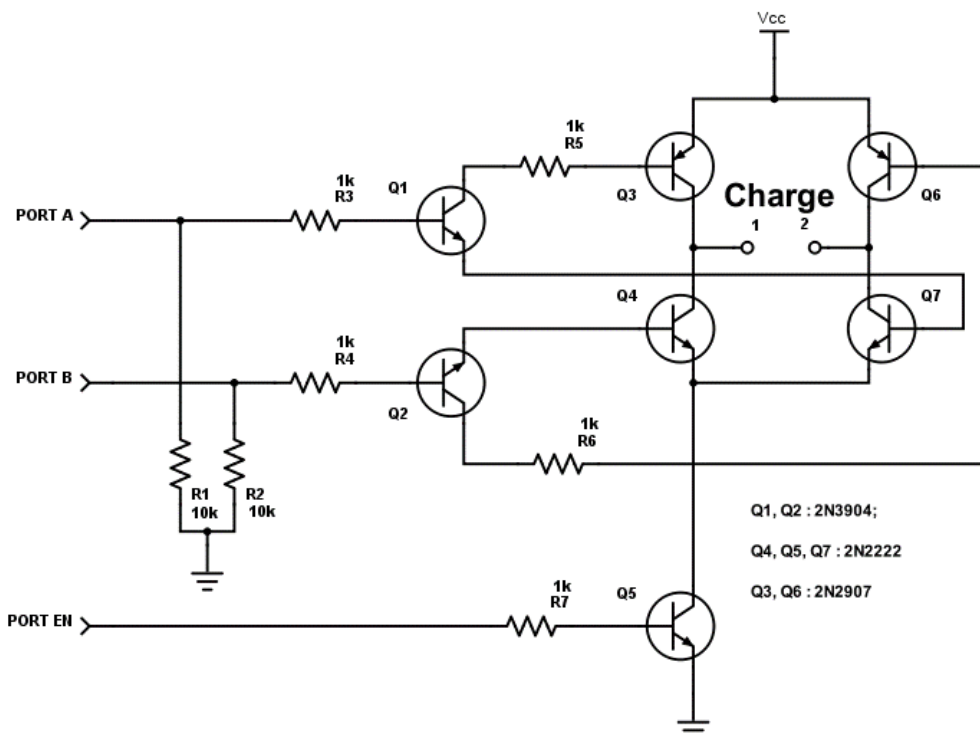


Figure 5-4 : Illustre le schéma électrique standard du pont en H, basé sur les transistors bipolaires.

Tableau 5-2 : Le tableau de vérité du circuit pont en H nous indique à la case « SENS » la direction du courant ou l'absence de celui-ci, selon des signaux électriques appliqués à l'entrée du circuit.

EN	A	B	SENS
1	1	0	+I
1	0	1	-I
1	1	1	<i>Court circuit</i>
X	1	1	0
X	0	0	0
0	X	X	0

5.1.5 Source de tension

Notre plateforme a été connectée à une source de tension de fabrication « Agilent – E3632A » de 10 volts. Lors des expériences, cette valeur a été invariante. Ainsi, nous avons démontré, comme l'indique un de nos points de recherche, qu'il est possible de contrôler les bactéries avec une seule source électrique d'alimentation constante.

5.1.6 Microcontrôleur

Pour satisfaire l'exigence du projet de recherche, la stabilisation du courant doit se faire quasi-instantanément et en parallèle dans quatre bobines. De plus, le temps minimal de reconfiguration des courants dans les quatre bobines doit être de 1 ms. Pour ce motif, le contrôle de quatre points en H est assuré d'un microcontrôleur [60] spécialement programmé (code source [61]), tel qui est montré à la Figure 5-5. Il faut mentionner que l'architecture du logiciel du microcontrôleur est programmée en C++ et correspond au principe de conception du système temps réel.

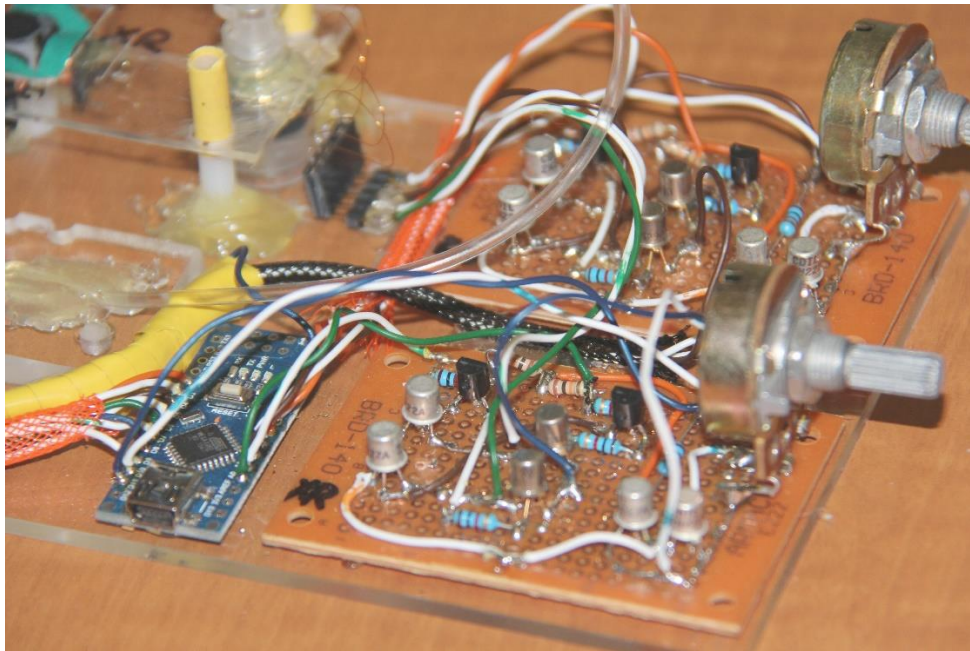


Figure 5-5 : La photographie du montage montrant le microcontrôleur ATmega 328P et son raccordement au circuit.

Ce microcontrôleur est raccordé aux circuits pont en H, et est programmé de sorte qu'il puisse les diriger directement, avec une fréquence établie entre 0.5 Hz et 1 KHz. Le principe de fonctionnement consiste à une transmission par l'ordinateur vers le microcontrôleur de la liste des séquences, par l'intermédiaire d'USB, en communiquant via son propre protocole. À son tour, le microcontrôleur enregistre les séquences et entre en mode d'attente de l'instruction de démarrage « START ». Une fois la séquence roulée, les valeurs dans le tableau sont configurées conformément aux sorties du microcontrôleur et la durée du retard de l'évènement est dictée par la valeur indiquée sur le tableau (à la case « Temps »), qui configure à son tour le minuteur interne de l'unité logique. Un exemple de séquence est présenté au Tableau 5-3.

Tableau 5-3 : Illustre une séquence qui commute les bobines électriques sur l'axe-x pour induire un champ magnétique orienté dans le même sens avec une durée de 1000 ms. Le deuxième événement de la séquence configure les bobines électriques de l'axe-z, alimentant le courant pour une durée de 1000 ms et y générant ainsi un champ magnétique dans le même sens. Ces deux réglages représentent des configurations Helmholtz orthogonalement orientées.

Évènement	X-	X+	Z-	Z+	Temps
1	1	1	0	0	1000
2	0	0	-1	-1	1000

La valeur « 0 » au tableau indique l'absence du courant dans la bobine électrique en question pour la durée indiquée à la case « Temps ». Les valeurs « -1, 1 » indiquent le sens du courant. Les valeurs « -1, 0, 1 » sont considérées comme étant des courants électriques normalisés. En d'autres termes, elles montrent leur absence et leur direction. D'ailleurs, la valeur du courant étant déjà a priori établi par la source d'alimentation reste invariable.

D'ailleurs, pour faire rouler les différentes séquences sur la plateforme, des instructions doivent être envoyées dans le microcontrôleur afin d'enregistrer la liste de configuration des courants dans la mémoire du microcontrôleur. Nous présentons donc, dans le Tableau 5-4, la liste des commandes pour l'enregistrement de la séquence.

Tableau 5-4 : Représente la liste des instructions de communication entre l'ordinateur et le microcontrôleur.

Nombre d'instruction	Type	Syntaxique	Commentaire
1	Command	« new »	Préparation d'un nouvel enregistrement de séquence
2	Command	« end »	Bref enregistrement de séquences et préparation de lancement ; ou de nouvel enregistrement
3	Command	« START »	Lancement de roulement de la séquence
4	Command	« STOP »	Arrêt de roulement de la séquence
5	Enregistrement	« x-;x+;z-;z+;t »	Syntaxe d'enregistrement de séquence

Dans le Tableau 5-4, l'instruction numéro (5) représente un événement qui fait partie de la séquence enregistrée. De cette façon, les entités sont délimitées de façon syntaxique par le symbole « ; », où x-, x+, z-, z+ représentent l'index du canal qui va être configuré et à leur place est inscrite une valeur de 3 possibilités [-1, 0, 1]. La valeur du temps d'attente (de retard) de cette configuration est indiquée à la 5-ième entité qui se termine avec le symbole « T », où la moindre valeur qui peut être reçue est « 1 », indiquant une durée de 1 ms.

Un exemple d'enregistrement de la séquence présentée au Tableau 5-3 au moment de la communication entre l'ordinateur et le microcontrôleur est indiqué ci-dessous :

```
=====
new
-1;1;0;0;1000T
0;0;-1;1;1000T
end
START
(Déroulement de l'expérience)
STOP
=====
```

5.1.7 Validation du montage

Pour s'assurer que la plateforme est capable de générer, à ces fréquences, un courant avec une amplitude quasi-instantanée ascendante, d'une durée précisée en séquence (Temps) et renverser aussi de façon quasi-instantanée en décrivant un profil rectangulaire du courant dans le temps, nous avons testé quatre séquences présentées au Tableau 5-5. Ces séquences programment le contrôleur pour renverser le courant dans la bobine électrique de façon instantanée avec une fréquence de 1 KHz.

Tableau 5-5 : Tableau de teste et de validation du montage

Évènement	X-	X+	Z-	Z+	Temps
Test canal X-					
1	-1	0	0	0	1
2	1	0	0	0	1
Test canal X+					
1	0	-1	0	0	1
2	0	1	0	0	1
Test canal Z-					
1	0	0	1	0	1
2	0	0	-1	0	1
Test canal Z+					
1	0	0	0	1	1
2	0	0	0	-1	1

A l'aide de l'oscilloscope, nous avons mesuré le courant d'alimentation de la bobine, affichant ainsi le résultat présenté à la Figure 5-6. Tel qu'observer, la durée de la pulsation correspond à la séquence du teste (1 mS). De plus, la réversibilité est effectuée de façon instantanée sans pertes de profil du courant demandé.

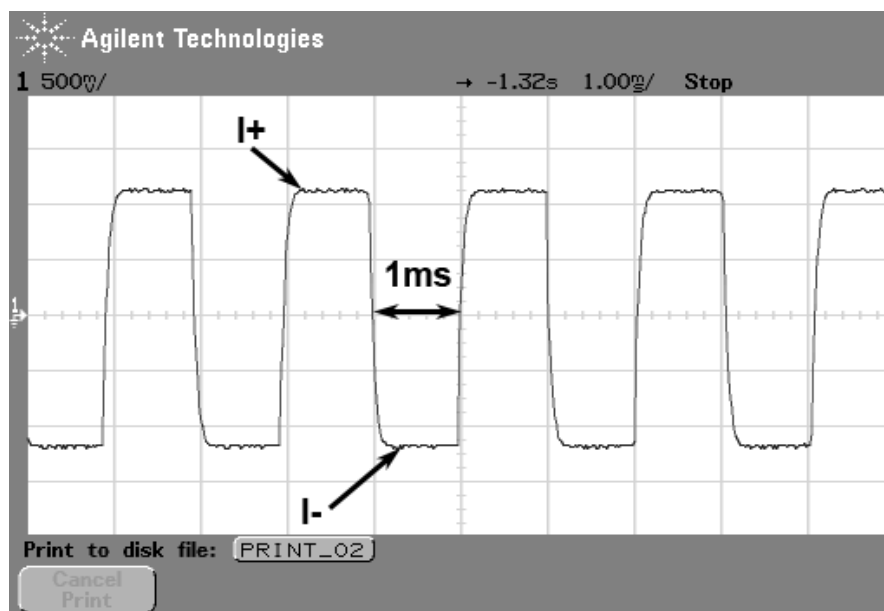


Figure 5-6 : Illustre l'activité magnétique de la bobine électrique « X- » aux stabilisations des courants avec les sens : positif et négatif d'une durée de pulsation de 1 mT.

5.2 Communication avec le microcontrôleur

Il faut mentionner qu'un logiciel de communication avec le microcontrôleur a été conçu (programmé en langage C++) dans ce sens (code source [62]). Une fois la liste de séquences préparée à l'avance dans un fichier, elle est lue par le logiciel, en s'affichant sur le tableau de l'interface, voir Figure 5-7. Après avoir été sélectionnée sur le tableau, la séquence est transmise automatiquement au microcontrôleur. En appuyant sur le bouton « START », le logiciel envoie l'instruction de lancement de la séquence. Ensuite, après avoir actionné le bouton « STOP », le logiciel arrêtera le roulement de la séquence, voir Figure 5-8.

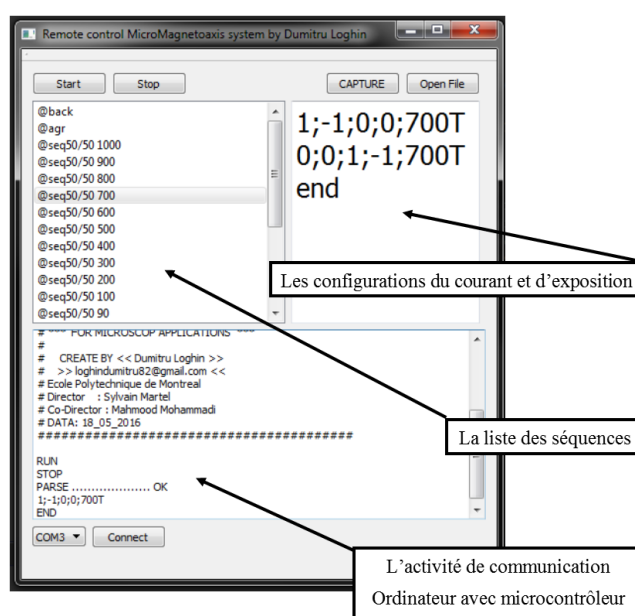


Figure 5-7 : Capture de l'écran de l'interface du logiciel de contrôle de la plateforme expérimentale.

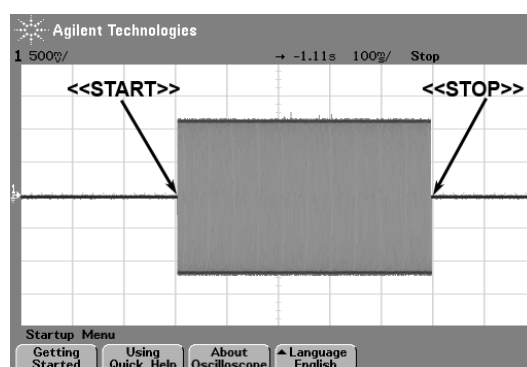


Figure 5-8 : Mesure de l'activité magnétique à l'intérieur de la plateforme. Cette activité magnétique se lance au moment où le microcontrôleur reçoit l'instruction « START » et prend fin à l'instruction « STOP ».

5.3 Description du logiciel de simulation

Pour pouvoir correctement configurer les séquences des champs magnétiques roulées en fonction de la direction de la nage des BMT ou de la position d'agrégation des BMT dans la plateforme magnétotactique, nous avons développé un logiciel capable de simuler et de caractériser le champ magnétique généré à l'intérieur de cette plateforme (code source [63]). Tout d'abord, nous présentons la base mathématique de simulation du champ magnétique, suivie par une brève description de l'interface et finalement la validation de ce logiciel.

5.3.1 Équation Biot-Savart pour le fil fini

Pour caractériser le champ magnétique par son aspect géométrique et son intensité, il est nécessaire de calculer la contribution de chaque bobine électrique à un point précis d'observation. Dans notre cas, les bobines représentent des solénoïdes et sont caractérisées par l'enroulement de fils électriques de forme cylindrique. La formule fondamentale applicable pour l'identification du champ magnétique d'un solénoïde dans lequel circule un courant est donné par l'équation de Biot-Savart [64], équation 5.1.

$$B = \frac{\mu_0}{4\pi} \int \frac{K \times (r - r')}{|r - r'|^3} da' \quad (5.1)$$

Cette formule nous permet de décrire un solénoïde d'une longueur infinie, ce qui n'est pas satisfaisant pour notre cas. Une solution alternative est de faire une approximation mathématique en utilisant l'équation de Biot-Savart pour un fil fini droit parcouru par un courant électrique [65], équation 5.2 :

$$|\vec{B}| = \frac{\mu_0 I}{4\pi a} [\sin(\theta_{PAB}) + \sin(\theta_{PBA})] \quad (5.2)$$

Où: $|\vec{B}|$ est le module du vecteur de flux magnétique induit par le segment de fil fini (AB) à distance observée (a), μ_0 est la perméabilité de l'espace libre, I est le courant électrique circulant dans le segment, a est la distance entre le point d'observation du champ magnétique et le segment, θ_{PAB} et θ_{PBA} sont les angles entre les extrémités du segment et la position observée. Pour simuler un solénoïde électrique ou d'autres géométries, la forme tridimensionnelle de la trajectoire du fil est

décomposée en petits segments. Chaque segment représente un fil conducteur rectiligne fini qui contribue au champ total tel que représenté sur la Figure 5-9.

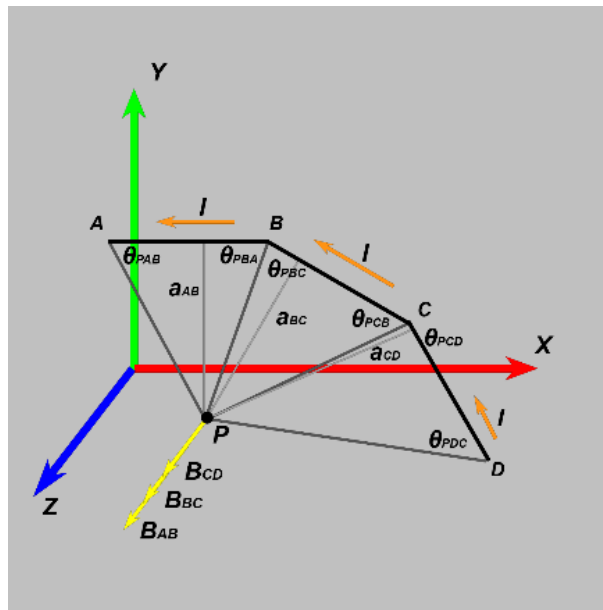


Figure 5-9 : Illustration de l'approximation par segmentation d'un courant circulant sur une trajectoire non linéaire. La contribution de tous les segments donne le vecteur de flux magnétique résultant de la sommation de tous les vecteurs de flux magnétiques induits par la source de courant orientés arbitrairement dans l'espace.

L'approximation de la contribution par segmentation du fil est décrite par l'équation ci-dessus. En fait, la qualité de l'approximation augmente avec la densité des segments sur le fil électrique en question. Cela peut être décrit de la façon suivante, équation 5.3 :

$$\vec{B}(P) = \sum_{i=0}^s f_{BS}(I, R_i, T_i, l_i, P) \quad (5.3)$$

Où: $\vec{B}(P)$ est le vecteur de flux magnétique observé à la position P induit par un fil ayant une forme arbitraire, s est le nombre de segments de fil décrivant la géométrie spatiale du fil, f_{BS} est l'équation de Biot-Savart pour le fil fini orienté et positionné dans l'espace, I est le courant électrique circulant dans tous les segments, R_i , T_i sont l'orientation et la position dans l'espace du segment de fil i ; l_i est la longueur du segment i ; P est la position observée du champ magnétique induit par tous les segments.

Cette approximation est limitée par la densité des segments sur un fil (solénoïde), aussi nommé résolution de calcul. En effet, l'augmentation de la résolution nous permettrait de rapprocher les valeurs calculées aux valeurs réelles du champ magnétique généré par un fil. Toutefois, à cause des ressources de calcul limitées de l'ordinateur, une augmentation sans limites de la résolution n'est pas envisageable. Dans ce contexte, nous avons essayé de trouver la valeur minimale de l'erreur liée à l'approximation pour établir la résolution de calcul. Pour trouver cette valeur minimale, nous avons utilisé une bobine électrique expérimentale parcourue par 60 ampères avec un rayon de 7 cm et de 25 spires. Ensuite, une cartographie du champ magnétique généré par cette bobine a été mesurée. Ces données ont été comparées avec les données obtenues par simulation du champ magnétique dans une bobine simulée (Figure 5-10), ayant les mêmes spécifications et de différentes résolutions afin de tracer un graphique de corrélation entre le nombre de segments et l'erreur relative d'approximation, Figure 5-11.

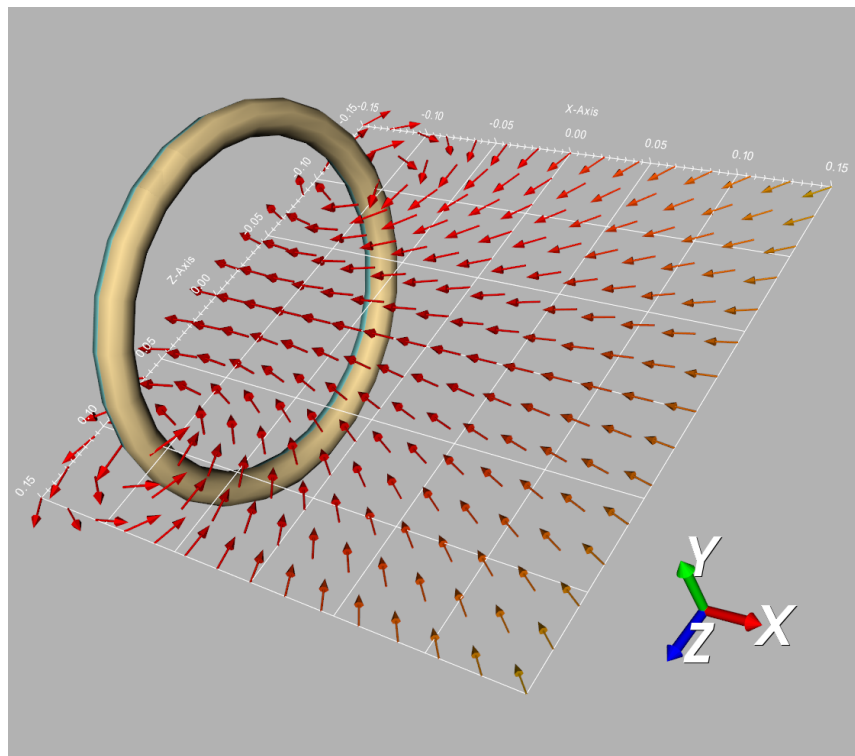


Figure 5-10 : Illustre la simulation de la bobine électrique d'un rayon de 7 cm pour 25 tours de spires.

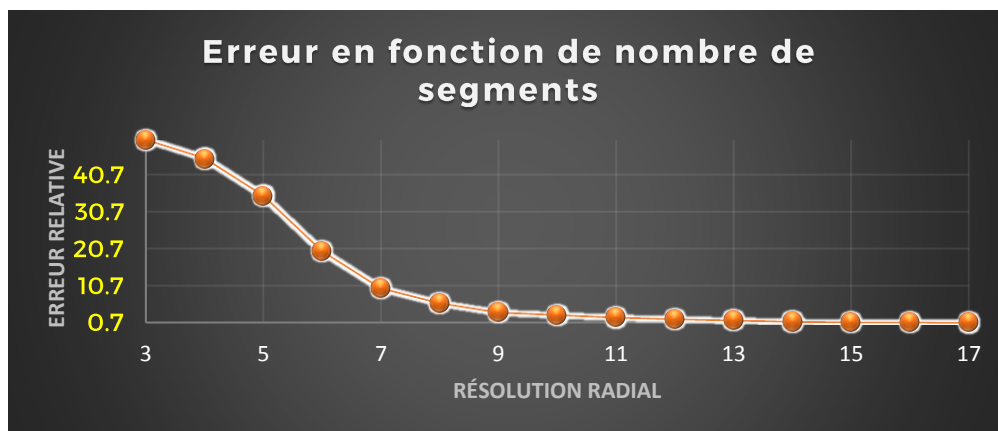


Figure 5-11 : La comparaison entre les données réelles et calculées pour différentes résolutions. L'axe des abscisses représente la résolution radiale, c'est-à-dire le nombre de segments pour une spire.

Finalement, selon les données obtenues par l'approximation, nous avons trouvé qu'à partir de 15 segments par spire, la valeur d'erreur devient stable et reste à 0,7 %. Cette erreur représente la précision du simulateur, qui est acceptable pour que nous puissions utiliser la résolution de 15 segments par tour dans nos prochaines expériences. Ensuite, nous avons utilisé la spécification réelle de la bobine présentée dans le Tableau 5-1 pour configurer la bobine en tenant compte de la résolution retenue, Figure 5-12.

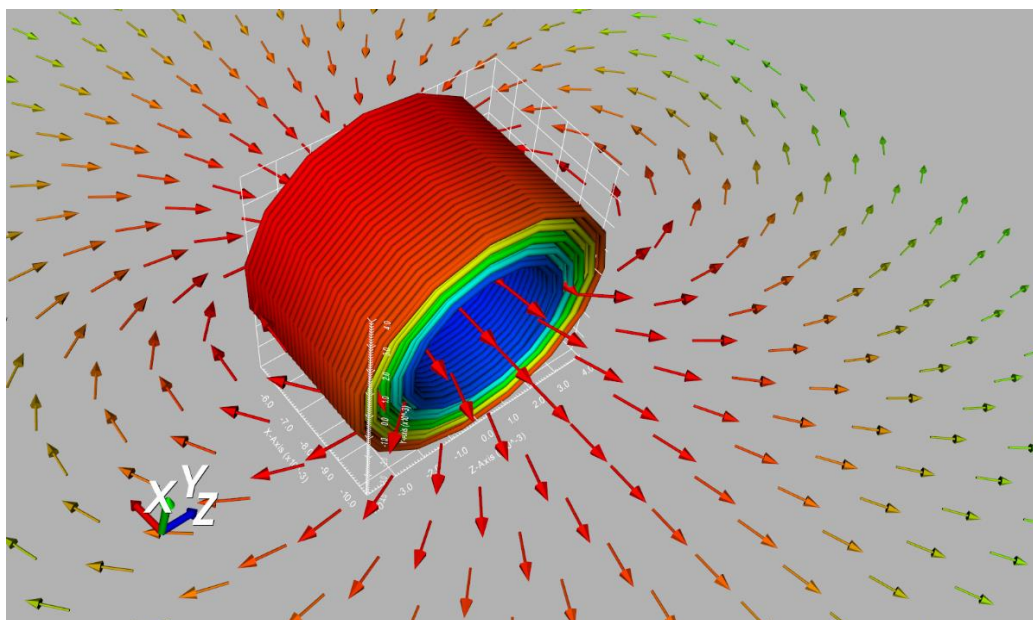


Figure 5-12 : Illustre la représentation graphique d'un solénoïde simulé par notre logiciel en utilisant la spécification présenté dans le Tableau 5-1.

Ainsi, le modèle mathématique de la plateforme expérimentale peut être décrit par la superposition des contributions de chaque courant circulant dans l'espace, pouvant être écrit de façon suivante (équation 5.4):

$$\vec{B}_{xyz} = \vec{B}(I_{X-}, I_{X+}, I_{Z-}, I_{Z+}) \quad (5.4)$$

Où: \vec{B}_{xyz} est le champ magnétique dans l'espace induit par les courants électriques I_{X-} , I_{X+} , I_{Z-} et I_{Z+} circulant dans chaque bobine de la plateforme. En nous basant sur ce modèle mathématique, nous pouvons calculer le vecteur magnétique dans n'importe quelle position d'observation dans l'espace généré par la plateforme expérimentale.

5.3.2 Validation de la simulation du solénoïde

Les valeurs du champ magnétique simulées du solénoïde sont validées et confirmées en comparant ces valeurs avec les résultats de simulation d'un logiciel de simulation magnétique par éléments finis. Finalement, une deuxième validation est faite en mesurant le champ magnétique de bobine à une distance de 5 mm, correspondant ainsi au centre de la plateforme.

5.3.2.1 Comparaison les données de simulations avec logiciel « Finite Element Method Magnetics »

Le logiciel « Finite Element Method Magnetics » (FEMM) [66], [67] a été configuré en utilisant la spécification de la bobine électrique présentée dans Tableau 5-1 et la méthode de calcul a été ajusté à la condition de frontière pour simuler un espace infini. Les résultats de deux logiciels sont présentés dans le Figure 5-13.

Selon les données représentées dans la Figure 5-13, la simulation du champ magnétique du solénoïde par les deux simulateurs donnent des valeurs d'intensités avec une différence moyenne de 0,000039. Ce résultat nous valide la simulation du solénoïde dans notre logiciel.

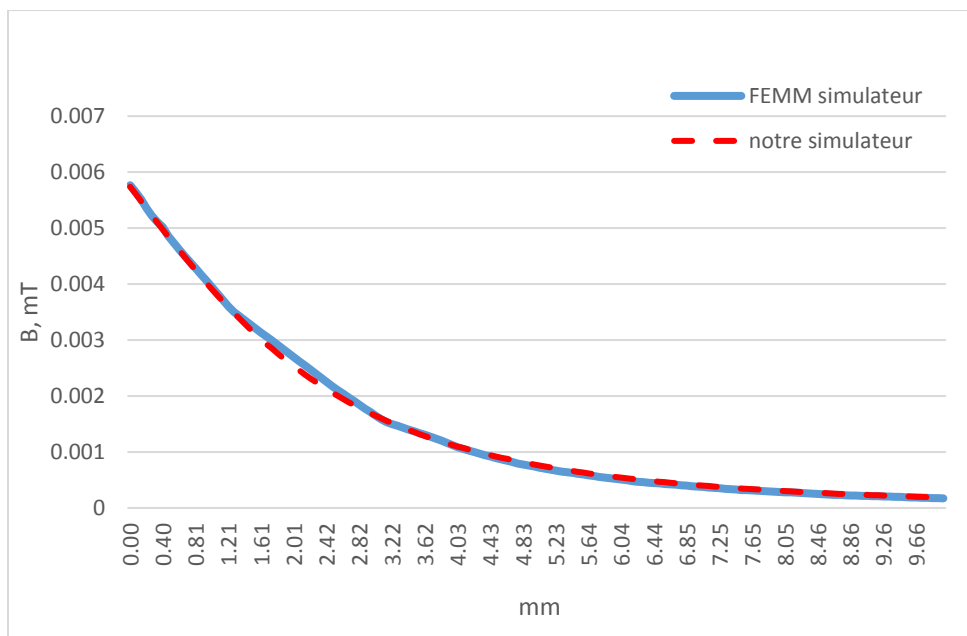


Figure 5-13 : Les valeurs de simulation du champ magnétique de deux logiciels : FEMM et notre simulateur.

5.3.2.2 Mesure de l'intensité du champ magnétique réel

En utilisant le Gaussmètre « LakeShore Gaussmeter 450, senseur MNT-4E04-VH » nous avons mesuré l'intensité du champ magnétique à une distance de 5 mm de la bobine électrique dans laquelle circule un courant de 0,034 ampères, le résultat simulé et mesuré est présenté dans Tableau 5-6.

Tableau 5-6 : La valeur d'intensité du champ magnétique généré par solénoïde observée à une distance de 5 mm simulé et mesuré

Simulé	Mesuré
0,78 mT	0,81 mT \pm 0,04 mT

La mesure du champ magnétique montre une intensité de 0,81 mT, avec une erreur de mesure de 0.04 mT due à l'erreur d'appareil. Ainsi, notre simulateur calcule une valeur du champ exacte de 0,78 mT.

En conclusion, les résultats de validation obtenus par ces deux méthodes nous permettent de valider la simulation du solénoïde dans notre logiciel.

5.3.3 L'interface du simulateur

La Figure 5-14, représente l'image de l'interface utilisateur du logiciel de simulation. L'interface du logiciel est réalisée en langage C++ en utilisant les libraires: Qt [50] et VTK [51]. En utilisant ces libraires, notre logiciel devient multiplateforme « Cross-Platform » et nous permettra de caractériser et de visualiser le champ magnétique. Dans cette interface, la représentation de l'intensité est affichée par deux méthodes différentes :

a) **Affichage du champ magnétique sous forme de flèches.** Chaque flèche représente l'orientation du champ magnétique en conformité avec la règle d'Ampère de la main droite pour le sens du courant. La flèche montre également un éventuel alignement de la BMT avec le champ magnétique si la bactérie se trouve sur le point d'observation. De cette façon, nous pouvons prédire l'orientation des BMT contrôlées par le champ magnétique généré à l'intérieur de la plateforme. La longueur et la couleur des flèches correspondent de façon logarithmique à la valeur d'intensité sur le point d'observation du vecteur magnétique. La visualisation géométrique du champ magnétique peut être réalisée par les coupures du plan (Figure 5-14 A) ou de façon volumétrique (Figure 5-14 B). b) **Affichage numérique du champ magnétique.** Pour chaque position demandée, l'intensité du champ apparaîtra sous forme numérique. Figure 5-14 A et B colonne à droite de l'interface.

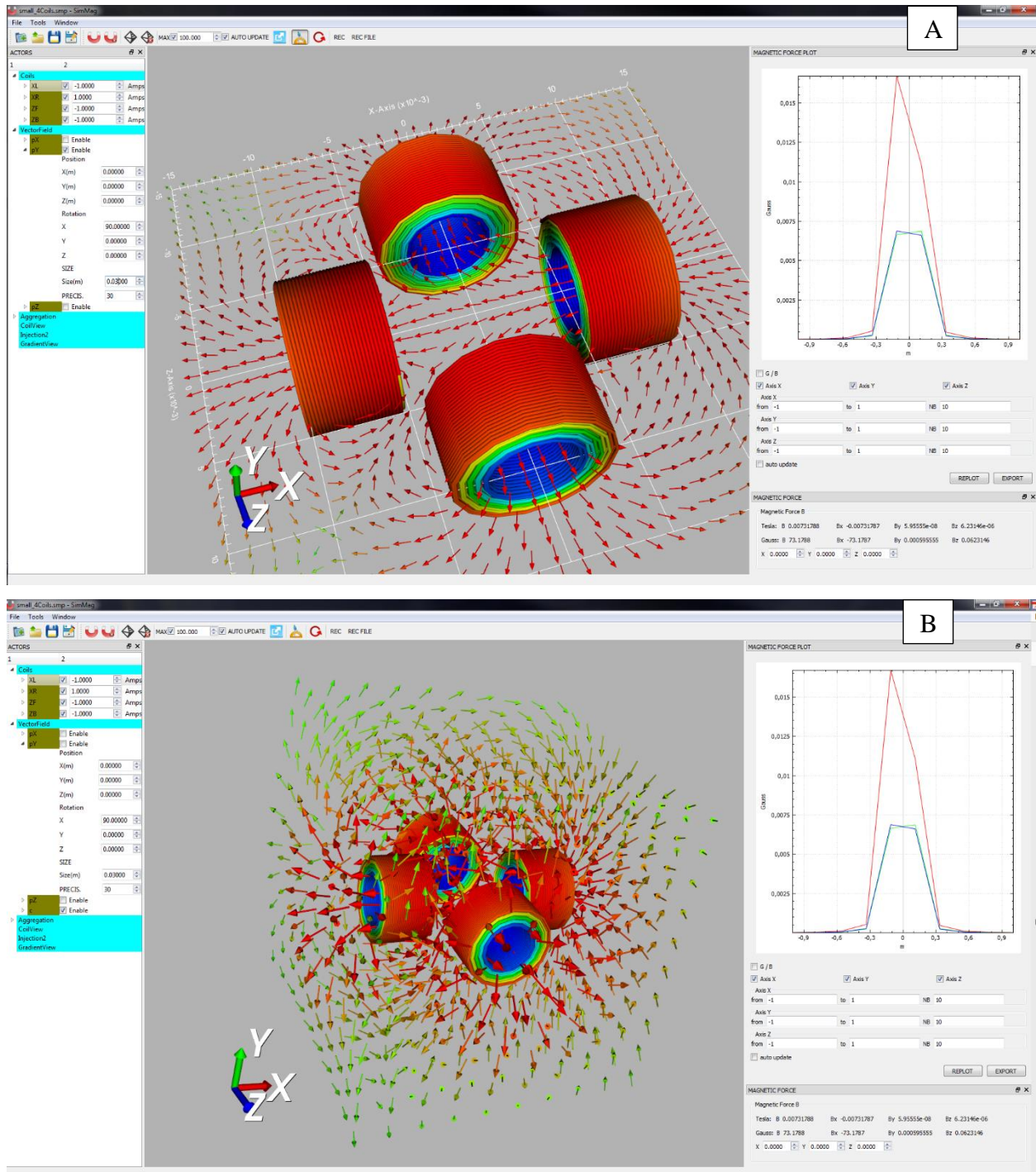


Figure 5-14 : Les captures des écrans de l'interface du simulateur montrent en premier plan la simulation de la plateforme. L'image en haut montre l'interface en affichant le champ magnétique dans l'espace représenté par une coupe en plan. Pour ce qui est de l'image en bas, celle-ci montre l'interface en affichant le champ magnétique dans l'espace représenté par un volume.

De plus, cette interface prédétermine et représente la zone de l'agrégation à l'aide de l'algorithme « Marching Cube » [49]. Pour mieux comprendre cela, l'algorithme affiche les valeurs d'ensemble du champ magnétique dans le point cible, qui correspondre aux valeurs inférieures à $50 \mu\text{T}$, représentant ainsi la sensibilité minimale des BMT (Figure 5-15). Finalement, cette interface nous permet de valider le modèle mathématique utilisé pour générer le champ magnétique de la plateforme. En fait, cette validation se réalise en comparant les données expérimentales avec celles simulées par la vérification des positions de génération des agrégations des BMT au moment du contrôle, cet aspect est vu et discuté dans le chapitre 6.

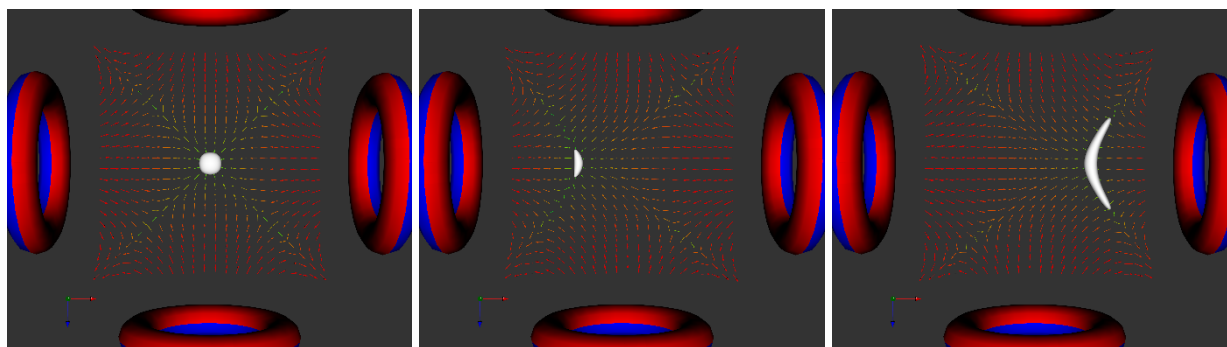


Figure 5-15 : Illustre l'application de l'algorithme de « Marching Cube » pour identifier les agrégations possibles des BMT pendant l'expérience. L'image à gauche illustre une agrégation générée au centre de la plateforme. Et, l'image au centre montre une agrégation générée à gauche du centre de la plateforme. Enfin, l'image à droite montre une agrégation générée à droite du centre de la plateforme.

5.4 Limites

Cette plateforme expérimentale a des limites. En fait, les études sur le comportement des bactéries s'effectuent seulement dans un espace planaire, sans avoir la possibilité de guider les bactéries sur l'axe y . La fréquence de travail pour basculer le courant d'alimentation dans les bobines est limitée par le logiciel à 1 kHz, dans le but de ne pas introduire des facteurs parasites dans le circuit électrique des fréquences plus hautes. Sinon, l'intensité du courant d'alimentation de la bobine est invariable. L'erreur de la simulation au niveau du logiciel est de 0,7 % pour une seule bobine. Or, cette erreur se propage dans la plateforme à un taux approximatif de 2,8 %, qui est la somme des erreurs pour les quatre bobines. Il faut mentionner que la simulation de la bobine électrique avec noyau métallique n'est pas envisagée.

5.5 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons donc présenté la plateforme informatique électronique expérimentale créée dans le but d'étudier le comportement des bactéries aux oscillations contrôlées du champ magnétique. De ce fait, le montage expérimental présenté est décrit et validé. Enfin, un logiciel de simulation du champ magnétique pour prédire l'orientation et l'agrégation des BMT y est aussi présenté.

Au chapitre suivant, nous exposerons les résultats des expériences de recherche sur le comportement des BMT exposées au champ magnétique oscillant.

CHAPITRE 6 ARTICLE 2 : EXPLOITING THE RESPONSES OF MAGNETOTACTIC BACTERIA ROBOTIC AGENTS TO ENHANCE DISPLACEMENT CONTROL AND SWARM FORMATION FOR DRUG DELIVERY PLATFORMS

Submitted to *International Journal of Robotics Research*

Dumitru Loghin, Charles Tremblay, Mahmood Mohammadi and Sylvain Martel

Department of Computer and Software Engineering, Institute of Biomedical Engineering,
Polytechnique Montréal, Montréal, Canada

Mes contributions dans cet article : élaborer le concept de contrôle des MTB avec un champ magnétique pulsatif ainsi que son modèle mathématique, développer, fabriquer et valider la plateforme expérimentale ainsi que le logiciel de simulation du champ magnétique décrites dans le Chapitre 5, établir le protocole expérimental, préparer et effectuer l'expérience, analyser et présenter les résultats, rédiger l'article scientifique.

6.1 Introduction

Present technology imposes limitations on the level of miniaturization and functionalities that can be embedded in microscale robots [68]–[70]. This is particularly true for the development of microscale robots designed to navigate through complex physiological microenvironments in the human body. Magnetic field has proven to be an interesting method to induce a translational force on microscale robots to conduct intravascular navigation for different medical interventions such as drug delivery in cancer therapy. For drug delivery where superparamagnetic nanoparticles must be used due to their lack of residual magnetization once the patient is no more exposed to magnetic field gradients used to induce a directional force on these magnetic particles embedded in each microscale robotic agent while being at saturation magnetization when operating within a sufficiently strong magnetic field strength [7], [11], only larger physiological environments such as arteries and larger arterioles can be navigated. This limitation is mainly due to technological and physiological constraints to achieve sufficient pulling forces on smaller entities.

Instead of magnetic pulling, magnetic torque-based compatible agents have been proposed to translate a rotational magnetic field to a translational motion in narrower vessels. Artificial

Bacterial Flagella (ABF) [71], [72] is one example. Another popular approach relies on self-propelled artificial microjets [14] that are steered by a directional torque induced using an external magnetic field. The catalytic conversion of hydrogen peroxide to oxygen that is asymmetrically liberated is typically used to propel such microscale agents forward. But for applications such as the delivery of therapeutics to solid tumors, complex physiological microenvironments must be transited. Due to a limitation of the spatial resolution of existing medical imaging modalities preventing the gathering of information required to conduct closed-loop displacement control at such a small scale, a sufficient level of autonomy must be embedded in each microscale robot. Although the aforementioned artificial robotic agents could perform relatively well in term of directional motion in such microenvironments, avoiding invisible physiological obstacles and finding a proper route without a proper closed-loop control scheme will most likely affect the level of targeting that could be achieved.

Since embedding the required functionalities in such artificial microscale robots to reach targets such as tumors may prove to be a task well beyond present actual technological feasibility, an alternative approach is to harness a natural microorganism that has the proper characteristics and which could behave if controlled properly, like an artificial microscale robot with the level of autonomy required for effective targeting in hard to reach physiological targets such as tumors. Magnetotactic Bacteria (MTB) *Magnetococcus marinus strain MC-1* [53], [73] is one example. MTB is endowed with flagella that are molecular propulsion systems adapted to locomotion in a low Reynolds number hydrodynamic regime and which provide a translational thrust force sufficient to reach an average velocity of $\sim 200 \mu\text{m/s}$ [11]. The swimming orientation of MTB is controlled by aligning a chain of nanoscale magnetic particles, known as magnetosomes, with the applied external magnetic field [74]. The magnetosomes chain acts as a navigational compass by aligning its permanent magnetic moment to the external magnetic field lines. These magnetosomes are synthesized in the periplasmic space of the MTB and are fixed by a cytoskeletal filament [75]. This steering modality approach uses a weaker magnetic field in comparison to ABF, direct gradient based nanoparticles manipulation or nano jets due to MC-1 magnetic sensitivity of $50 \mu\text{T}$. As an autonomous self-propelled natural microrobot, MTB cells of strain MC-1 were chosen for various applications [76] such as : the swarm control coordination for micro-assembly of larger micrometer-objects [35], the transport of nanometer-scale objects [77] and targeted drug delivery to tumors [8].

Flexible and adequate MTB manipulation requires different control techniques to steer these bacteria along parallel magnetic lines that converge to form a swarm of MTB at a specific 3D location that could be deeply located in the human body. The infinite number of possible *Magnetic Field Configurations* (MFC) and the numerous control techniques allow researchers to develop different methods for remote MTB swimming control. For example, a MFC sequence has been developed and tested for feeding electrical current into five electrical coils [40], and another sequence was also developed for feeding two electrical coils [78], both sequences being implemented on a six electrical coil system, also referred to as a magnetotaxis platform. These two techniques are based on the sequence of time-multiplexing preconfigured MFC to create a virtual magnetic monopole, forcing the MTB to swim toward a convergent point, called the aggregation position of the MTB. Each of the MFC geometry in a sequence varies depending on the localization of the aggregation position in the magnetotaxis platform. The cycling of the MFC sequence operates at low frequency values from 0.05 Hz to 0.3 Hz, allowing the MTB to align with each new magnetic field orientation.

An important MTB characteristic is the time response of the MTB to the alternating magnetic field vector. Characterization of the U-turn transition gives a good estimation of the magnetization value of the MTB magnetosomes [42], [43]. These studies show that the realignment time period of the MTB to the reversed magnetic field vector is not instantaneous. This is explained by modeling the MTB as a rotationally driven magnetic micro-particle and taking into account the environmental viscosity, the shape factor and the volume of the particle compared to the magnetic field amplitude [47]. The exact behavior is observed for the MTB in a rotating magnetic field [45]. Thus, the MTB are able to be aligned with the magnetic field vector at low angular rotation frequency. For angular rotation at high frequency, the MTB will no longer follow the magnetic field, when such a frequency reaches what is being referred to here as the critical frequency.

From those previous experimental works, we hypothesises that the MTB would have an averaging behavior over the critical frequency i.e. that at some frequency over the critical frequency, the MTB would align with the average local field. We propose to determine the MC-1 critical frequency in order to use this value for configuring a new steering control technique. Our experimental approach based on a four electromagnet platform is to change the duty cycle of fixed amplitude MFCs and to vary their relative time ratio with bipolar square wave pulse modulations. Our first step is to find the critical frequency experimentally in order to use it for MTB guiding tests. For this, we use

alternate orthogonal fields and increase the frequency until the MTB pass from a step-like motion to a linear motion. We validate that this frequency was sufficient by using it with two opposite uniform fields with a time average of zero and then resume the bacteria random motion. To validate the modulation time ratio equivalency over the average field, we establish a relationship between the time ratio of uniform MFC and the MTB swimming angle. Then we use this technique with non-uniform MFCs to demonstrate the aggregation and use the MFC ratio variation to displace the aggregated MTB swarm.

6.2 Theory

6.2.1 Mathematical model of the instantaneous virtual magnetic field configuration for MTB

MTB rotation in magnetic field has been well studied [45], [47], [79]. To express the rotational motion of the MTB, they propose a model that describes the MTB as a rigid dipole in a harmonic time varying rotating magnetic field, i.e. the MTB is considered as a small permanent magnet in presence of a fixed frequency sinusoidal magnetic field. More generally, this model has also been used to describe the forced or coupled rotation of micro- and nano-objects:

$$I \frac{d^2\theta}{dt^2} + \gamma \frac{d\theta}{dt} - \tau_m = 0 \quad (6.1)$$

where I is the moment of inertia, θ is the angle of the MTB, γ is the drag coefficient and τ_m is the magnetic torque. In the case of low Reynolds number, the inertia I can be neglected [80]. By conveniently setting: $\psi = \omega t - \theta$, $\omega_c = mB/\gamma$, $t' = \omega_c t$, $\tau_m = mB \sin(\psi)$ and $b = \omega/\omega_c$ and $a = 1$, where ω is the angular speed of the external field, m is the MTB magnetic moment and $\omega_c = mB/\gamma$ being the critical frequency limit before the MTB 'slip'. Rewriting (6.1) gives the differential equation to solve for the phase lag and it is then of the form of a non-uniform oscillator [81]:

$$\dot{\psi} = b - a \sin \psi \quad (6.2)$$

The solution for the average angle rate of the MTB is then [82]:

$$\langle \dot{\theta} \rangle = \begin{cases} \omega & \omega < \omega_c \\ \omega - \sqrt{\omega^2 - \omega_c^2} & \omega \geq \omega_c \end{cases} \quad (6.3)$$

For the case where $\omega < \omega_c$, the MTB oscillator follow the magnetic field frequency with a constant phase lag. At $\omega = \omega_c$, the phase difference between the field and the MTB is $\pi/2$ and the MTB rotates at its maximum velocity with the magnetic torque at its maximum value. At $a < b$, the frequency of the field is too high for the MTB to follow, leading to a chaotic motion where the phase between the field and the MTB is not constant anymore. It is called an intermittency state. This state of chaotic behavior will last until the phase velocity gets close to zero. But because the system is over-damped and the average magnetic amplitude for a sinusoidal rotating field is zero, this will set the MTB back to a complete bacteria random motion.

This detailed analysis developed and solved conveniently in the case of harmonic rotating field for mathematical simplicity will also be applied for non-cancelling fields. In the case of non-zero oscillating field over a certain frequency, the MTB will follow the average local field value called the Instantaneous Virtual Magnetic Field Configuration (IVMFC). The minimal frequency required to achieve the complete IVMFC is called the Bacteria Frequency Response (BFR). This occurs when the MTB follow the IVMFC lines. We define the IVMFC by the average local field created by equal duration alternating MFCs:

$$IVMFC := \langle B_{xyz} \rangle = \frac{\sum_{i=1}^n MFC_i}{n} \text{ for } f_{seq} \geq f_{BFR} \quad (6.4)$$

where *IVMFC* is the instantaneous virtual magnetic field sensed by the MTB and generated by the sum of short expositions to MFC_i ; n is the number of the MFC in the sequence; f_{seq} is the sequence frequency; and f_{BFR} is the minimal frequency for an IVMFC to be observed.

6.2.2 The four coils magnetotaxis platform for microscopic applications

To study the behavior of MTB in arbitrary time varying magnetic field, we needed a system able to image under microscope a small sample of media culture with homogeneously suspended MTB. We fabricated a four coils test platform, a version of the magnetotaxis platform, driven by four bipolar H-bridge circuits to be able to generate sequentially a repeating sequence of predefined MFC. We can vary the value of the MFC period to reach the critical frequency limit of the MTB.

The generation of the MFC at the frequency of interest is supposed to have the same field topology as in the DC case, where two electrical coil pairs are orthogonally positioned in a square geometry configuration along the x -axis and z -axis, (Figure 6.1).

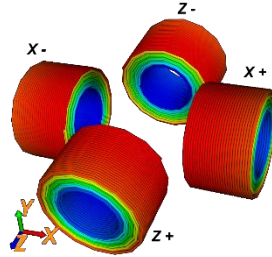


Figure 6-1 : Schematic representation of the 4-coil version of the magnetotaxis platform used during the tests. This platform is based on two pairs of coils placed in an orthogonal square configuration along the x -axis and z -axis, defining the center xz -plane.

A specific software was developed to simulate and visualize the magnetic field vectors in the observation space of the magnetotaxis platform with the Biot-Savart equation for a finite wire as a base element to map the magnetic field induced by a finite electrical solenoid [65] :

$$|\vec{B}| = \frac{\mu_0 I}{4\pi a} [\sin(\theta_{PAB}) + \sin(\theta_{PBA})] \quad (6.5)$$

where $|\vec{B}|$ is the modulus of the magnetic flux vector induced by the finite-length straight part (AB) at observed distance (a); μ_0 is the permeability of free space; I is the electrical current carried; a is the distance from the observed magnetic field vector position to the segment wire; θ_{PAB} and θ_{PBA} are the angles between the segment ends and the observed position. To simulate the electrical solenoid, the 3D shape of the wire is decomposed in small segments. Each segment represents a straight finite-length conducting wire that contributes to the total field as depicted in Figure 6-2.

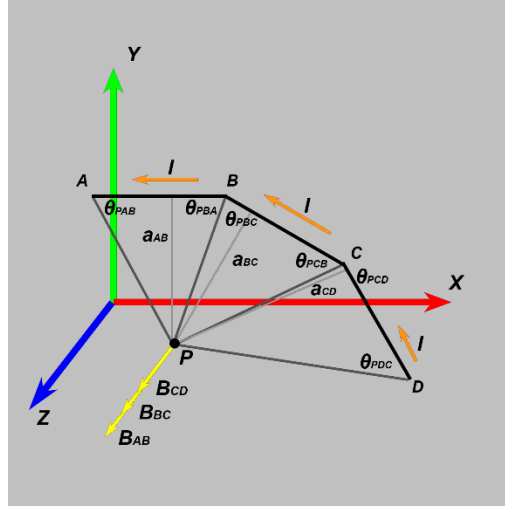


Figure 6-2 : Resulting magnetic flux vector from the summation of all induced magnetic flux vectors generated by arbitrarily oriented current sources in space.

$$\vec{B}_{xyz} = \sum_{i=1}^c \sum_{j=1}^{s_i} f_{BS}(I_i, R_j, T_j, l_j, P) \quad (6.6)$$

$$MFC := \vec{B}_{xyz}(I_{X-}, I_{X+}, I_{Z-}, I_{Z+}) \quad (6.7)$$

where \vec{B}_{xyz} is the magnetic flux vector observed at position P induced by the coils of the magnetotaxis platform; c is the number of coils in magnetotaxis platform; s_i is the number of the wire segments describing the solenoid i ; f_{BS} is the Biot-Savart equation for the finite-length wire oriented and placed in space; I_i is the electrical current circulating in the coil (solenoid) i ; R_j, T_j are the orientation and position in space of the wire segment j ; l_j is the length of the segment j ; P is the observed magnetic flux vector position. MFC is the magnetic field configuration induced by the electrical currents vector I_{X-}, I_{X+}, I_{Z-} and I_{Z+} , circulating in each coil.

6.2.3 The uniform MFC case

An important feature of this magnetotaxis platform is to be able to make uniform homogenous magnetic fields at any angle in the xz -plane of the sample under test. These fields are useful to ensure that all the MTB in the sample will be affected by the same field. Table 6-1 shows the special case where the MFC sequence makes a uniform and homogeneous field by driving an equivalent current in each coil pair. The MFC sequence defined in Table 6-1 generates two MFCs

with vector orientation of 0 degree and 90 degrees relative to the x -axis, as illustrated in Figure 6-3 (b, d). The magnetic field map of MFC (1) is illustrated in Figure 6-3 (b) and MFC (2) in Figure 6-3 (d). Alternating MFC (1) and MFC (2) will lead to the MTB's displacement at 45 degrees in a step like swimming path (Figure 6-4).

Table 6-1 : Sequence of two uniform MFC oriented along the x -axis and z -axis. The positive and negative signs represent the normalized feeding current directions. The positive current sign in a coil induces a dipole with its South Pole oriented toward the positive direction of coil axis as per the right-hand rule. Otherwise, the negative current sign will orient the South Pole direction toward the negative direction of a coil axis

MFC	X-	X+	Z-	Z+	Exposure time T
1	1	1	0	0	$0.5 * T$
2	0	0	-1	-1	$0.5 * T$

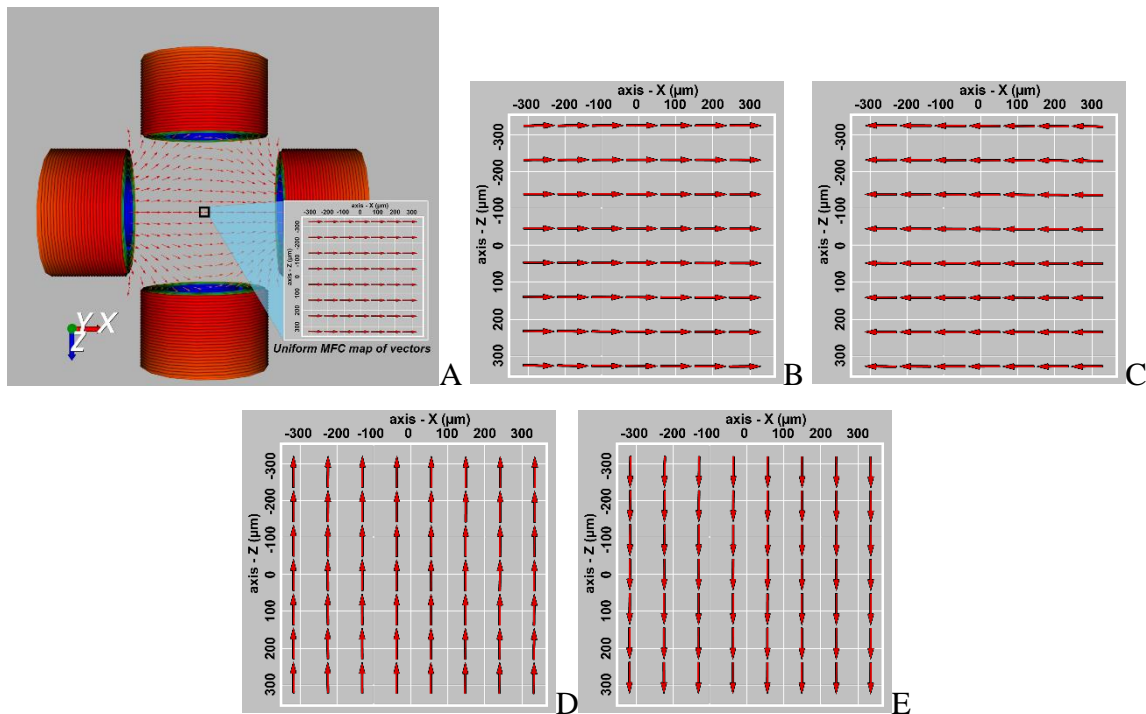


Figure 6-3 : Illustration of the vector field of MFCs with the same intensity but perpendicularly oriented to each other. (A) Overview of the system, (B) $I_{x+} = I_{x-} = 1$, (C) $I_{x+} = I_{x-} = -1$, (D) $I_{z+} = I_{z-} = -1$ and (E) $I_{z+} = I_{z-} = 1$.

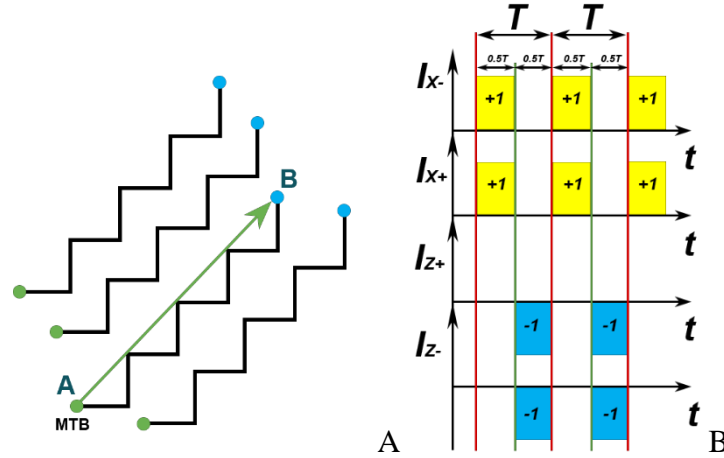


Figure 6-4 : (A) Illustration a stepwise MTB swimming path during the MFC sequence presented in Table 6-1, (B) illustration of the electrical diagram of feeding electrical coils during the presented sequence, in Table 6-1.

6.2.3.1 Measurement of BRF for IVMFC with MTB linear motion

As the sequence frequency increases, the total distance traveled by MTB decreases and equals to the displacement from point A to point B; where A is the starting point and B is the ending point of the path (Figure 6-4). The linearity coefficient of the MTB path is defined by the ratio between the measured displacement and the distance between A and B. The existence of the IVMFC is considered to be obtained when the MTB path motion exhibits a linearity coefficient value of ~ 1.0 at a minimal MFC sequence frequency.

$$\text{Linearity } L = \frac{|\overline{AB}|}{D_{AB}(f_{seq})} \quad (6.8)$$

$$\lim_{f_{seq} \rightarrow \infty} L(f_{seq}) = 1.0 \quad (6.9)$$

where L is the linearity coefficient; $|\overline{AB}|$ is the displacement of the MTB when exposed to the MFC sequence; D_{AB} is the MTB traveled distance between points A and B. The linearity coefficient function being an asymptotic function, the BFR value is taken when the linearity coefficient function reaches the experimental steady state value close to unity.

By configuring the exposure time events in the sequence, we change the contribution of each MFC event generating the IVMFC. To preserve the existence of the IVMFC, the sum of all exposure time events should not exceed the sequence period fixed by the value of the BFR:

$$T_{seq} = \frac{1}{f_{seq}} \quad (6.10)$$

$$T_{seq} = \sum_{i=1}^n T_{MFCi} \quad (6.11)$$

where T_{seq} is the sequence period that is the summation of all MFC events put together; T_{MFCj} is the exposure time of an MFC event i in the sequence; and n is the number of MFC events in the sequence. We represent the contribution of each MFC event with a normalized exposure value to the total sequence period. Then the ratio of the contribution of MFC events is written as:

$$R_i = \frac{T_{MFCi}}{T_{seq}} \quad (6.12)$$

$$IVMFC := \langle B_{xyz} \rangle = \sum_{i=1}^n R_i MFC_i, \text{ when } \sum_{i=1}^n R_i \leq 1.0 \quad (6.13)$$

Where: R_i is the ratio of the contribution of MFC_i on $IVMFC$.

6.2.3.2 Angular variation using MFC unequal ratio

Using again the current sequence profile from Table 6-1 with an unequal ratio of exposure time will create an IVMFC that would force the MTB to swim anywhere between 0 and 90 degrees. The swimming angle is then correlated with the ratio of exposure time, as it is presented in Table 6-2. In fact, considering this sequence as a sequence of two vectors, as it is shown in Figure 6-5, the exposure time contribution ratio would correspond to its magnitude. In this case, the MTB swimming direction is defined by the sequence ratio exposure time, where:

$$\theta = \tan^{-1} R_1/R_2 \quad (6.14)$$

$$R_2 = 1 - R_1 \text{ when } 0 \leq R_1 \leq 1$$

In (6-14), θ is the MTB angle and R_1 and R_2 are two duration ratios in the sequence with their summation being equal to 1.

Table 6-2 : Sequence of two uniform MFC, with adjustable contribution time ratio.

MFC	X-	X+	Z-	Z+	Exposure time T
1	1	1	0	0	$R_1 * T$
2	0	0	-1	-1	$R_2 * T$

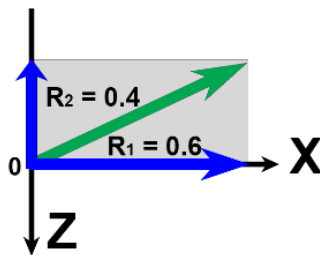


Figure 6-5 : Example of the contribution ratio for generating an IVMFC vector (green) by two unequal ratio contributions of two uniform MFC vectors, where the MFC oriented along the x -axis is exposed to 60% of the whole sequence period.

Consequently, the angular range of the MTB steering control provided by the MFC sequence presented in Table 6-2 is limited between 0 and 90 degrees, while the sequence presented in Table 6-3 would generate a 360 degree arbitrary IVMFC vector angle in the xz -plane.

Table 6-3 : Sequence of contribution manipulation of four uniform MFC (Figure 6-3) induced by two pair coils in bidirectional sense.

MFC	X-	X+	Z-	Z+	Exposure period T
1	1	1	0	0	$R_1 * T$
2	-1	-1	0	0	$R_2 * T$
3	0	0	1	1	$R_3 * T$
4	0	0	-1	-1	$R_4 * T$

Abstracting the sequence of four uniform MFC vector orientations to obtain the algebraic summation of global vectors, we can write the sequence as a general vector at any angle in the plane being formed by a linear combination of each individual uniform field:

$$\vec{V} = R_1\hat{x} + R_3\hat{z} - (R_2\hat{x} + R_4\hat{z}) \quad (6.15)$$

where \vec{V} is the resulting vector in the plane- xz ; \hat{x} is the unit vector oriented along the x -axis; \hat{z} is the unit vector oriented along the z -axis; R_1, R_2, R_3, R_4 represent the exposure profile ratios.

6.2.3.3 Bacteria random motion

According to the equation (6.13) and the equation (5.15), if the ratios are equal between them then the vector magnitude $|\vec{V}|$ tends to be zero, i.e., the induced magnetic moments on the MTB chain of magnetosomes by the MFC events are canceling each other. In this case, even if the coils are fed by current and induce a magnetic field, the MTB swimming path describe a random motions. From the equation (6.15), we find that in the case of uniform MFCs, we can cancel the effect of the IVMFC by configuring the ratios as $R_1 = R_2$ and $R_3 = R_4$. This modality of cancelation allows us to control the MTB motion behavior and to switch between random motion and directional control motion.

6.2.4 The non-uniform MFC case

The same reasoning can be made for the case of non-uniform MFC, i.e. when only one coil is used at a time and relies on a MFC that decay in space. Sequentially feeding the four coils with equal opposite currents (South Pole oriented toward to the center of the platform) generates a converging instantaneous magnetic field vector geometry in the plane $(x, 0, z)$ that directs the MTB to swim toward the center of the platform. AS mentioned previously, this point is being referred to as the aggregation position (Figure 6-6). Only the position of the magnetic field strength vector pointing at the center of the platform $(0, 0, 0)$ is equal to zero, equation (6.15). At this position, the MTB is exposed to four equal ratio contribution magnetic field vectors which cancel each other. Everywhere else the average field is nonzero. The magnetic IVMFC is pointing toward the center and the surrounding MTB are forced to swim toward this aggregation position.

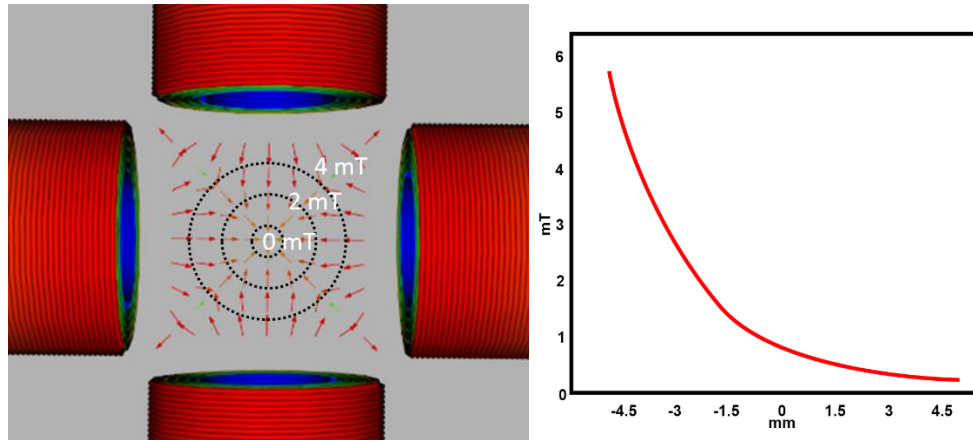


Figure 6-6 : On the left, an IVMFC generated by time multiplexing four non-uniform MFCs made by one coil at a time with equal contribution. On the right, the corresponding magnetic flux on the axis of a coil.

The aggregation position at the center of the platform $(0, 0, 0)$, according to equation (6.13) is created by a sequence of four MFC with equal ratios as presented in Table 6-4.

Table 6-4: Sequence of four non-uniform MFC configured with an arbitrary ratio exposure profile.

MFC	X-	X+	Z-	Z+	Exposure time T
1	1	0	0	0	$R_1 * T$
2	0	-1	0	0	$R_2 * T$
3	0	0	1	0	$R_3 * T$
4	0	0	0	-1	$R_4 * T$

It follows that a displacement of the aggregation position on the xz -plane requires to move this zero IVMFC point using the configuration of the exposure profile with time ratios. The ratio of exposure with the values $R1 = 0.15$, $R2 = 0.35$, $R3 = 0.25$, $R4 = 0.25$ for instance generates an IVMFC where the MTB aggregation position is displaced on the x -axis as depicted in Figure 6-7.

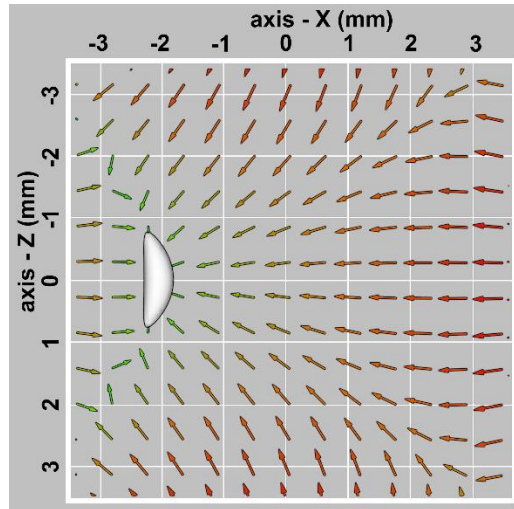


Figure 6-7 : Example of MTB aggregation displacement at the position $P (-2.3, 0, 0)$. The white spot represents a volume of the magnetic field intensity of less than $50 \mu\text{T}$ representing a volume where the MTB will aggregate.

6.3 Materials and methods

6.3.1 Magnetotaxis platform

This simplified version of the magnetotaxis platform was based on four solenoids arranged in a square configuration to gather information about the MTB motion and responsiveness to the different magnetic field frequency modulations. This is illustrated in Figure 6-1 where the center is the origin of the Cartesian system of the coordinates. This platform dimension fits perfectly the working space under our microscope lens and the center position of the working zone of the magnetotaxis platform corresponds to the focal distance of the microscope lens. The coils are without metal core and they operate properly in a frequency spectrum up to 1 kHz. The specification of the electrical coils and their spatial emplacement are presented in Table 6-5.

Table 6-5: Electrical solenoid specification used in our magnetotaxis platform

R_{in}	R_{out}	Length	N turns	Diameter wire
2.25 mm	4 mm	4.7 mm	1600	0.05 mm

To test and validate the control of MTB, each electrical coil was fed with 10 volts through an H-bridge circuit to alternate the direction of a current set at 0.034 amps. Each coil induces 0.8 mT at

the center of the platform that is one order of magnitude over the 50 μT magnetic sensitivity threshold influencing the magnetotactic behavior of the MTB. The timing signals of the H-bridge control were handled by special programmed microcontroller [60], which enables its internal timers to synchronize the exposure time by following the uploaded sequence. The compliance of the feeding coil currents in the range of frequency [1 Hz...1 kHz] were validated successfully by direct observation on an oscilloscope.

6.3.2 Preparation of MTB

Magnetococcus marinus strain MC-1 were used in our tests. The MTB were used during their logarithmic growth phase and in a media culture saturated in oxygen to obtain the highest swimming velocity and magnetic sensitivity. Prior to any manipulations, the MTB were magnetically-separated using a small electromagnet oriented vertically underneath a petri dish containing a sample of the media culture. In this way, the live bacteria were forced to swim toward the tip of the electromagnet, allowing us to exclude the remaining part of the culture. Then, we prepared two MTB samples referred to as sample A and sample B. Samples A and B are 15 μl of media culture with concentrations of 5×10^5 MTB/mL and 10^6 MTB/mL respectively. Sample A was used for the microscopic image tests to obtain an acceptable density for the MTB tracking during video image analyzing. Sample B was used for MTB aggregation displacement control tests, providing sufficient visibility to observe the aggregation with a naked eye. This aggregation appearing like a white spot allowed us to localize it into the magnetotaxis platform with a regular photo camera.

6.3.3 Working space of magnetotaxis platform

The media culture was placed between two microscope custom cut coverslips that fit into the open space of the magnetotaxis platform. The assembly was centered in the magnetotaxis platform in such a way that its plane was coplanar with the platform xz -plane. This configuration makes sure that the MTB sample is in a low y -axis magnetic field, where the vertical MTB motion of the bacteria can be neglected, i.e., where the MTB are guided in planar fashion. The size of the square coverslip corresponds to the distance between two coil pairs. This configuration of MTB sample media culture position was used during all the tests described in this work and corresponds to the workspace of the magnetotaxis platform.

6.3.4 Capture image

Detailed images of bacteria motion during the tests were provided by a microscope Zeiss AxioImager Z1 plugged with a 20× Apochromat objective and a digital 3 CCD camera Sony HRC-1000 of 720×480 image resolution and 30 FPS. The pixel height density is 0.9101 pixels/μm and the pixel width density is 1.011 pixels/μm. The size of the microscope field of view (FOV) is (727.92 x 436.85) μm. Thus, during all these microscopic MTB motion observations, the position of the FOV was centered in the working zone of the magnetotaxis platform. Images of the movements of the swarm of MTB aggregation were captured by a digital photo camera Canon 60D with a 50 mm focal distance lens connected through a macro extension tube ring adapter.

6.3.5 Validation of existence of IVMFC and measurement of the BFR

In order to find the BRF value, an experiment on sample A was performed where we exposed the MTB to two uniform vertical and horizontal MFC vectors during different exposure time using the sequence from Table 6-1. BFR is considered to be the minimal frequency when the bacteria swimming path becomes linear when decreasing the MFC events exposure time (i.e. increasing the MFC frequency). Our platform being able to provide an exposure time down to 1 ms for each MFC events, the frequency spectrum used varied the exposure period from 2000ms to 200ms with the steps of 200ms. A second range of 200ms to 20ms with steps of 20ms was also used.

The results are presented in the plot of the MFC frequencies against the linearity motion of the observed bacteria swarm. To calculate the average linearity coefficient for each frequency test, 15 visible bacteria in the video frame were chosen and manually tracked. The observed positions were stored as a list of coordinates. Using these coordinates we calculated individually the linearity coefficient for each bacterium path. According to equation (6.8), the linearity path coefficient is the ratio of the direct distance between the bacterium start-end point and the path measured distance. With this experiment, we found the BFR value and we used it as our minimal frequency for MFC sequences in the following tests on the MTB control motions in order to maintain the validity of the IVMFC.

6.3.6 Validation of MTB swarm angular control with IVMFC

To test the swimming directional control of the MTB swarm by the generation of an IVMFC using the sequence from Table 6-2, we changed the contribution ratio of two MFC. The experimental MTB path orientation angles were compared with the simulated IVMFC vector orientation angles. The tested ratio range was:

$$R_1 = [0.5, 1] \text{ and } R_2 = 1 - R_1 \quad (6.16)$$

The angles were calculated by averaging the orientations of the simulated IVMFC vectors using this proposed ratio range. The planar area of the simulated vector field was considered equal in an area of the microscope working view of 0.317 mm^2 with the xz -plane positioned at the center of magnetotaxis platform coordinates. The angles of the magnetic field vectors orientations were calculated relative to the x -axis orientation.

To perform the tests, the sample A was exposed to the same variation of the ratio of exposure as the ones used for the simulations. The MTB path orientation angles were calculated for each tested ratio exposure profile by averaging the angles value on 15 MTB paths. We manually tracked each bacterium path from segments and calculated the path individually for each MTB. Then the angles were calculated by averaging the path segments orientation. A plot of correlation between the ratio and the angle was then made and compared between the experimental data and the simulated data.

6.3.7 Validation of the bacteria random motion at BRF

We validate that the frequency obtained with the stairs to linear path experiment was sufficient to induce an IVMFC by using it with two opposite uniform fields with a time average of zero. We exposed the sample A to the MFC sequence in Table 6-3 with equal ratio contributions of $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = 0.25$. According to equation (6.15), this sequence configuration cancels the magnetic field control. Therefore, the bacteria motion becomes random. Such a configuration shows approximately zero Magnetic Steerability Efficiency (MSE) value. MSE value is the estimation of the MTB motion orientation in the swarm, during the tracking. MSE values 0 to 1 indicate chaotic to ordered MTB swimming direction, which can be described using the following:

$$MSE := \frac{1}{P} \sum_{i=1}^P \sqrt{\left(\frac{1}{N_i} \sum_{j=1}^{N_i} \frac{x_j}{D_j} \right)^2 + \left(\frac{1}{N_i} \sum_{j=1}^{N_i} \frac{z_j}{D_j} \right)^2} ; D_j = \sqrt{x_j^2 + z_j^2} \quad (6.17)$$

In (6.17), MSE is the coefficient of ordered motion of the observed MTB; P is the number of the tracked MTB path; N_i is the number of tracked MTB path segments; $\frac{x_j}{D_j}$ is the normalized vector movement on the x -axis; $\frac{z_j}{D_j}$ is the normalized vector movement on the z -axis.

A second test gradually increases the difference between two facing uniform MFCs in order to adjust the IVMFC intensity, i.e. to pass from chaotically to ordered motion. The sample A was exposed to the sequence defined in Table 6-3 using $R_3 = R_4 = 0$ and $R_1 = [0.5, 1.0]$; $R_2 = 1 - R_1$. Then, 15 MTB were tracked in order to evaluate the MSE. The MTB tracking was the same as the one in the previous experiment.

6.3.8 MTB aggregation and displacement

Sample B was positioned in the workspace of the magnetotaxis platform and exposed to an IVMFC generated by the sequence presented in Table 6-4. Next, we aggregated the MTB to the center of the magnetotaxis platform, $P_0(0, 0, 0)$, and then moved the aggregation along five positions in following a diamond-like pattern (Figure 6-8): $P_1(-2.3, 0, 0)$, $P_2(0, 0, -2.8)$, $P_3(2.8, 0, 0)$, $P_4(0, 0, 2.8)$, $P_0(0, 0, 0)$. Using equation (6.13), we determined the required ratio exposure profiles to displace the MTB aggregation. Then we simulated five IVMFCs with these calculated ratios (see Figure 6-9). Five sequences were configured using these exposure profiles ratio respecting the BRF values. They are presented in Table 6-6.

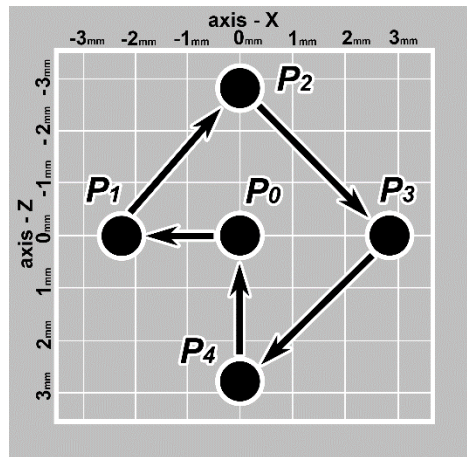


Figure 6-8 : Planned trajectories for the displacement of the MTB aggregation in the validation tests.

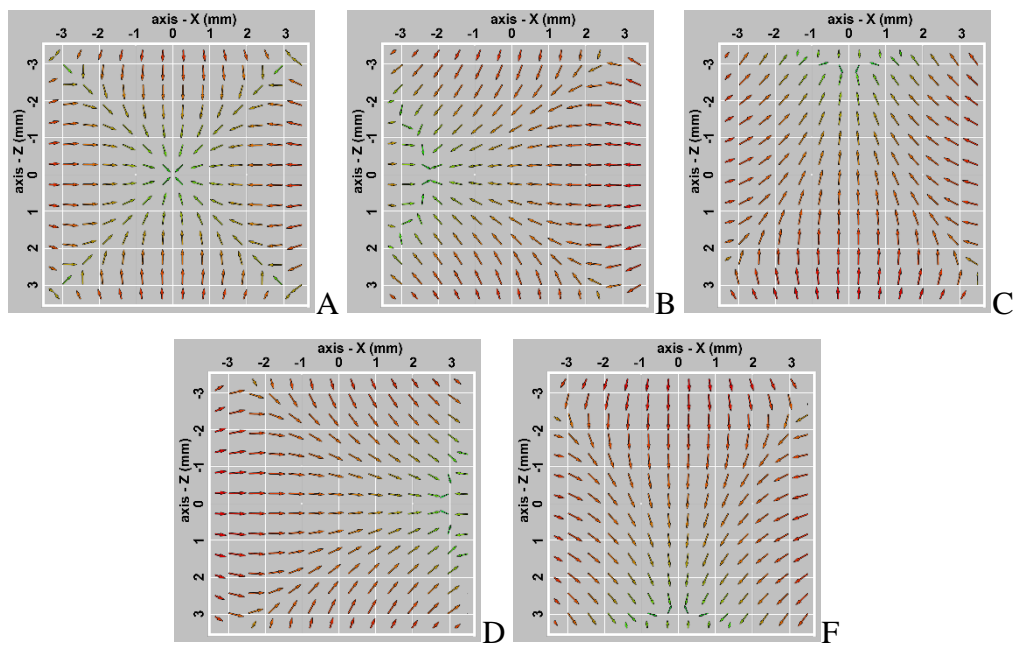


Figure 6-9 : The five IVMFs used in the test of MTB aggregation displacement: (A) $P_0(0, 0, 0)$; (B) $P_1(-2.3, 0, 0)$; (C) $P_2(0, 0, -2.8)$; (D) $P_3(2.8, 0, 0)$; (E) $P_4(0, 0, 2.8)$.

Table 6-6: The sequence and five ratio profile configurations to aggregate the MTB in the planned positions P_0 , P_1 , P_2 , P_3 and P_4 .

N. event	X-	X+	Z-	Z+	P_0 ratios T	P_1 ratios T	P_2 ratios T	P_3 ratios T	P_4 ratios T
1	1	0	0	0	0.25 * T	0.15 * T	0.25 * T	0.375 * T	0.25 * T
2	0	-1	0	0	0.25 * T	0.35 * T	0.25 * T	0.125 * T	0.25 * T
3	0	0	1	0	0.25 * T	0.25 * T	0.375 * T	0.25 * T	0.125 * T
4	0	0	0	-1	0.25 * T	0.25 * T	0.125 * T	0.25 * T	0.375 * T

The method used was as follow: the first sequence configuration for P_0 ran until the suspended MTB in the media culture created an aggregation that was characterized by a concentrated white spot at the center of the platform (~50 seconds). After, the sequence for P_1 was used to displace the MTB aggregation to the position P_1 . Once the MTB aggregation reached these coordinates, the other sequences for the positions P_2 , P_3 , P_4 and P_0 were initiated consecutively in a similar way.

6.4 Results and Discussion

Figure 6-10 shows the results of exposing the MTB to the MFC sequence presented in Table 6-1 and for different frequencies (f_{seq}), in order to find the BFR value. In this case, the MTB steering is controlled by two orthogonal oriented uniform MFCs; the MTB paths describe a step-like pattern where the size of each step is correlated with the frequency of the sequence. By looking at 20 different imaging results for each frequency, it can be seen that when the frequency increases, the MTB tend to swim following straight paths. Figure 6-11 shows the correlation diagram between the linearity and the sequence frequency, which is calculated by averaging the linearity of 15 observed MTB paths for each image. For the lowest sequence frequency in the diagram that is 0.5 Hz (see Figure 6-11), the observed stairlike path has a linearity coefficient of 0.7288 (see Figure 6-10 A). As the sequence frequency increases, the linearity coefficient also increases and the step size decreases. It indicates that the MTB are steered by the average magnetic field of two consecutive MFCs. We observed that from a frequency of 12.5 Hz, the linearity coefficient is 0.98 and the MTB path shape becomes linear and the IVMFC state is considered to be validated. This

frequency corresponds to the lower bound of the BRF value that we used to perform the next following experiments. It should be mentioned that by increasing the frequency up to an upper limit of 500 Hz, the linearity coefficient stabilizes to a value slightly smaller than 1.0. The MTB natural helicoidally motion and the local environmental variation such as the bioconvection phenomena [55] could be the reasons that prevent achieving a perfect convergence to 1.0. In conclusion, to obtain the IVMFC conditions, the configuration of the ratio exposure profile should be equal or above the BRF value of 12.5 Hz.

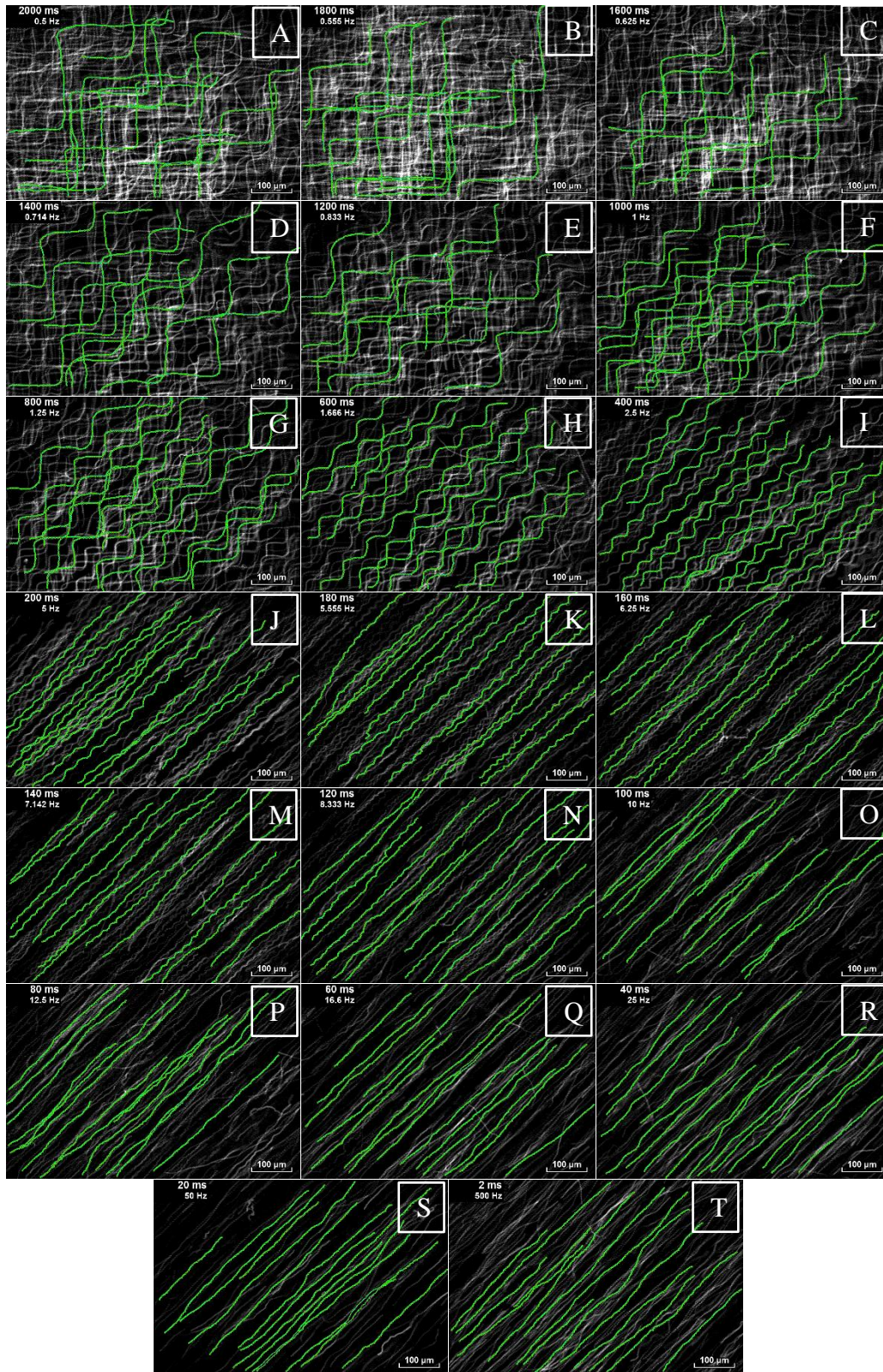


Figure 6-10 : Displacements of the MTB being exposed to the sequence presented in Table 6-1, using a sequence frequency ranging from 0.5 Hz to 500 Hz.

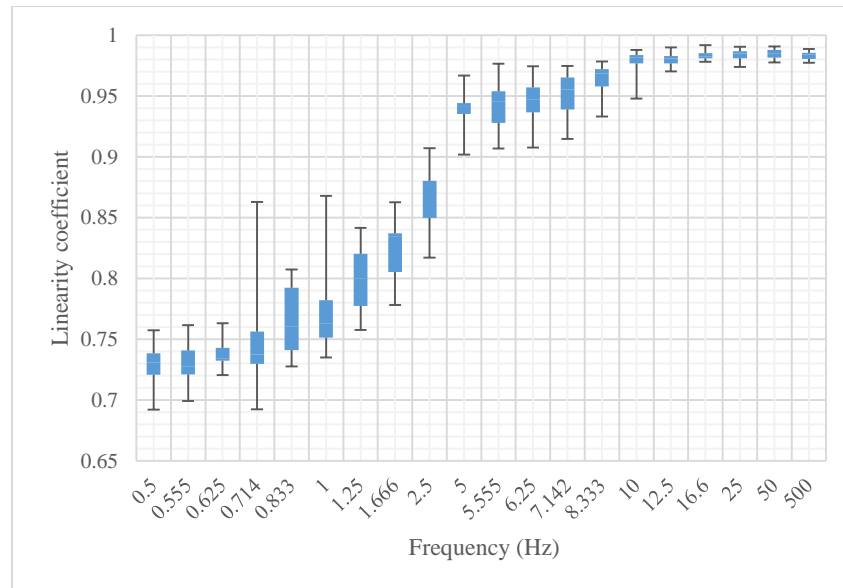


Figure 6-11 : Correlation between the linearity path and the MTB frequency response within the range 0.5 Hz to 500 Hz.

In the previous part of the experiment, R_1 and R_2 were half of the sequence period and the MTB were steered along a 45 degree path. To direct the MTB along different direction, different R_1 and R_2 ratios must be selected. The next experiment aimed at validating our method to steer the MTB swarm along paths with different orientations. From equation (6.16), we selected eleven equally distributed values for R_1 and R_2 . Then eleven IVMFCs were generated by using the MFC events defined in Table 6-2 and the sequence frequency at 25 Hz with respect to equation (6.4) in order to force the MTB swarm to swim with an angle ranging between 0 to 45 degrees. The swarm motion corresponding to each of the eleven IVMFC is presented in Figure 6-12. The orientation of the swarm of MTB for different configurations and expected orientations from the simulation is shown in Figure 6-13. By comparing the results of the experiment and the simulation, it can be seen that the simulation predicts the general orientation of the MTB swarm with an error of less than 2 degrees. This small deviation of the swarm orientation from the simulation results could be due to the MTB environment. This experiment validates the feasibility of the MTB steering method by properly configuring the ratio exposure profile and so generating IVMFC by using equation (6.13). However, the shortcomings of the MFC events introduced in Table 6-2 are limiting to 90 degrees the orientation possibilities. Another MFC sequence presented in Table 6-3 overcomes the limitation of the previous method, these MFC events give us the ability to steer the MTB within 360 degrees.

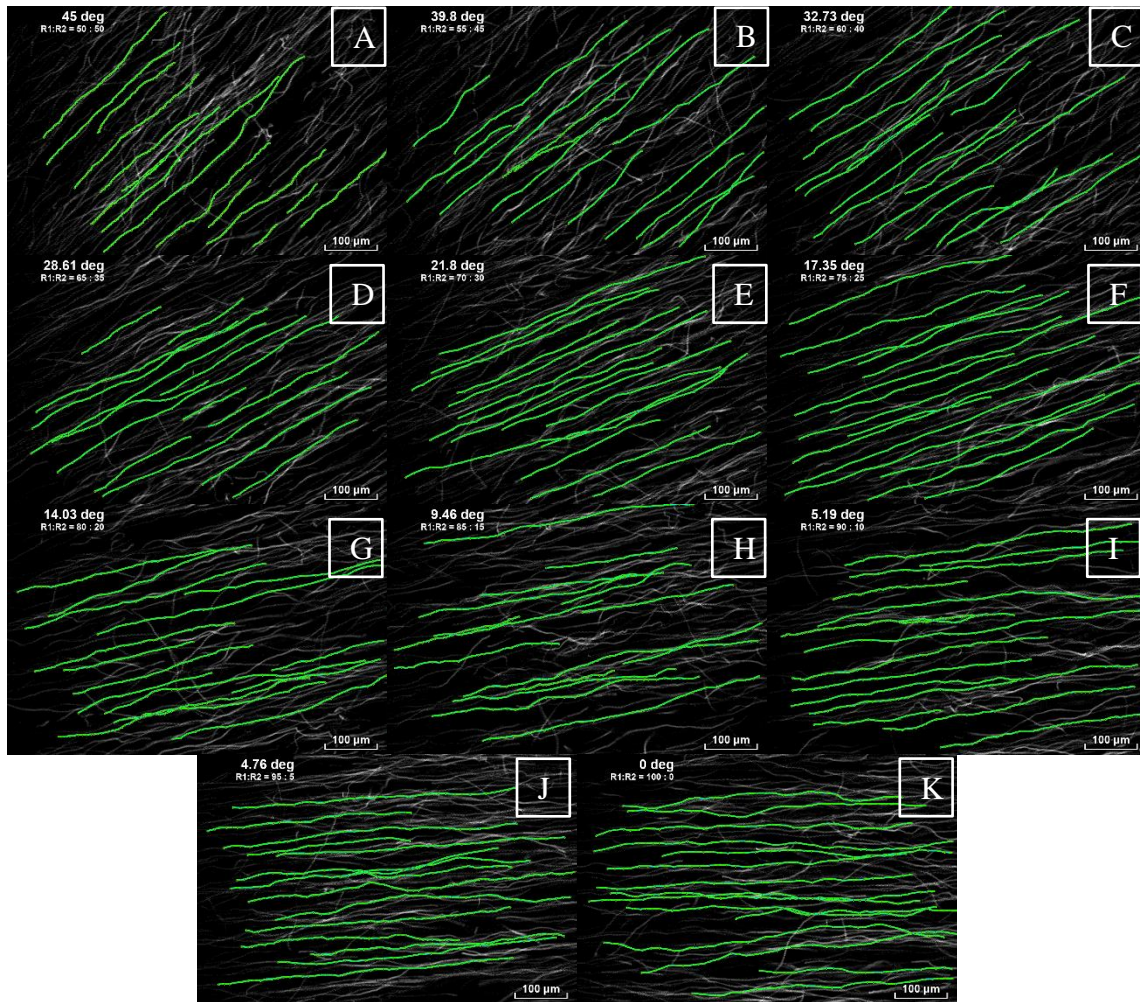


Figure 6-12 : Images of the directional controlled MTB achieved by configuring the ratio of exposure for the Table 6-2 events.

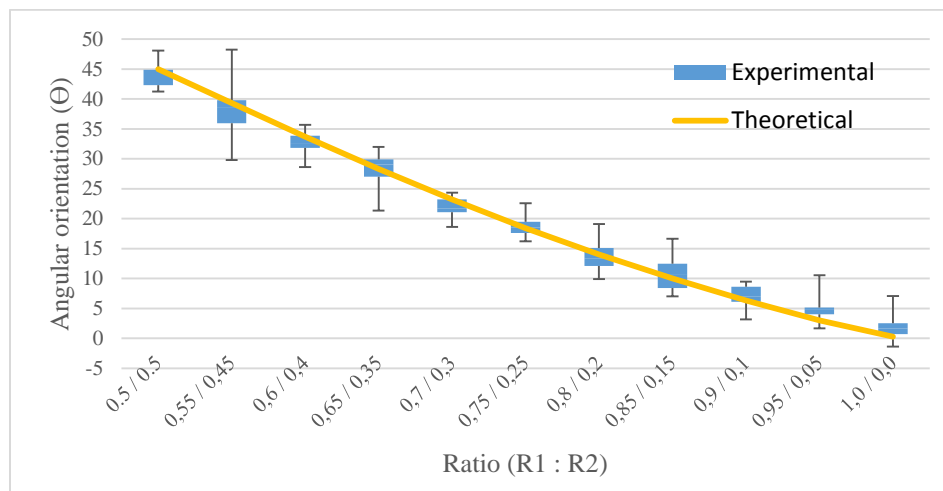


Figure 6-13 : Angular MTB swarm orientation dependences to the MFC ratios.

Both previous experiments were conducted by generating an IVMFC using the sequence of two MFCs to steer the MTB swarm along different orientations. Although, the sequence defined in Table 6-1 and Table 6-2 to generate an IVMFC with straight magnetic lines, the adjustment of the intensity of this field was not measured. The aim of the following experiment was to validate the capability to vary the intensity of the IVMFC by configuring the ratio profile in the sequence defined in Table 6-3. This experiment was divided into two parts. First, we use four equal ratios to validate the cancellation of the magnetic field intensity and second, nine configuration ratios of two facing (opposite) uniform MFCs were used to validate the intensity field variation. In both tests, the sequence was set at 25 Hz.

Figure 6-14 represents the experimental result of exposing the MTB swarm to the four oriented uniform MFC providing an equal contribution. Analyzing the MTB swarm motion, we conclude that, even if the magnetic field is presented into the platform, the MTB are oriented chaotically in the environment, i.e. follows a bacteria random motion. Such configuration shows approximately zero MSE value. This confirms that exposing the MTB to four facing uniform MFCs sequentially with an equal duration, according to equation (6.15), this results in an IVMFC with a value of zero.

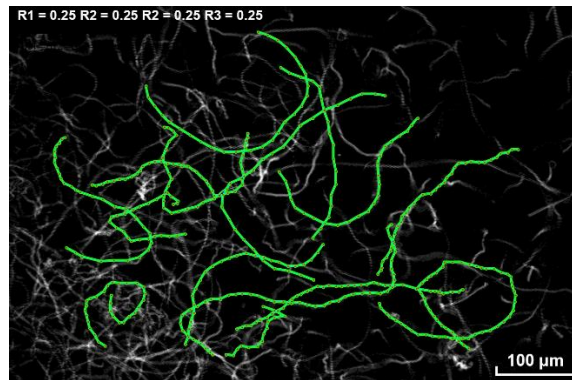


Figure 6-14 : Bacteria random motion behavior by cancelation of the magnetic field with four uniform MFC with equal ratios.

To conduct the second part of the experiment, we configured the sequence by setting the ratios $R_3 = R_4 = 0$ and selecting 9 ratio values for R_1 and R_2 . Figure 6-15 shows the results of exposing the MTB swarm to 9 IVMFCs. Next, the MTB swarm orientation of each image result was analyzed to evaluate the MSE. A correlation graph between the MSE and the exposure ratio is presented in Figure 6-16. As expected, the equal ratios of facing uniform MFC contributions show a close to zero MSE value, indicating a bacteria random movement (Figure 6-15 A). A slight increase of the

difference between two ratios increases the intensity of the IVMFC in the direction of the highest contribution, R_I . The evident steering control of the MTB swarm is observed from the fourth test configuration, with a 0.95 MSE value. The intensity of the generated IVMFC is computed as $0.575 \times 0.16 \text{mT} - 0.425 \times 0.16 \text{mT} = 0.24 \text{mT}$, which is approximately the value referred in the literature [34]. The time resolution of our experimental platform (1ms) fixes the limit of the precision of the field intensity adjustment. To overcome this limitation, a higher frequency platform would be required. This validates and confirms our mathematical model for IVMFC generated by time average of all induced MFC events into the platform.

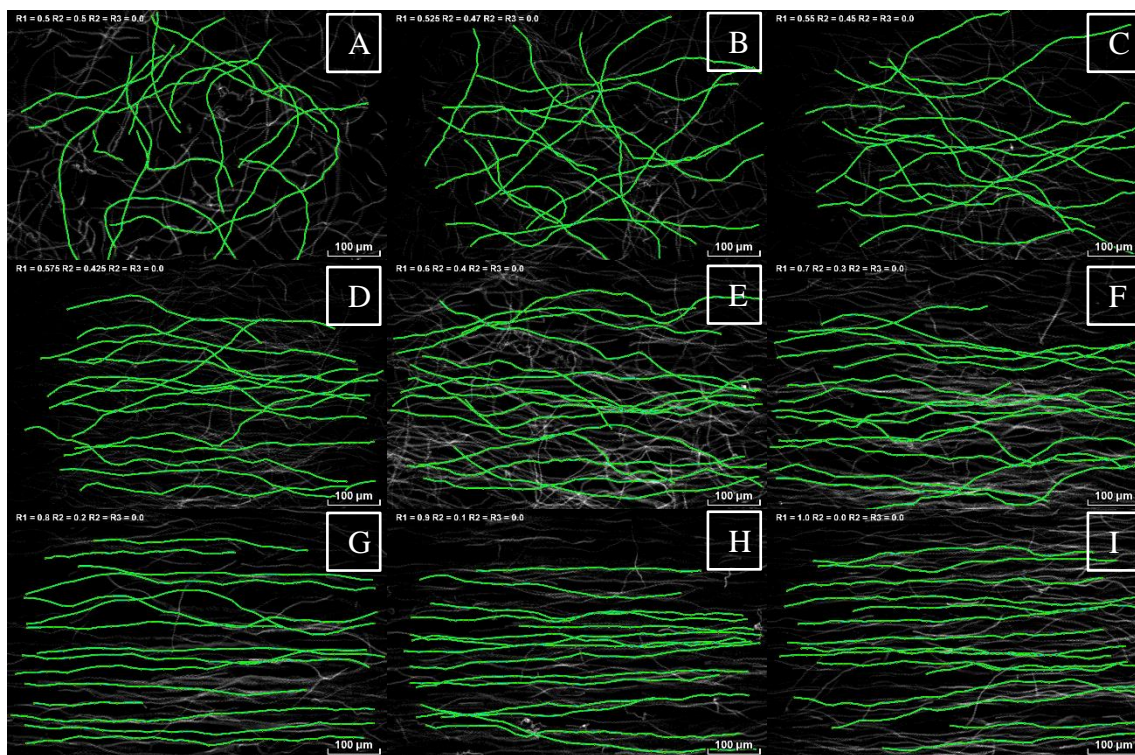


Figure 6-15 : Images used in the validation of the magnetic steering effectiveness control. A) $R_1=0.5$ $R_2=0.5$, B) $R_1=0.525$ $R_2=0.47$, C) $R_1=0.55$ $R_2=0.45$, D) $R_1=0.575$ $R_2=0.425$, E) $R_1=0.6$ $R_2=0.4$, F) $R_1=0.7$ $R_2=0.3$, G) $R_1=0.8$ $R_2=0.2$, H) $R_1=0.9$ $R_2=0.1$, I) $R_1=1.0$ $R_2=0.0$.

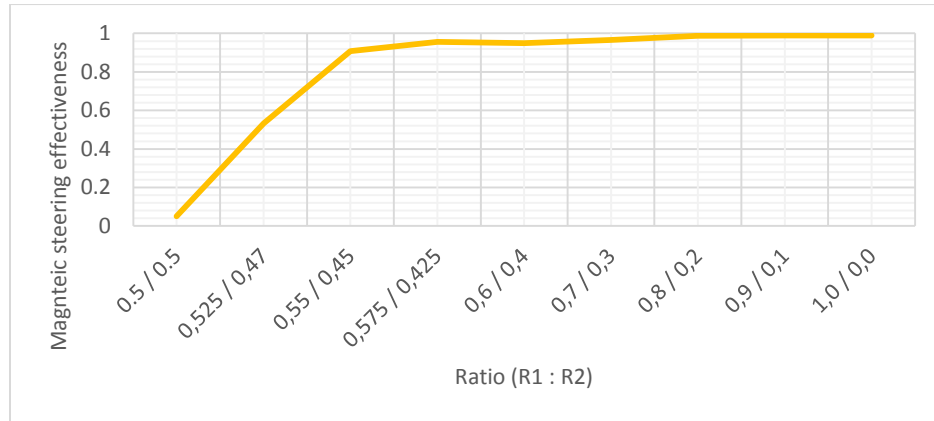


Figure 6-16 : Magnetic steering effectiveness against inequality rank ratio contributions between two opposite MFCs. The equal contribution turns the MTB motion to a bacteria random motion by cancelling the magnetic field, while increasing the difference between the two ratios makes the MTB move in a controlled fashion toward the dominant MFC.

Finally, using the sequence presented in Table 6-6 for five positions, we were able to successfully aggregate the MTB and displace them. The results of the experiment are depicted in Figure 6-17. To conduct this experiment, we placed the sample B into the workspace of the magnetotaxis platform, then using our simulator we identified the required time exposure ratio values to be applied in the sequence (Table 6-6) to aggregate the MTB in the pre-defined positions, as illustrated in Figure 6-8. The sequence frequency was chosen to be 25 Hz. First, we configured the sequence with the ratios shown in Table 6-6 to aggregate the MTB to the center of the platform at P_0 during 50 seconds. Immediately after that, the sequence was configured with ratio values for the position P_1 and ran for the 30 sec to move the MTB aggregation to position P_1 . The same procedure was used for the remaining sequence configurations to move the aggregation along the proposed trajectory. The MTB aggregation displacement trajectory was finalized by bringing back the MTB aggregation to the initial position P_0 , using the first ratio exposure profile configuration.

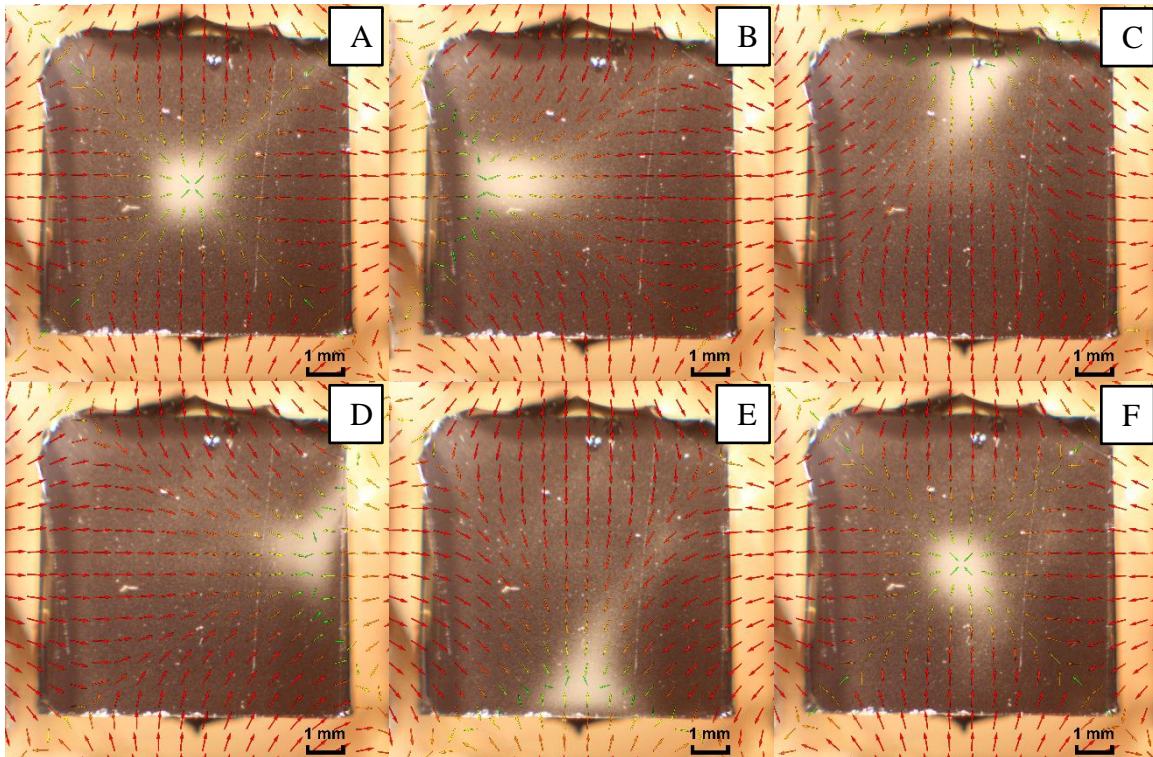


Figure 6-17 : Experimental results of the aggregation and displacement of a MTB swarm using the sequence of five exposure profile configurations to achieve predefined positions: (A) $P_0(0, 0, 0)$; (B) $P_1(-2.3, 0, 0)$; (C) $P_2(0, 0, -2.8)$; (D) $P_3(2.8, 0, 0)$; (E) $P_4(0, 0, 2.8)$; (F) $P_0(0, 0, 0)$.

The obtained positions of the aggregation, shown in Figure 6-17, perfectly coincide with the proposed target positions. Displacing the MTB aggregation closer to the coils alters the radial uniformity of the magnetic field. In this case, the MTB aggregation morphology becomes more elliptical. This limitation shows that the effectiveness of the operational workspace of the magnetotaxis platform decreases as it is moved away from the center of the platform.

6.5 Summary

In summary, we show in this paper that by increasing the frequency to a higher value than the BFR value of the magnetic field oscillation, the MTB follows the average field, i.e. the IVMFC. This frequency could be varied for different magnetotactic bacteria and platforms. Then, a mathematical model and a method of modulating the IVMFC to steer the MTB by using non-variable feeding current by the adjustment of the MFC duration were presented. The method was successfully validated by a series of experiments, also presented in this paper. We also demonstrate that the use of a single electrical coil at a time could generate and displace the MTB aggregation in a desired

planar position. The MTB control tests were performed on a specially designed four coils platform capable of alternating the magnetic field to a maximum frequency of 1 kHz.

The limit of this method is the time resolution of the time MFC exposure, which is correlated with the MTB control precision. Also, the oscillated current at higher frequency can be attenuated due to the inductance of the coils, acting like a low pass filter. Lastly, a spatial distortion of the magnetic field was observed during the MTB aggregation displacement. A new method is needed to limit or to compensate this distortion in a larger workspace.

Future work is needed to establish the possibility of the 3D MTB aggregation within a volume using a single coil over time. Moreover, this technique could overcome the limitation of the precedent works, forcing the MTB to swim toward the aggregation position by a spiral path [40], [78]. This technique introduces a method to guide the MTB along a straight path toward the aggregation position.

6.6 Conclusion

Magnetotactic bacteria with their own propulsion and navigation system are being considered as a short-term alternative to futuristic artificial microrobots. This microorganism aligns perfectly with the external magnetic field, which can be remotely controlled by a specially designed platform dubbed the magnetotaxis platform. In this paper, we presented a method of steering control by exploiting the directional displacement behavior of the bacteria to activate one magnetization axis in a time-multiplexed fashion. This method controls the displacement and aggregations of magnetotactic bacteria by powering one electrical coil at a time. Future work is required to research the optimal frequency value with regard to the platform coil specifications and the bacteria responsiveness to a directional magnetic field and to develop a strategy to compensate for the magnetic distortions across a larger working space.

CHAPITRE 7 DISCUSSION GÉNÉRALE

Ce chapitre porte sur une discussion sur les éléments présentés dans ce mémoire en faisant une récapitulation des travaux réalisés et en soulignant les contributions technologiques et biomédicales de ces recherches.

Ces recherches s'inscrivent dans la continuité des travaux initiés par le groupe de recherche du laboratoire de NanoRobotique de Polytechnique de Montréal qui sont orientés sur le développement d'une technique performante, non invasive et peu coûteuse de livraison des agents thérapeutiques pour combattre directement le cancer humain en utilisant un essaim de microrobots biologiques agissant comme biotransporteur.

Ce biotransporteur est la bactérie magnétotactique, soit le *Magnetococcus Marinus* la souche MC-1 d'une taille de 2 μm de diamètre dotée de deux groupes des flagelles servant à son autopropulsion et d'une chaîne de nanoparticules magnétiques agissant comme un système de navigation dirigé par un champ magnétique externe.

Le transport d'agent thérapeutique vers une tumeur cancéreuse par les BMT demande un contrôle précis de ces biotransporteurs. Toutefois, notre laboratoire a récemment réussi à contrôler les BMT en trois dimensions avec succès. Cependant, des problèmes restaient à améliorer, comme la diminution du temps d'agrégation des BMT et la consommation énergétique, qui est lié à l'émanation de chaleur, de la plateforme.

À cet effet, une revue portant sur l'ensemble des technologies sur le sujet du contrôle de BMT en deux et en trois dimensions montre que seulement notre laboratoire est bien avancé dans ce domaine. Ce mémoire présente deux méthodes de contrôle des BMT dans lesquelles le but est d'améliorer la performance de contrôle de BMT.

Le chapitre 4 présente une nouvelle méthode de configuration des séquences du champ magnétique pour un contrôle tridimensionnel des BMT dans une plateforme magnétotactique à six bobines électriques. Elle décrit un algorithme de positionnement par lequel nous pouvons positionner l'agrégat des BMT dans l'environnement en trois dimensions. Ces résultats montrent que cette méthode peut positionner les agrégats des BMT à une position arbitraire de la plateforme magnétotactique et permettre de cibler une région plus large ce qui est important lors d'une localisation de la tumeur dans le corps du patient. Par ailleurs, la configuration du champ

magnétique décrite dans cette méthode permettra de diminuer le temps d'agrégation des BMT ce qui est très important lors d'une intervention médicale si nous considérons que les bactéries injectées dans le corps vont survivre approximativement 30 minutes [8]. Cette méthode montre une meilleure performance énergétique en diminuant la consommation de courant électrique ce qui a un impact dans la conception du circuit électrique de l'alimentation et dans celui du contrôle du générateur magnétique. Dans l'ensemble, cette méthode répond aux questions non résolues dans les travaux réalisés précédemment [40].

La plateforme magnétotactique-informatique utilisée pour les expériences, qui est décrite dans le mémoire de D.deLanauze [40], [57], a deux limites : a) le temps de communication entre l'ordinateur et les sources d'alimentation est de 100 ms; b) le temps de stabilisation du courant dans la bobine électrique est de 30 ms.

Pour éliminer ces problèmes nous avons procédé au développement d'une nouvelle plateforme magnétotactique-informatique telle que décrite dans le chapitre 5. Cette plateforme est basée sur le principe d'alimentation de courant bipolaire à découpage contrôlé par son propre microprocesseur permettant d'omettre la communication active avec l'ordinateur et de commuter le courant quasi-instantanément à la sortie. Dans le chapitre 5, un logiciel de simulation du champ magnétique est présenté. Cette plateforme nous a permis d'effectuer des études sur les comportements des BMT exposés au champ magnétique alternatif et de valider la nouvelle méthode de contrôle, décrite dans le chapitre 6.

Finalement, les résultats du chapitre 6 montrent le contrôle des BMT par un champ magnétique virtuel, celui-ci est généré par une séquence des champs magnétiques préconfigurés avec une fréquence égale ou plus grande que la fréquence critique. De plus, nous pouvons générer ce champ virtuel en commutant une bobine à la fois. De cette manière, cette méthode nous permet de guider les BMT et l'agrégat des BMT dans des directions préprogrammées. À partir de nos connaissances sur la littérature portant sur le sujet, nous ne trouvons pas de méthodes similaires de contrôle de BMT comme celles présentées dans ce chapitre. En fait, cette technique ouvre la voie vers une nouvelle façon de guider les BMT toujours dans le contexte d'un transport optimal des agents thérapeutiques. Dans ce contexte, cette méthode devrait augmenter l'indice thérapeutique. Enfin, l'alimentation d'une seule bobine à la fois augmente la performance de la plateforme au niveau de l'efficacité énergétique.

CHAPITRE 8 RECOMMANDATIONS

Dans ce chapitre, nous placerons au premier plan les étapes nécessaires au transfert de ces techniques vers la plateforme magnétotactique à l'échelle humaine.

8.1 La méthode présentée dans le chapitre 4

L'algorithme de contrôle décrit dans ce chapitre nous a permis d'agréger les BMT à des positions proches du centre de la plateforme magnétotactique. Cependant, il faudra explorer complètement l'espace de travail de la plateforme en trouvant des méthodes de compensation de la distorsion de la forme de l'agrégation des BMT en fonction de la position ciblée car la contribution du champ magnétique induit par chaque bobine n'est pas uniforme aux positions éloignées du centre de la plateforme. Ainsi, cela peut se faire en augmentant les courants des bobines électriques selon la position de ciblage.

8.2 La méthode présentée dans le chapitre 6

La nouvelle technique de contrôle des BMT décrite au chapitre 6 montre des résultats concluants et prometteurs. Bien que cela ait été vérifié dans un environnement à deux dimensions, le but final vise un contrôle des BMT dans un milieu tridimensionnel. Pour ce faire, il faudra réaliser plusieurs expériences dans une plateforme à six bobines électriques, telle que la plateforme décrite dans le chapitre 4 mais avec une seule source d'alimentation. Aussi, des modifications temporelles de la séquence de champs magnétiques pourraient permettre de pallier la divergence magnétique décrite par les équations de Maxwell pour l'électromagnétisme.

8.3 Logiciel de simulation

Le logiciel de simulation décrit au chapitre 5 nous permet de prédire le mouvement de BMT pour différentes configurations de séquence du champ magnétique. L'utilisation de l'équation de Biot-Savart pour un fil fini nous permet de simuler le champ magnétique généré par le système à plusieurs bobines électriques ayant la configuration spatiale arbitraire. En fait, ce logiciel de simulation nous permettra aussi de caractériser le champ magnétique de différentes configurations de plateformes dans le but d'optimiser la fabrication de ces dernières.

8.4 Algorithme d'estimation de la performance de contrôle de BMT

Durant la réalisation de ce projet de maîtrise nous avons testé plusieurs séquences d'agrégation et de déplacement des BMT afin de valider et de tester les méthodes de contrôle. En effet, chaque configuration temporelle et spatiale du champ magnétique dans la séquence a un impact sur le comportement de la BMT et sur le rendement de la plateforme magnétotactique. Il est important de prédire les trajectoires des BMT guidées par le champ magnétique afin de s'assurer que la séquence configurée cible la tumeur. D'ailleurs, la variation des paramètres de la plateforme lors d'une intervention thérapeutique est un élément important à tenir en compte car différentes configurations spatiales du champ magnétique forcent le circuit électrique y compris les bobines électriques. Cela se manifeste par l'augmentation de la température de la bobine qui pourrait évidemment nuire au patient et endommager les composantes électriques. Enfin, un facteur d'atténuation de la puissance du champ magnétique pourrait être observé lors d'une augmentation de la fréquence d'oscillation du courant dans le circuit électrique.

Je conseille fortement de développer un algorithme qui peut estimer la performance de la séquence de contrôle des BMT appliqués sur une plateforme magnétotactique en tenant compte des connaissances acquises durant les recherches précédentes. Cet algorithme nous permettra de vérifier si la localisation de la tumeur est atteignable par la plateforme en utilisant la technique de ciblage.

8.5 Imagerie par des particules magnétiques « Magnetic Particle Imaging » (MPI)

Présentement, il n'y a pas de moyen de valider le ciblage tumoral avec les BMT à moins d'une intervention invasive comme l'extraction d'organes d'un organisme. Pour cette raison, il existe une combinaison de techniques de contrôle des BMT, soit l'imagerie par particules magnétiques (MPI) dans l'optique d'un système en boucle fermée. En fait, cela signifie que la plateforme informatique pourrait guider les BMT ayant une rétroaction de la position de ces BMT. Cette combinaison technologique demande une recherche sur la possibilité d'utiliser soit les magnetosomes des bactéries en qualité de particules magnétiques, soit des particules nanométriques magnétiques attachées sur la surface de BMT pour faire l'imagerie afin de détecter les BMT en utilisant la méthode MPI.

CHAPITRE 9 CONCLUSION

La capacité des bactéries magnétotactiques comme biotransporteur pour cibler les cellules cancéreuses a été démontrée. Ainsi, un déplacement mieux contrôlé de la bactérie nous permettra un ciblage encore plus efficace. Les résultats présentés dans ce mémoire sur le contrôle de ces microorganismes montrent que les techniques développées ont la capacité d'être intégrées dans la plateforme de contrôle pour mieux agréger et pour guider les BMT vers des positions précises. Ces résultats sont obtenus par deux méthodes. En premier, il y a un contrôle tridimensionnel des BMT qui est réalisé par une séquence de plusieurs configurations géométriques du champ magnétique qui augmente la convergence en utilisant simultanément deux bobines électriques. Deuxièmement, il y a aussi une nouvelle approche de contrôle de BMT basée sur le champ magnétique alternatif à une fréquence dépassant la fréquence critique de synchronisation avec le champ. Ces méthodes nous permettront d'effectuer un guidage plus efficace des BMT dans le contexte de la livraison optimale des agents thérapeutiques dans un système *in vivo*. Enfin, ces recherches contribuent au développement du domaine de biomicrorobotique inspirant donc le goût de l'exploration.

RÉFÉRENCES

- [1] B. J. Nelson, I. K. Kaliakatsos, and J. J. Abbott, “Microrobots for minimally invasive medicine,” *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, vol. 12, pp. 55–85, Aug. 2010.
- [2] O. Ergeneman, G. Chatzipirpiridis, J. Pokki, M. Marin-Suarez, G. A. Sotiriou, S. Medina-Rodriguez, J. F. F. Sanchez, A. Fernandez-Gutiérrez, S. Pane, and B. J. Nelson, “In vitro oxygen sensing using intraocular microrobots,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 59, no. 12 PART2, pp. 3104–3109, 2012.
- [3] P. Kosmas and Y. Chen, “Possibilities for microwave breast tumor sensing via contrast-agent-loaded nanorobots,” *Proc. 6th Eur. Conf. Antennas Propagation, EuCAP 2012*, pp. 185–189, 2012.
- [4] D. L. Elbert, “Bottom-up tissue engineering,” *Curr. Opin. Biotechnol.*, vol. 22, no. 5, pp. 674–680, Oct. 2011.
- [5] D. E. Goldhawk, R. Rohani, A. Sengupta, N. Gelman, and F. S. Prato, “Using the magnetosome to model effective gene-based contrast for magnetic resonance imaging,” *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomedicine Nanobiotechnology*, vol. 4, no. 4, pp. 378–388, Aug. 2012.
- [6] S. Yim, E. Gultepe, D. H. Gracias, and M. Sitti, “Biopsy using a magnetic capsule endoscope carrying, releasing, and retrieving untethered microgrippers,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 61, no. 2, pp. 513–521, Feb. 2014.
- [7] M. Latulippe and S. Martel, “Dipole Field Navigation: Theory and Proof of Concept,” *IEEE Trans. Robot.*, vol. 31, no. 6, pp. 1353–1363, 2015.
- [8] O. Felfoul, M. Mohammadi, S. Taherkhani, D. de Lanauze, Y. Zhong Xu, D. Loghin, S. Essa, S. Jancik, D. Houle, M. Lafleur, L. Gaboury, M. Tabrizian, N. Kaou, M. Atkin, T. Vuong, G. Batist, N. Beauchemin, D. Radzioch, and S. Martel, “Magneto-aerotactic bacteria deliver drug-containing nanoliposomes to tumour hypoxic regions,” *Nat. Nanotechnol.*, Aug. 2016.
- [9] W. Hu, K. S. Ishii, Q. Fan, and A. T. Ohta, “Hydrogel microrobots actuated by optically generated vapour bubbles,” *Lab Chip*, vol. 12, no. 19, pp. 3821–3826, Oct. 2012.

- [10] T.-Y. Huang, F. Qiu, H.-W. Tung, K. E. Peyer, N. Shamsudhin, J. Pokki, L. Zhang, X.-B. Chen, B. J. Nelson, and M. S. Sakar, "Cooperative manipulation and transport of microobjects using multiple helical microcarriers," *RSC Adv.*, vol. 4, no. 51, pp. 26771–26776, 2014.
- [11] S. Martel, M. Mohammadi, O. Felfoul, Zhao Lu, and P. Pouponneau, "Flagellated Magnetotactic Bacteria as Controlled MRI-trackable Propulsion and Steering Systems for Medical Nanorobots Operating in the Human Microvasculature," *Int. J. Robot. Res.*, vol. 28, no. 4, pp. 571–582, Apr. 2009.
- [12] Liang Zheng, Li-guo Chen, Hai-bo Huang, Xiang-peng Li, and Lei-lei Zhang, "An overview of magnetic micro-robot systems for biomedical applications," *Microsyst. Technol.*, vol. 22, no. 10, Oct. 2016.
- [13] V. Magdanz, M. Medina-Sanchez, Yan Chen, M. Guix, and O. G. Schmidt, "How to Improve SpermBot Performance," *Adv. Funct. Mater.*, vol. 25, no. 18, May 2015.
- [14] G. Zhao and M. Pumera, "Magnetotactic artificial self-propelled nanojets," *Langmuir*, vol. 29, no. 24, pp. 7411–7415, Jun. 2013.
- [15] F. Qiu and B. J. Nelson, "Magnetic Helical Micro- and Nanorobots: Toward Their Biomedical Applications," *Engineering*, vol. 1, no. 1, pp. 021–026, 2015.
- [16] J. J. Abbott, K. E. Peyer, L. X. Dong, and B. J. Nelson, "How should microrobots swim?," *Springer Tracts Adv. Robot.*, vol. 66, no. STAR, pp. 157–167, 2010.
- [17] S. N. Tabatabaei, S. Duchemin, H. Girouard, and S. Martel, "Towards MR-navigable nanorobotic carriers for drug delivery into the brain," *Proc. - IEEE Int. Conf. Robot. Autom.*, pp. 727–732, 2012.
- [18] R. Bogue, "The development of medical microrobots: a review of progress," *Ind. Rob.*, vol. 35, no. 4, 2008.
- [19] J. J. Abbott, Z. Nagy, F. Beyeler, and B. J. Nelson, "Robotics in the small. Part I: microrobotics," *IEEE Robot. & Autom. Mag.*, vol. 14, no. 2, Jun. 2007.
- [20] N. N. Sharma and R. K. Mittal, "Nanorobot Movement: Challenges and Biologically inspired solutions," *Int. J. Smart Sens. Intell. Syst.*, vol. 1, no. 1, pp. 87–109, 2008.

- [21] T. Krell, J. Lacal, F. Munoz-Martinez, J. A. Reyes-Darias, B. H. Cadirci, C. Garcia-Fontana, and J. L. Ramos, "Diversity at its best: bacterial taxis.," *Environ. Microbiol.*, vol. 13, no. 5, pp. 1115–1124, May 2011.
- [22] I. S. M. Khalil and S. Misra, "Control characteristics of magnetotactic bacteria: *Magnetospirillum magnetotacticum* strain MS-1 and *magnetospirillum magneticum* strain AMB-1," *IEEE Trans. Magn.*, vol. 50, no. 4, Apr. 2014.
- [23] I. G. Macwan, Z. Zhao, O. T. Sobh, and P. K. Patra, "Magnetotaxis for nanofabrication," *Proc. 2014 Zo. 1 Conf. Am. Soc. Eng. Educ. - "Engineering Educ. Ind. Involv. Interdiscip. Trends"*, *ASEE Zo. 1 2014*, 2014.
- [24] R. B. Frankel, D. A. Bazylinski, M. S. Johnson, and B. L. Taylor, "Magneto-aerotaxis in marine coccoid bacteria," *Biophys. J.*, vol. 73, no. 2, Aug. 1997.
- [25] J. J. Jacob and K. Suthindhiran, "Magnetotactic bacteria and magnetosomes – Scope and challenges," *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 68, pp. 919–928, Nov. 2016.
- [26] R. B. Frankel and D. A. Bazylinski, "How magnetotactic bacteria make magnetosomes queue up.," *Trends Microbiol.*, vol. 14, no. 8, pp. 329–331, Aug. 2006.
- [27] R. B. Frankel, "Magnetic guidance of organisms," *Annu. Rev. Biophys. Bioeng. Vol.13*, 1984.
- [28] C. T. Lefevre, M. Bennet, L. Landau, P. Vach, D. Pignol, D. A. Bazylinski, R. B. Frankel, S. Klumpp, and D. Faivre, "Diversity of Magneto-Aerotactic Behaviors and Oxygen Sensing Mechanisms in Cultured Magnetotactic Bacteria," *Biophys. J.*, vol. 107, no. 2, Jul. 2014.
- [29] S. L. Simmons, D. A. Bazylinski, and K. J. Edwards, "South-seeking magnetotactic bacteria in the Northern Hemisphere," *Science (80-.)*, vol. 311, no. 5759, pp. 371–374, Jan. 2006.
- [30] C. C. Finlay, S. Maus, C. D. Beggan, T. N. Bondar, A. Chambodut, T. A. Chernova, A. Chulliat, V. P. Golovkov, B. Hamilton, M. Hamoudi, R. Holme, G. Hulot, W. Kuang, B. Langlais, V. Lesur, F. J. Lowes, H. Lühr, S. Macmillan, M. Manda, S. McLean, C. Manoj, M. Menvielle, I. Michaelis, N. Olsen, J. Rauberg, M. Rother, T. J. Sabaka, A. Tangborn, L. Tøffner-Clausen, E. Thébault, A. W. P. Thomson, I. Wardinski, Z. Wei, and T. I. Zvereva, "International Geomagnetic Reference Field: The eleventh

- generation,” *Geophys. J. Int.*, vol. 183, no. 3, pp. 1216–1230, Dec. 2010.
- [31] R. P. Blakemore, “Magnetotactic bacteria,” *Annu. Rev. Microbiol.*, vol. 36, pp. 217–238, 1982.
- [32] P. H. A. Aragao and M. Simoes, “Chaotic motion of magnetotactic bacteria,” *Chaos, Solitons and Fractals*, vol. 11, no. 6, May 2000.
- [33] Yongxin Pan, Wei Lin, Jinhua Li, Wenfang Wu, Lanxiang Tian, Chenglong Deng, Qingsong Liu, Rixiang Zhu, M. Winklhofer, and N. Petersen, “Reduced Efficiency of Magnetotaxis in Magnetotactic Coccoid Bacteria in Higher than Geomagnetic Fields,” *Biophys. J.*, vol. 97, no. 4, Aug. 2009.
- [34] S. Martel, C. C. Tremblay, S. Ngakeng, and G. Langlois, “Controlled manipulation and actuation of micro-objects with magnetotactic bacteria,” *Appl. Phys. Lett.*, vol. 89, no. 23, 2006.
- [35] S. Martel and M. Mohammadi, “Using a swarm of self-propelled natural microrobots in the form of flagellated bacteria to perform complex micro-assembly tasks,” *Proc. - IEEE Int. Conf. Robot. Autom.*, pp. 500–505, 2010.
- [36] S. Dasdag, “Magnetotactic Bacteria and their Application in Medicine,” *J. Phys. Chem. Biophys.*, vol. 2, no. 2, May 2014.
- [37] Y. Chen, P. Kosmas, and S. Martel, “Microwave breast tumor detection and size estimation using contrast-agent-loaded magnetotactic bacteria,” *Proc. Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. EMBS*, pp. 5481–5484, 2013.
- [38] Y. Chen and P. Kosmas, “Detection and localization of tissue malignancy using contrast-enhanced microwave imaging: Exploring information theoretic criteria,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 59, no. 3, pp. 766–776, Mar. 2012.
- [39] E. Alphandry, S. Faure, O. Seksek, F. Guyot, and I. Chebbi, “Chains of magnetosomes extracted from AMB-1 magnetotactic bacteria for application in alternative magnetic field cancer therapy,” *ACS Nano*, vol. 5, no. 8, pp. 6279–6296, Aug. 2011.
- [40] D. De Lanauze, O. Felfoul, J.-P. Turcot, M. Mohammadi, and S. Martel, “Three-dimensional remote aggregation and steering of magnetotactic bacteria microrobots for drug delivery

- applications,” *Int. J. Rob. Res.*, vol. 33, no. 3, pp. 359–374, Mar. 2014.
- [41] O. Felfoul, “MRI-Based Tumour Targeting Enhancement with Magnetotactic Bacterial Carriers,” École Polytechnique de Montréal, 2011.
- [42] A. S. Bahaj and P. A. B. James, “Characterisation of magnetotactic bacteria using image processing techniques,” *IEEE Trans. Magn.*, vol. 29, no. 6, Nov. 1993.
- [43] A. S. Bahaj, P. A. B. James, and F. D. Moeschler, “An alternative method for the estimation of the magnetic moment of non-spherical magnetotactic bacteria,” *IEEE Trans. Magn.*, vol. 32, no. 5, Sep. 1996.
- [44] M. P. Pichel, T. A. G. Hageman, M. O. Altmeyer, L. Abelmann, and A. Manz, “Magnetic manipulation of bacteria in microfluidics,” *18th Int. Conf. Miniaturized Syst. Chem. Life Sci. MicroTAS 2014*, pp. 721–723, 2014.
- [45] K. Erglis, Qi Wen, V. Ose, A. Zeltins, A. Sharipo, P. A. Janmey, and A. Cebers, “Dynamics of magnetotactic bacteria in a rotating magnetic field,” *Biophys. J.*, vol. 93, no. 4, Aug. 2007.
- [46] I. S. M. Khalil, M. P. Pichel, L. Zondervan, L. Abelmann, and S. Misra, “Characterization and Control of Biological Microrobots,” in *Experimental Robotics: The 13th International Symposium on Experimental Robotics*, J. P. Desai, G. Dudek, O. Khatib, and V. Kumar, Eds. Heidelberg: Springer International Publishing, 2013, pp. 617–631.
- [47] B. H. McNaughton, K. A. Kehbein, J. N. Anker, and R. Kopelman, “Sudden breakdown in linear response of a rotationally driven magnetic microparticle and application to physical and chemical microsensing,” *J. Phys. Chem. B*, vol. 110, no. 38, Sep. 2006.
- [48] T. A. G. Hageman, M. P. Pichel, M. O. Altmeyer, A. Manz, and L. Abelmann, “Planar manipulation of magneto-tactic bacteria using unidirectional magnetic fields,” *MicroTAS 2015 - 19th Int. Conf. Miniaturized Syst. Chem. Life Sci.*, pp. 716–718, 2015.
- [49] Hansen Charles D. and Johnson Chris R., “Visualization Handbook,” *Elsevier*, 2013.
- [50] B. Jasmin, *C++ GUI Programming with Qt4, 2/e (New Edition)*. .
- [51] W. J. Schroeder, K. Martin, and W. E. Lorensen, “The Visualization Toolkit: An Object-Oriented Approach to 3D Graphics, Third Edition.” 2003.
- [52] R. Blakemore, “Magnetotactic bacteria,” *Science (80-.)*, vol. 190, no. 4212, pp. 377–379,

Oct. 1975.

- [53] D. A. Bazylinski, T. J. Williams, C. T. Lefèvre, R. J. Berg, C. L. Zhang, S. S. Bowser, A. J. Dean, and T. J. Beveridge, “Magnetococcus marinus gen. nov., sp. nov., a marine, magnetotactic bacterium that represents a novel lineage (Magnetococcaceae fam. nov., Magnetococcales ord. nov.) at the base of the Alphaproteobacteria,” *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, vol. 63, no. PART3, pp. 801–808, 2013.
- [54] L. K. Urankar, “Vector potential and magnetic field of current-carrying finite arc segment in analytical form. I. Filament approximation,” *IEEE Trans. Magn.*, vol. MAG-16, no. 5, Sep. 1980.
- [55] N. A. Hill and T. J. Pedley, “Bioconvection,” *Fluid Dyn. Res.*, vol. 37, no. 1–2, pp. 1–20, Jul. 2005.
- [56] <https://www.micro-shop.zeiss.com>, “Zeiss objectiv.” [Online]. Available: <https://www.micro-shop.zeiss.com/?l=en&p=us&f=o&a=v&m=a&id=422852-9960-000>.
- [57] D. de Lanauze, “Contrôle tridimensionnel de bactéries magnétotactiques agissant comme microrobots pour le transport actif de médicament vers une tumeur. Mémoire de maîtrise,” École Polytechnique de Montréal, 2013.
- [58] K. B. Yesin, K. Vollmers, and B. J. Nelson, “Modeling and control of untethered biomicrobots in a fluidic environment using electromagnetic fields,” *Int. J. Rob. Res.*, vol. 25, no. 5–6, Jun. 2006.
- [59] Azettler, “AZ943.” [Online]. Available: <http://www.azettler.com/pdfs/az943.pdf>.
- [60] Atmel, “ATmega328P.” [Online]. Available: <http://www.atmel.com/devices/atmega328p.aspx>.
- [61] D. Loghin, “firmware_Microscopic_device_V1,” <https://github.com>, 2016. [Online]. Available: https://github.com/loghindo/firmware_Microscopic_device_V1.
- [62] D. Loghin, “RemoteMicroscopicMagnetoaxisSystem,” <https://github.com>, 2016. [Online]. Available: <https://github.com/loghindo/RemoteMicroscopicMagnetoaxisSystem>.
- [63] D. Loghin, “SimMag,” <https://github.com>, 2016. [Online]. Available: <https://github.com/loghindo/SimMag>.

- [64] D. J. Griffiths, *Introduction to Electrodynamics*, 4 th. Pearson, 2012.
- [65] B. Morvay and L. Pálfalvi, “On the applicability of Ampère’s law,” *Eur. J. Phys.*, vol. 36, no. 6, p. 65014, 2015.
- [66] K. B. Baltzis, “The finite element method magnetics (FEMM) freeware package: May it serve as an educational tool in teaching electromagnetics?,” *Educ. Inf. Technol.*, vol. 15, no. 1, Mar. 2010.
- [67] D. Meeker, “Finite Element Method Magnetics,” <http://www.femm.info/>. [Online]. Available: <http://www.femm.info/wiki/HomePage>.
- [68] W. Trimmer and R. Jebens, “Actuators for micro robots,” *IEEE Int Conf Rob Autom 1989*, pp. 1547–1552, 1989.
- [69] P. Dario, R. Valleggi, M. C. Carrozza, M. C. Montesi, and M. Cocco, “Microactuators for microrobots: a critical survey,” *J. Micromechanics Microengineering*, vol. 2, no. 3, Sep. 1992.
- [70] P. Vavassori, M. Pancaldi, M. J. Perez-Roldan, A. Chuvilin, and A. Berger, “Remote Magnetomechanical Nanoactuation,” *Small*, vol. 12, no. 8, Feb. 2016.
- [71] A. Servant, F. Qiu, M. Mazza, K. Kostarelos, and B. J. Nelson, “Controlled In Vivo Swimming of a Swarm of Bacteria-Like Microrobotic Flagella,” *Adv. Mater.*, vol. 27, no. 19, May 2015.
- [72] Y. Ding, F. Qiu, X. Casadevall i Solvas, F. W. Y. Chiu, B. J. Nelson, and A. De Mello, “Microfluidic-based droplet and cell manipulations using artificial bacterial flagella,” *Micromachines*, vol. 7, no. 2, 2016.
- [73] R. Blakemore, “Magnetotactic bacteria [in geomagnetic field],” *Science (80-.)*, vol. 190, no. 4212, Oct. 1975.
- [74] R. B. Frankel and D. A. Bazylinski, “Magnetotaxis and magnetic particles in bacteria,” *Hyperfine Interact.*, vol. 90, no. 1, pp. 135–142, 1994.
- [75] A. Scheffel, M. Gruska, D. Faivre, A. Linaroudis, J. M. Plitzko, and D. Schuler, “An acidic protein aligns magnetosomes along a filamentous structure in magnetotactic bacteria.” *Nature*, vol. 440, no. 7080, pp. 110–114, Mar. 2006.

- [76] S. Martel, “Nanorobotics for Bioengineering and Medical Interventions,” in *Encyclopedia of Nanotechnology*, B. Bhushan, Ed. Dordrecht: Springer Netherlands, 2014, pp. 1–15.
- [77] S. Martel, S. Taherkhani, M. Tabrizian, M. Mohammadi, D. de Lanauze, and O. Felfoul, “Computer 3D controlled bacterial transports and aggregations of microbial adhered nano-components,” *J. Micro-Bio Robot.*, vol. 9, no. 1–2, Jun. 2014.
- [78] D. Loghin, C. Tremblay, and S. Martel, “Improved three-dimensional remote aggregations of magnetotactic bacteria for tumor targeting,” *2016 Int. Conf. Manip. Autom. Robot. Small Scales, MARSS 2016*, Sep. 2016.
- [79] Z. Cui, D. Kong, Y. Pan, and K. Zhang, “On the swimming motion of spheroidal magnetotactic bacteria,” *Fluid Dyn. Res.*, vol. 44, no. 5, Oct. 2012.
- [80] E. M. Purcell, “Life at low Reynolds number,” *Am. J. Phys.*, vol. 45, no. 1, 1977.
- [81] S. Strogatz, *Nonlinear dynamics and chaos: with applications to physics, biology, chemistry, and engineering*. Boulder (CO): Westview Press, 2015.
- [82] R. R. Agayan, “Optical and magnetic manipulation of hybrid micro and nanoparticle sensors.” ProQuest, 2008.