

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
جامعة سعد حطاب بالبيدة 1
UNIVERSITE SAAD DAHLEB DE BLIDA 1



كلية العلوم – دائرة الفيزياء

Faculté des Sciences
Département de Physique
MEMOIRE DE

PROJET DE FIN D'ETUDES
POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE
MASTER EN PHYSIQUE
Option : Physique Appliquée aux Microsystèmes

THÈME

Modélisation et simulation d'un système
BioMEMS diélectrophorétique pour la séparation et
la manipulation de microparticules et cellules
biologique

Traité par :

LAGHZAIEL Amira

Devant le jury composé de :

Dr .H. Tahi
Mr.A.Benhaffaf
Dr. A. Hassein-Bey
Mr. N. Belgroune

MRA C.D.T.A Baba hassen Alger
MAA U.S.D.B Blida 1
MCB U.S.D.B Blida 1
Doctorant U.S.D.B Blida 1

Président
Examineur
Promoteur
Co-Promoteur

Promotion : 2015/2016

RESUME

La manipulation de microparticules dispersées dans une solution peut être réalisée à grande échelle, même si cela reste délicat, en employant la force de diélectrophorétique (DEP). L'objectif du présent travail est d'étudier le principe de fonctionnement d'un système de séparation de microparticules ou de cellules biologiques sanguine ou autres à base de la force de diélectrophorèse dans un système BioMEMS.

Les dimensions et géométries du système ont été déterminées grâce à des simulations préliminaires en utilisant le logiciel COMSOL. A partir d'une conception 2D préexistante, nous avons développé un modèle 3D permettant aussi bien la séparation de globules sanguins de type différents ainsi que des cellules de même type malade et saine. En effet, les propriétés électriques et diélectriques des cellules diffèrent selon leur état de viabilité. Nous avons pu introduire dans notre simulation le modèle de cellule en couche afin de pouvoir se rapprocher de la réalité. Tous ces travaux ont pour but d'étudier le mouvement de particules en solution soumises à des champs électriques afin de contrôler leurs mouvements et leur localisation. Les perspectives de ce genre de dispositif sont immenses comme par exemple de la séparation de cellules saines et cancéreuses.

ABSTRACT

The manipulation of microparticles dispersed in a solution can be achieved on a large scale, using the dielectrophoretic force (DEP), even if it remains delicate. The objective of this work is to study the operating principle of a separation of microparticles system or blood cells or other biological-based dielectrophoresis force in a BioMEMS system.

The System dimensions and geometries were determined through preliminary simulations using COMSOL software. From a pre-existing 2D design, we have developed a 3D model allowing both the separation of different types of blood cells as well as cells from the same types patient and healthy. Indeed, the electrical and dielectric properties of cells differ depending on the condition of viability. We have introduced in our simulation model of the cell layer in order to be closer to reality. All this work aims to study the movement of particles in solution subjected to electric

fields to control their movements and location. The prospect of such a device is immense such as the separation of healthy and cancerous cell.

ملخص

رغم حساسية الجسيمات الميكرونية المتفرقة في المحلول إلا أنه يمكن التعامل معها على نطاق واسع باستخدام قوة الـ dielectrophorése. الهدف من هذا العمل هو دراسة مبدأ تشغيل نظام بيوميكروني فصل جزيئات ميكرونية وأيضاً خلايا بيولوجية دموية أو غيرها اعتماداً على قوة الـ dielectrophorése.

وتم تحديد أبعاد النظام وهندستهمناً خلال المحاكاة الأولية باستخدام برنامج COMSOL. انطلاقاً من نموذج ثنائي الأبعاد 2D، تم تطوير نموذج ثلاثي الأبعاد 3D، حيث سمحت هذه المحاكاة بفصل كريات الدم بمختلف أنواعها، كما سمحت أيضاً بفصل خلايا الدم المريضة عن خلايا الدم السليمة. تختلف الخصائص الكهربائية والاستقطابية لهذه الخلايا حسب الحالة الحيوية، كما استطعنا إدخال نموذج خلايا متعددة الطبقات وذلك لتقريبها من أرض الواقع. كل هذه الأعمال من أجل دراسة حركة الجسيمات الميكرونية داخل المحاليل المعرضة لحقل كهربائي والتحكم في مواقعها وتحركاتها.

إن إمكانية استعمال هذا النوع من الشرائح هائلة، فقد تستعمل مثلاً في فصل الخلايا البيولوجية السليمة عن الخلايا المريضة.



Remerciement

Je tiens à remercier tout particulièrement et à témoigner toute ma reconnaissance à tous ceux qui m'ont accueillie, pour l'expérience enrichissante et pleine d'intérêt qu'ils m'ont fait vivre durant ces six derniers mois au sein de l'équipe de Physique des MEMS & NEMS du laboratoire de Physique Fondamentale & Appliquée (FUNDAPL) et au niveau de la salle de simulation de la faculté des sciences :

Docteur Abdelkader HASSEIN-BEY, pour son accueil et la confiance, pour l'aide et pour le temps qu'il m'a consacré tout au long de cette période ainsi qu'à toute son équipe qui m'ont entouré et ont pu répondre à toutes mes interrogations et de leurs aide lors des différents étapes.

Je remercie également Mr. Nadir BELGROUNE au sein de la même équipe pour son aide et ses précieux conseils très pratiques.

Je tiens à remercier sincèrement les membres du jury qui me font le grand honneur d'évaluer ce travail.

Mes remerciements les plus chaleureux vont à ceux qui m'ont donné une grande aide, spécialement à Mr. Ahmed et à tous mes camarades en MASTER promo 2015-2016 pour leurs encouragements et pour l'ambiance agréable tout au long de ce stage.



Dédicaces

Je dédie ce mémoire

A mes parents pour leur amour inestimable, leur confiance, leur soutien, leurs sacrifices et toutes les valeurs qu'ils ont su m'inculquer.

A ma sœur Hibat Arrahman ainsi qu'à mes beaux-frères Azzedine, Khalil et Abderrahman pour leur tendresse, leur complicité et à toute ma famille.

A tous je leur dit Merci pour leur aide malgré les grandes distances qui nous séparent.

A ma chère Ahlempour l'affection qu'elle m'a donnée et pour leur précieux encouragement.

A messieurs Makhaya, Rokaya, Wafa et Aïcha, Layla et bien sur Nacira et Nahila, mes plus grandes sources de bonheur, j'espère que la vie leurs réserve le meilleur.



TABLE DES MATIERES

LISTE DES ILLUSTRATIONS, GRAPHIQUES ET TABLEAUX	7
INTRODUCTION GENERAL	11
CHAPITRE I : C'EST QUOI LA DIELECTROPHORESE	13
1. Introduction.	14
2. Les phénomènes électrocinétique dans un micro canal et ces applications	.21
3. Conclusion.	28
CHAPITRE II:PROCEDE THECHNOLOGIQUE DE MICROFABRICATION ET THÉORIE DE LA DIELECTROPHORESE.	29
1. LES TECHNIQUE DE MICRO FABRICATION ET LES MATERIELS UTILISE POUR LES COMPOSANTS MICROFLUIDIQUE.	30
1.1. Introduction.	30
1.2. La micro fabrication basée sur le silicium.	30
1.3. Le micro moulage.	37
1.4. Conclusion.	40
2. THEORIE DE LA DIELECTROPHORESE.	41
2.1. Introduction.	42
2.2. Effet de la force diélectrophorétique sur les particules .	42
2.3. Interaction entre le dipôle et la particule.	45
2.4. Force diélectrophorèse dans les deux régimes du champ électrique.	47
2.5. Conclusion.	51
CHAPITRE III : CONCEPTION ET MODELISATON PHYSIQUE D'UN DISPOSITIFE A BASE DE LA DIELECTROPHORESE POUR LA MANIPULATION DE MICROPARTICULES	51
1. Introduction.	52
2. Description du principe de fonctionnement et la géométrie du système modélisé.	52
3. Modélisation et simulation par la méthode des éléments finis (FEM).	58
4. Conclusion.	65

CHAPITRE IV : DISCUSSION DES RESULTAT DE LA SIMULATION DU SEPATEUR DE MICROPARTICULES	67
1. Introduction.	67
2. Le mouvement des cellules sous l'influence du champ électrique non uniforme.	67
3. Etude par le balayage paramétrique de la fréquence du signal électrique et du potentiel du champ électrique appliqué.	73
4. Conclusion.	78
CONCLUSION GENERALE	80
BIBLIOGRAPHIE	82

LISTE DES FIGURES, GRAPHIQUES ET TABLEAUX

Figure 1.1	Dispositif μ composant intégré.	15
Figure 1.2	Illustration d'un écoulement laminaire.	18
Figure 1.3	Illustration d'un écoulement turbulent.	18
Figure 1.4	Synthèse micro-fluidique des points quantiques fonctionnalisés pour bioImagerie	19
Figure 1.6	Schéma présentatif de la double couche électrique.	21
Figure 1.7	Illustration du potentiel zêta de la double couche électrique sur une particule .	23
Figure 1.8	Profil de vitesse d'un flux électro-osmotique et laminaire.	24
Figure 1.9	Schéma de concentration par électro-osmose de microparticule.	25
Figure 1.10	Principe du fonctionnement d'une concentration de bille de latex de 1μ m de diamètre par écoulement électrothermique.	26
Figure 1.11	DEP positif ou négatif induit par un champ électrique non uniforme.	27
Figure 2.1	Fabrication de motif métallique sur la plaquette de silicium.	31
Figure 2.2	Illustration de la comparaison entre l'évaporation et la pulvérisation.	33
Figure 2.3	Illustrations de gravure isotrope et anisotrope.	34
Figure 2.4	Fabrication d'une microstructure à base de PDMS.	37
Figure 2.5	Illustration de la méthode de moulage par injection.	37
Figure 2.6	Illustration de trieur de cellule .	39
Figure 2.7	La micro-pompe pneumatique.	40

Figure 2.8	Des Electrodes microstructures qui génèrent un champ électrique non uniforme a) non uniformité spatiale de l'intensité du champ qui induit une force de DEP classique b) non uniformité spatiale de la phase qui induit une force de TW DEP.	43
Figure 2.9	Modélisation d'une particule multicouche et passage au modèle équivalent.	43
Figure 2.10	Force DEP sur une dipôle induite par la présence d'un champ électrique non uniform. (A) DEP- Positive ; (B) DEP- Négative.	46
Figure 2.11	Le spectre d'une sphère diélectrique.	49
Figure 2.12	Illustration schématisé du mouvement d'une particule par la TWDEP.	50
Figure 3. 1	Principe de fonctionnement de Système de séparation à trois sorties.	53
Figure 3 .2	Principe de fonctionnement de Système de séparation à deux sorties.	53
Figure 3.3	Illustration de l'écoulement des microparticule dans le microcanal sous l'effet de DEP .	54
Figure 3.4	Illustration du séparateur à trois sorties différentes.	54
Figure 3.5	Illustration du séparateur à deux sorties.	55
Figure3.6	Illustration des trois cellules biologique pour la modélisation des microparticules multicouches.	56
Figure3.7	Comparaison entre : A) L'érythrocyte sain, B) L'érythrocyte malade, et C) Le leucocyte, D) Le leucocytemalade.	57
Figure3.8	Schéma des étapes de simulation des deux dispositives.	59
Figure3.9	Tableau des paramètres entrés pour la simulation de séparation des trois cellules biologique (les hématies et les leucocytes sain).	
Figure3.10	Tableau des paramètres entrés pour la simulation de séparation des deux cellules biologique (les leucocytes sain et es leucocyte malade).	60

Figure3.11	A) Capture de la fenêtre graphique. B) Capture de « model builder ».	61
Figure3.12	Capture des paramètres utilisés pour le matériel	61
Figure3.13	Capture de la physique creeping flow	62
Figure3.14	Capture de fenêtre « particletracing for fluid flow » : A pour le séparateur à trois sorties, B séparateur à deux sorties.	63
Figure3.15	Capture du maillage : A) Du premier composant à trois sorties B) Du deuxième composant à deux sorties.	64
Figure 4.1	La forme des trois cellules du sang fractionné dans la fin du microcanal à trois sorties.	68
Figure 4.2	Les trajectoires des trois cellules du sang fractionné dans la fin du microcanal à trois sorties.	68
Figure 4.3	La forme des deux cellules du sang fractionné dans la fin du microcanal à deux sorties. A) Séparation des globules rouge malade et sains B) Séparation des globules blanc malade et sains.	69
Figure 4.4	A) Image de la séparation des deux globules rouges dans les deux sorties. B) Les trajectoires de deux globules rouge séparé dans les sorties C) Les trajectoires de deux globules blanc séparés dans les sorties.	68
Figure 4.5	A) Le spectre du champ électrique dans le séparateur à trois sorties B) Le profile du champ électrique en fonction de la longueur du micro canal.	71-72
Figure 4.6	A) Le spectre du champ électrique dans le séparateur à deux sorties B)) Le profile du champ électrique en fonction de la longueur du micro canal. .	72-73
Figure 4.7	Variation de la vitesse de l'onde qui se propage de particule en	74

fonction du courant électrique appliqué (voltage V_{p-p}).

Figure 4.8	Vriation de la vitesse de l'onde qui se propage de particule en fonction du courant électrique appliqué (voltage V_{p-p}) suivant l'axe des X .	75
Figure 4.9	A) La vitesse de l'onde TWDEP à 100Hz. B) La vitesse de l'onde TWDEP à 10Hz.	76
Figure 4.10	Graphe comparatif des deux états de particule dans les deux fréquences.	77
Figure 4.11	Cas d'un champ électrique nul.	78

Tableau1.1	Recettes de référence des solutions de dépôt de platine	36
Tableau 3.1	Comparaison entre les caractéristiques de l'hématie malade, l'hématie normale, et le leucocyte.	57

INTRODUCTION GENERALE

L'évolution technologique des systèmes Micro-électro-mécaniques (*MEMS*) a atteint déjà une certaine maturité depuis les premières recherches qui ont débuté à partir des années 1970. Ils sont maintenant très utilisés dans divers domaines technologiques en raison de leurs tailles micrométriques, leurs facilités à fabriquer, leur faible coût et leurs faibles consommations d'énergie... Les téléphones mobiles actuels et les consoles de jeux vidéo peuvent être des excellents exemples de ces produits. Ils sont également présents dans la plupart des voitures et des imprimantes récentes.

Plus récemment, de nouveaux produits très innovants, s'agit des systèmes BioMEMS (*Bio-Micro-electro-mechanical systems*) [1-3]. Ces dispositifs sont très importants à travers leur utilisation dans le dépistage de certaines maladies, le séquençage de l'ADN et la séparation ainsi que l'analyse d'échantillons biologiques. En raison de leurs dimensions microscopiques, ces BioMEMS peu coûteux peuvent être utilisés dans le suivi des patients (glucose-mètres, patients diabétiques). Ainsi leur utilisation se présente comme une solution alternative et très efficace à la nécessité de recourir au matériel médical coûteux et consommant de l'espace [4-6].

Les dispositifs appelés LOC (*Lab-on-a-chip*) sont des plateformes BioMEMS à base de systèmes microfluidiques. Ils permettent l'analyse chimique et la gestion des fluides biologiques complexes pour de nombreuses applications pratiques dans les domaines des sciences de la vie, la médication automatique ainsi que les recherches pharmaceutiques. La manipulation des particules dans les systèmes LOC est essentielle dans une variété d'applications diagnostiques et cliniques tels que le piégeage, le tri, la séparation, la formation de motifs, la caractérisation, et la purification des cellules, virus, nanoparticules, microparticules ainsi que des protéines [1-2]. Différentes techniques ont été développées dans la manipulation des particules. Ces techniques de manipulation, telles que les pinces optiques [3], électrophorèse [4], moyens acoustiques [5], moyens électriques sont maintenant utilisées dans des microsystèmes. La mise à l'échelle favorable à la taille réduite du système des forces électriques dans le cas de l'électrophorèse (EP) et la diélectrophorèse

INTRODUCTION GENERALE

(DEP) leur permet ainsi de se présenter comme la meilleure solution dans la manipulation des particules dans les dispositifs de LOC [6].

La DEP est devenue actuellement une technique prometteuse dans la séparation et l'identification des cellules et des microparticules en suspension dans un milieu en fonction de leur taille ou de leurs propriétés électriques. Par conséquent, il est nécessaire de modéliser les phénomènes de la DEP en fonction de la conception du capteur manipulé et de les mettre en œuvre dans un simulateur COMSOL en utilisant la méthode des éléments finis. Ceci permet de comprendre et d'améliorer le fonctionnement du dispositif micro-fluidique.

Le présent travail porte sur la modélisation et la simulation d'un système BioMEMS basé sur la diélectrophorèse. La partie expérimentation de ce sujet de recherche sera consacrée à la séparation et manipulation de microparticules et cellules du sang (globule rouge normales, globules rouges malades, globules blancs).

Dans le premier chapitre de ce travail on examinera l'état de l'art : les phénomènes microfluidiques, ainsi qu'une brève description des différents phénomènes physiques induits par la présence de champs électriques en solution micro fluidique.

La deuxième partie de ce chapitre sera consacrée à la technologie de micro fabrication et micromanipulation des micros objets. On reviendra aussi dans cette deuxième partie, d'une manière sommaire, sur le flux de traitement du dispositif diélectrophorétique.

Dans le deuxième chapitre on s'étalera plus longuement sur la théorie de la diélectrophorèse, pour mieux comprendre le formalisme mathématique régissant cette force.

Le chapitre trois sera dédié à la modélisation et à la conception de dispositifs diélectrophorétiques en utilisant la méthode des éléments finis. Cette phase sera suivie par les étapes de simulation dans le « COMSOL *Multiphysics* » software.

Le dernier chapitre portera sur la discussion des différents résultats obtenus après simulation effectuées sur les deux dispositifs de séparation diélectrophorétique.

CHAPITRE 1

C'EST QUOI LA DIELECTROPHORESE

C'EST QUOI LA DIELECTROPHORESE

1. Introduction :

En 1798, Alessandro Volta inventa la première source d'électricité fiable et stable. Cette source d'électricité était formée par un empilement successif de plaquettes de cuivre et de zinc séparées par un tissu imbibé de saumure (solution saline). Cette source de tension permit de nombreux scientifiques d'étudier de façon répétable, les phénomènes électriques, en milieu liquide ou gazeux. En 1808, Ferdinand Friedrich Reuss, un chercheur allemand, s'intéressa au comportement des fluides soumis à un champ électrique et il observa, pour la première fois, deux phénomènes électrocinétiques majeurs [7], l'électro-osmose et l'électrophorèse.

Les phénomènes électro-osmotiques et électrophorétiques ont donc été observés dans les années 1810 en s'appuyant sur une révolution technologique majeure : la pile. Durant les années suivantes de nombreux travaux scientifiques furent consacrés à la compréhension et l'étude théorique de ces effets électrocinétiques.

Dans les années 1950, Pohl s'intéressa aux forces induites sur des particules diélectriques par un champ électrique non uniforme. Il introduit dès lors le terme de « diélectrophorèse (DEP) », dérivé du mot grec « *phorein* » qui traduit le fait qu'une particule est *transportée* en fonction de ses propriétés diélectriques. Dans les années 60 et 70, Pohl se focalise sur des applications industrielles puis il concentra ses efforts théoriques et expérimentaux sur des applications biologiques.

Le principal problème lié aux expériences de diélectrophorèse était la création d'un gradient de champ électrique suffisamment intense pour manipuler les microparticules sans atteindre la tension de claquage du diélectrique environnant. En effet, les tensions utilisées lors de ces expériences étaient de l'ordre de plusieurs dizaines de kilovolts, ce qui nécessitait par ailleurs des moyens matériels conséquents.

Dans la suite de ce chapitre nous allons évoquer des généralités sur la miniaturisation et la microfluidique. Puis nous allons focaliser premièrement sur les effets électrocinétiques induits par la présence d'un champ électrique et des exemples d'applications de ces phénomènes au sein de ces micro-dispositifs seront donnés. Deuxièmement nous allons décrire brièvement les méthodes de micro-fabrication pour les dispositifs micro fluidique électrique .

1.2. Miniaturisation de MEMS :

Les avancées technologiques engendrées par l'émergence des circuits intégrés ont permis d'automatiser à grande échelle la façon de faire les calculs, ce qui a profondément changé la manière dont nous abordons notre quotidien. L'intégration des transistors au sein des puces électroniques double quasiment tous les deux ans depuis 1971 en suivant la loi énoncée par Moore en 1965 dans la revue « *Electronics* » [8]. Les machines permettant d'atteindre des résolutions micrométriques sont devenues facilement accessibles aux laboratoires dans les années 1995-2000.

Ces machines, et les procédés de fabrication associés, présentent un intérêt considérable pour la fabrication et le prototypage de micro et nano systèmes (capteur de pression, accéléromètres, gyroscopes, composants électroniques, alliages de matériaux...). Cela autorise l'utilisation de générateurs de tension alternative pour réaliser des expériences de diélectrophorèse qui furent autrefois limitées par l'utilisation de source de tension basse fréquence de plusieurs kilovolts.

Mais La miniaturisation des dispositifs ne se limite pas seulement aux dispositifs électroniques ou mécaniques. En effet, certaines équipes de recherche ont essayé de réduire la taille des systèmes d'analyse biologique ou chimique en utilisant les techniques de micro-fabrication, donnant naissance au domaine de la micro-fluidique.

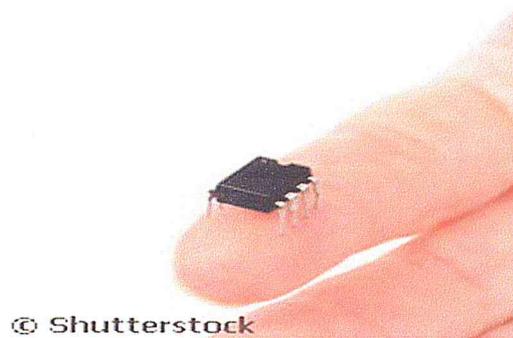


Figure 1.1 : Dispositif de μ Composant intégré [9]

1.3. Technologie microfluidique pour les MEMS :

La micro-fluidique est un domaine multidisciplinaire coupant l'ingénierie de la physique, la chimie, la biochimie, la nanotechnologie et la biotechnologie, avec des applications pratiques à la conception de systèmes dans lesquels de faibles volumes de fluides sont traités pour obtenir le multiplexage, l'automatisation et le criblage à haut débit.

La micro-fluidique a émergé au début des années 1980 et est utilisé dans le développement de têtes d'impression à jet d'encre, les puces à ADN, la technologie de laboratoire sur puce, micro-propulsion, et des micro-thermique technologies. Il traite avec le comportement, un contrôle précis et la manipulation des fluides qui sont géométriquement limitée à un petite taille (typiquement échelle sous- millimétrique).

Typiquement les fluides sont déplacés, mélangés, séparés ou autrement travaillées. De nombreuses applications utilisent des techniques de contrôle des fluides passifs comme les forces capillaires. Dans certaines applications, des moyens d'actionnement externes sont en outre utilisés pour un transport dirigé des médias. Les exemples sont durs rotatifs appliquant des forces centrifuges pour le transport de fluide sur les puces passives. Micro-fluidique actif se réfère à la manipulation définie du fluide de travail par le (micro) composant actif tel que des micro-pompes ou des micro-valves.

1.3.1. Comportement des fluides à l'échelle microscopique :

À petite échelle (diamètres de canal d'environ 100 nanomètres à plusieurs centaines de micromètres) quelques propriétés intéressantes et parfois intuitives apparaissent. En particulier, le nombre de Reynolds (qui compare l'effet de l'impulsion d'un fluide à l'effet de la viscosité) peut devenir très faible. Une conséquence importante de ceci est que les fluides, lorsqu'ils sont côte à côte, ne sont pas mélangé dans le sens traditionnel, comme l'écoulement devient laminaire plutôt que turbulent (transport moléculaire entre eux doit souvent être par diffusion). [10]

Haute spécificité des propriétés chimiques et physiques (concentration, pH, température, force de cisaillement, etc.) peut également être assurée résultant dans des conditions de réaction plus uniformes et des produits de qualité plus élevés dans les réactions simples et multi-étages. [11-12]

1.3.2. Types des écoulements :

Pour la microfluidique à l'échelle macroscopique, la turbulence relative d'un écoulement peut être déterminée par le nombre de Reynolds (Re), qui est le rapport des forces d'inertie

aux forces visqueuses. Où : $Re = \frac{\rho V L}{\eta}$

ρ est la masse volumique du fluide (kg / m^3)

V est la vitesse moyenne de l'objet par rapport au fluide (unités SI m / s),

L est une dimension linéaire caractéristique ;

μ est la viscosité dynamique du fluide ($\text{Pa} \cdot \text{s}$ ou $\text{N} \cdot \text{s} / \text{m}^2$ $\text{kg} / (\text{m} \cdot \text{s})$).

Le nombre de Reynolds peut être estimé comme la suit :

- Il est considéré que le fluide est aqueux, des vitesses fluidiques typiques varient entre $1 \text{ pm} / \text{s}$ et $1 \text{ cm} / \text{s}$, et les rayons typiques du Canal est varient entre $1 \text{ }\mu\text{m}$ à $100 \text{ }\mu\text{m}$. Les valeurs du nombre de Reynolds sont entre 10^{-6} et 10^{-10} . Lorsque ce nombre est faible forces visqueuses dominant et les effets inertiels sont sans importance, comme si ce nombre dépasse les flux 3000 deviennent turbulents parce que les forces d'inertie dominant. Les nombres élevés de Reynolds aussi ne sont jamais rencontrés en microfluidique.

Alors le débit peut être laminaire ou turbulent donc il y a deux modes d'écoulement de fluide existent :

- a. Écoulement laminaire : Dans un écoulement laminaire, le fluide se déplace avec une vitesse lente et chaque particule de fluide se déplace sur une trajectoire rectiligne parallèle aux parois du canal dans la direction d'écoulement, et la vitesse, la pression, et d'autres propriétés d'écoulement à chaque point dans le fluide restent constantes. Il n'y a pas de courants croisés perpendiculaires à la direction d'écoulement, sans tourbillons ou des tourbillons de courant à flux laminaire. Des exemples sont l'huile coule lentement à travers un tube, et le sang qui coule à travers un capillaire [13].

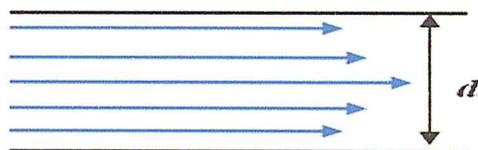


Figure 1.2 : Illustration d'un écoulement laminaire.

b. Écoulement Turbulent : en contraste est chaotique, avec des variations rapides, spatiales et temporelles de la pression et de la vitesse. Des exemples de l'écoulement turbulent sont le flux sanguin à travers les artères, le débit d'eau par des pompes et des turbines, et l'tourbillonnaire d'écoulement vu dans le bateau se réveille et autour des bouts d'ailes d'avions [13].



Figure1.3 : Illustration d'un écoulement turbulent.

1.3.3. Principaux domaines d'application de la technologie Micro-fluidique

1.3.3. A. Introduction

Des recherches importantes ont été également appliquée à la synthèse micro-fluidique et la production de diverses nanoparticules bio-fonctionnalisés y compris les points quantiques (QD) et des nanoparticules métalliques, et d'autres documents pertinents industriellement (par exemple, des particules de polymère). En outre, les progrès de la fabrication micro-fluidique permettent aux dispositifs d'être produit dans les plastiques à faible coût et la qualité des pièces peuvent être vérifiées automatiquement [14].

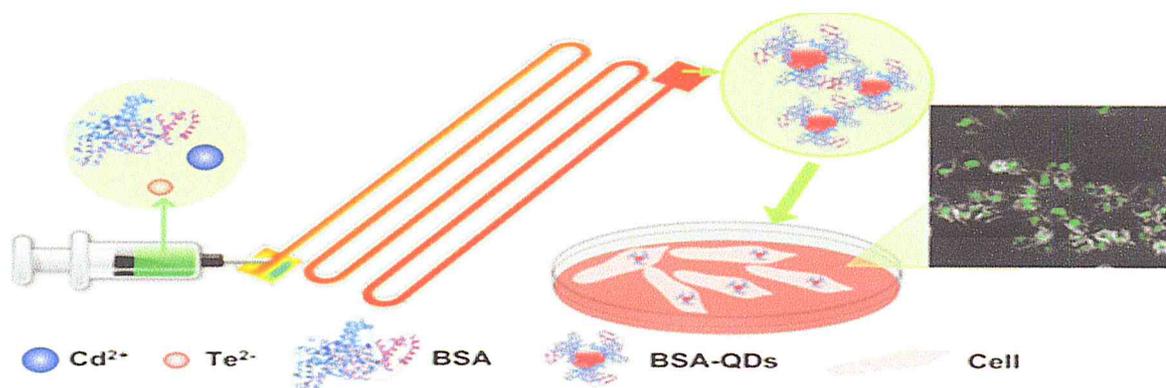


figure1.4 : synthèse micro-fluidique des points quantiques fonctionnalisés pour bioImagerie[14].

Les progrès réalisés dans la technologie micro-fluidique bouleversent les procédures de biologie moléculaire pour l'analyse enzymatique (par exemple, du glucose et des dosages de lactate), l'analyse de l'ADN (par exemple, la réaction en chaîne par polymérase et séquençage à haut débit) et de la protéine. L'idée de base de biopuces microfluidiques est d'intégrer les opérations d'analyse telles que la détection, ainsi que le prétraitement d'échantillon et la préparation des échantillons sur une seule puce [14].

Un domaine d'application émergente pour biopuces est la pathologie clinique, en particulier le diagnostic des maladies immédiatement au point de soins. En outre, les dispositifs micro-fluidiques, capables de prélèvement en continu et des tests en temps réel d'échantillons d'air / eau pour les toxines biochimiques et d'autres agents pathogènes dangereux, peuvent servir toujours sur "l'alarme bio-fumée" pour l'alerte précoce [14].

1.3.3. B. Microfluidique à flux continu :

Ces technologies sont basées sur la manipulation du flux de liquide continu à travers des canaux micro-usinés. Le déclenchement d'écoulement du liquide est mis en œuvre soit par des sources externes de pression (les pompes mécaniques externes, micropompes mécaniques intégrés) ou par des combinaisons de forces capillaires et des mécanismes électrocinétiques [15].

Les capacités de surveillance du processus dans les systèmes à flux continu peuvent être obtenus avec une très sensibles capteurs de débit micro-fluidiques, basés sur la technologie des MEMS qui offrent des résolutions jusqu'à la plage de nano-litre.

1.3.3. C. Microfluidique à base de Gouttelette (*digital microfluidic*)

La micro-fluidique à base de gouttelette est en contraste avec la micro-fluidique à flux continue, elle a la particularité de manipuler des volumes discrets des fluides dans les phases non miscibles avec un faible nombre de Reynolds et des régimes d'écoulement laminaire. L'intérêt pour les systèmes micro-fluidiques basés sur les gouttelettes a augmenté sensiblement au cours des dernières décennies. Microgouttelettes offrent la possibilité de traiter des volumes miniatures de fluides. L'exploitation des avantages de la micro-fluidique à base de gouttelettes nécessite efficacement une compréhension profonde de la génération de gouttelettes, gouttelette mouvement, gouttelette fusion et gouttelette rupture [15].

L'un des principaux avantages de la micro-fluidique à base de gouttelettes est la possibilité d'utiliser des gouttelettes d'incubateurs pour des cellules individuelles [15].

Le Dispositif de gouttelette capable de générer des milliers de gouttelettes par seconde ouvre de nouvelles façons de caractériser la population de cellules, non seulement sur la base d'un marqueur spécifique mesurée à un point de temps spécifique, mais aussi sur la base de cellules comportement cinétique tels que la sécrétion de protéines, l'activité enzymatique ou la prolifération. [24] récemment, un procédé a été trouvé pour générer une matrice stationnaire de gouttelettes microscopiques pour l'incubation de cellules isolées qui ne nécessite pas l'utilisation d'un agent tensio-actif [15].

1.3.3. D. Avantages de la technologie micro-fluidique

La technologie micro-fluidique a conduit à la création d'outils puissants pour les biologistes cellulaires pour contrôler l'environnement cellulaire complet, conduisant à de nouvelles questions et de nouvelles découvertes. De nombreux avantages divers de cette technologie pour la microbiologie sont énumérés ci-dessous [15] :

- Des études simples et précises de cellules;
- contrôle microenvironnement : Allant de l'environnement mécanique pour l'environnement chimique;
- Précise des gradients de concentration spatiotemporelle et de la déformation mécanique non destructifs ;
- La mesure de force exercée sur des cellules adhérentes et cellules de confinement ;
- Le contrôle de la température rapide et précis et l'intégration du champ électrique;
- La résistance aux antibiotiques : les dispositifs micro-fluidiques peuvent être utilisés comme des environnements hétérogènes pour les micro-organismes. Dans un environnement hétérogène est plus facile pour un micro-organisme à évoluer. Cela peut être utile pour tester l'accélération de l'évolution d'un micro-organisme / pour tester le développement d'une résistance aux antibiotiques.

2. Phénomènes électrocinétiques dans un micro canal et ces application :

2.1. Introduction :

Les phénomènes électrocinétiques regroupent différents phénomènes physiques qui ont lieu dans des fluides hétérogènes ou au sein de solides poreux. On comprend par fluide

hétérogène un fluide dans lequel sont dispersées des micros ou nano particules. Ces fluides sont aussi regroupés sous le terme de solutions colloïdales ou colloïdes.

Les principaux effets électrocinétiques sont induits par la double couche électrique qui se forme lorsqu'une solution électrolytique est en contact avec une surface chargée comme du verre. Les premiers modèles de cette couche ont été décrits par Gouy [16] et Chapman [17] en 1910 et 1913 et, dans ces modèles, la couche est dite « diffuse ». Ces modèles ont permis d'introduire la longueur de Debye qui caractérise la longueur de cette couche. En 1925, Stern rajouta une couche compacte au modèle de Gouy-Chapman [18]. Cette double couche se forme en réponse à la présence de groupements chimiques à la surface du canal ou de la particule et elle peut aussi être induite en appliquant un potentiel sur une surface métallique.

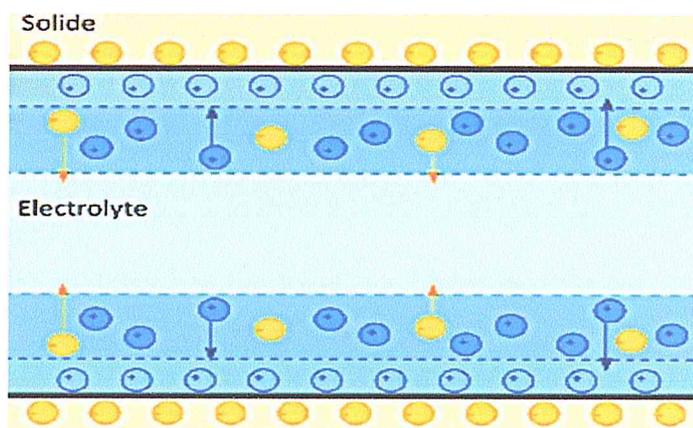


Figure 1.6 : Schéma représentatif de la double couche électrique composée de la couche compacte de Stern et de la couche diffuse de Gouy-Chapman[19].

Des phénomènes électrocinétiques se produisent lorsque cette couche chargée est mise en mouvement sous l'effet d'une force extérieure comme un champ électrique, un gradient de pression, un gradient de concentration ou la gravité. Les phénomènes électrocinétiques exploitant la double couche électrique incluent :

- L'électrophorèse, qui décrit le mouvement de particules sous l'influence d'un champ électrique ;
- L'électro-osmose, qui décrit le mouvement de la double couche électrique de Gouy-Chapman sous l'influence d'un champ électrique dans un milieu poreux ou à la surface d'un canal ;
- L'électrothermie, qui décrit le mouvement du fluide dû à un échauffement par effet Joule causé par un champ électrique ;

- La diélectrophorèse, qui décrit le mouvement de particules sous l'influence d'un champ électrique non uniforme .

2.2. Electrophorèse :

2.2. A. Définition et principe :

Comme décrit précédemment [20], l'électrophorèse traduit le mouvement de particules chargées de tailles micro à nanométriques sous l'influence d'un champ électrique continu. Ce champ électrique exerce une force de Coulomb sur les particules est une force de signe opposé sur la double couche électrique qui entoure les particules. Cette force d'opposition est appliquée au sein de la double couche électrique. Une partie de cette force est alors transférée à la particule via les contraintes visqueuses du fluide. Une particule chargée est donc soumise à un contre-courant électro osmotique. Smoluchowski dérive en 1903, à partir des travaux d'Helmholtz, l'équation de mobilité électro-osmotique et électrophorétique :

$$u = \frac{\varepsilon_0 \varepsilon_r \zeta}{\eta} \quad (1)$$

$$v = uE \quad (2)$$

Ou u est la mobilité électrophorétique d'une particule, v le vecteur vitesse de la particule, E le vecteur du champ électrique, ε_0 la permittivité du vide, ε_r la permittivité relative du milieu (constante diélectrique), ζ le potentiel zêta de la surface de contact fluide/solide (figure 1-6) ou fluide/particule et η la viscosité dynamique du fluide.

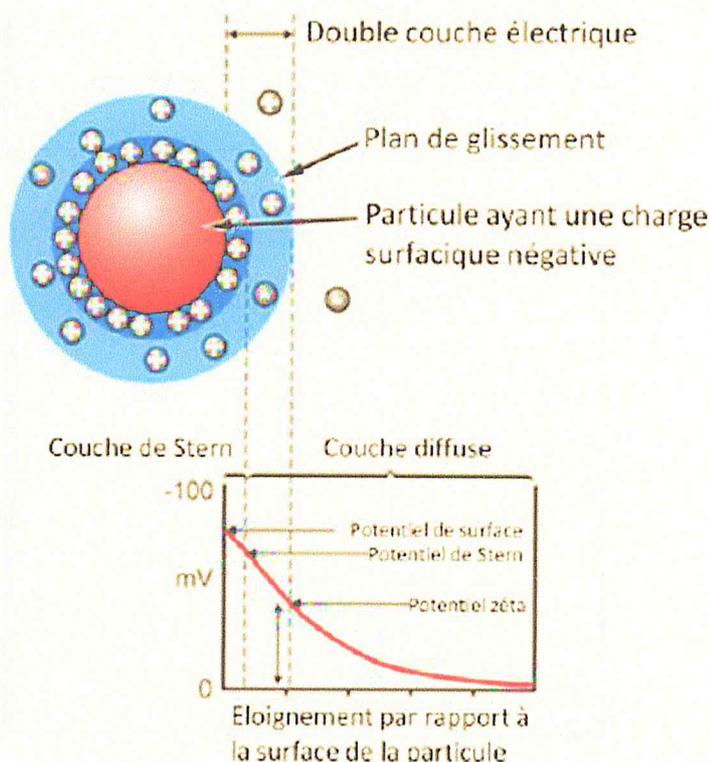


Figure 1.7 : Illustration du potentiel zêta et de la double couche électrique sur une particule[20].

Ce modèle, bien que partiellement erroné, est valide pour la plupart des solutions colloïdales car la longueur de Debye est généralement de l'ordre de quelques nanomètres. En revanche, ce modèle n'explique pas le mouvement ionique et celui de particules sous-nanométriques. Dans le cas de petites particules, Hückel et Debye [21] ont proposé l'expression de mobilité suivante :

$$u = \frac{2}{3} \frac{\varepsilon_0 \varepsilon_r \zeta}{\eta} \quad (3)$$

Dans le cas général la mobilité électrophorétique dépend du rayon de la particule, de la longueur de Debye, de la conductivité du fluide ainsi que de la conductivité surfacique et volumique de la particule. Cette formulation complexe de la mobilité électrophorétique est peu utilisée car les cas limites évoqués précédemment suffisent à décrire les principales expériences d'électrophorèse. On peut aussi remarquer, dans les deux cas limites évoqués précédemment, que la mobilité électrophorétique ne dépend pas de la taille des particules mais seulement de leur charge via leur potentiel zêta.

2.2. B. Application de l'électrophorèse :

l'électrophorèse est utilisé pour la séparation d'ADN et de protéines. En effet, les efforts d'Arne Tiselius [22] concernant l'électrophorèse de protéines furent récompensés par un prix Nobel en 1948. Dans cette application précise, l'électrophorèse se fait dans un gel et la théorie diffère de celle développée pour l'étude des colloïdes. Les dispositifs commerciaux utilisant l'électrophorèse en gel sont utilisés quotidiennement dans les laboratoires biomédicaux.

2.3. Electro-osmose :

2.3. A. Définition et le principe de fonctionnement :

L'électro-osmose est un phénomène, qui décrit la mise en mouvement d'un fluide sous l'influence d'un champ électrique tangentiel à la couche diffuse. En effet, ce champ électrique met en mouvement la double couche électrique qui entraîne le fluide vers les contraintes visqueuses de ce fluide. Lorsque l'écoulement est laminaire, un mouvement global du fluide peut être observé.

L'électro-osmose a lieu sur la surface de micro-canaux ou sur les surfaces de matériaux poreux. Le profil de vitesse d'un flux électro-osmotique diffère de celui créé par un flux laminaire créé par une pompe comme illustré dans la figure ci-dessous :

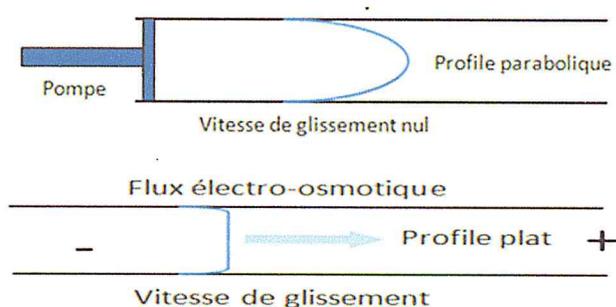


Figure 1.8 : Profil de vitesse lors d'un flux électro-osmotique est laminaire.

Ces deux types de flux obéissent aux équations de Navier Stokes appliquées aux faibles nombres de Reynolds. La principale différence entre ces deux types de flux réside dans la condition limite appliquée à la surface du canal. En effet, en première approximation, dans le cadre d'un écoulement électro-osmotique il faut appliquer une condition de glissement entre le fluide et la surface du canal ou des pores. Cette vitesse de glissement est donnée par l'équation de Helmholtz Smoluchowski [23] :

$$v_{gliss} = -\frac{\varepsilon_0 \varepsilon_r \zeta}{\eta} E_t \quad (4)$$

Où E_t est le champ électrique tangentiel à la surface du canal ou des pores. La vitesse électro-osmotique dépend entièrement de l'électrolyte utilisé. Dans le cadre d'un écoulement créé par un gradient de pression la vitesse de glissement est nulle.

2.3. B. Application :

Les écoulements électro-osmotiques peuvent aussi être utilisés pour concentrer des microparticules en suspension à la surface d'électrodes. En effet, en agissant sur le fluide, les écoulements électro-osmotiques entraînent les particules en suspension vers des endroits où la vitesse électro-osmotique est nulle. Les particules sont alors concentrées à cet endroit quelle que soit leur taille. On peut ainsi concentrer de l'ADN, des billes de latex[24].

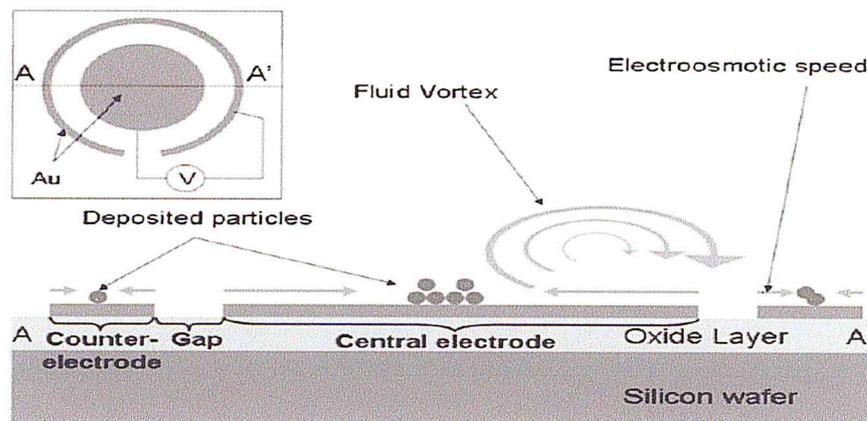


Figure 1.9 : Schéma de concentration par électro-osmose de microparticules (reproduit de [24]).

2.4. Electrothermie :

2.4. A. Définition et le principe de fonctionnement :

Les flux électrothermiques sont dus à un échauffement du fluide par effet Joule lorsqu'un champ électrique inhomogène est appliqué dans la solution. L'échauffement inhomogène du liquide induit par le champ électrique crée des variations locales de conductivité et de permittivité. Ces gradients de permittivité et de conductivité exercent une force volumique qui agit sur le fluide. La valeur moyenne de cette force s'exprime de la façon suivante [25] :

$$\langle F_{Eth} \rangle = \frac{1}{2} \left[\frac{\sigma \varepsilon (\alpha - \beta)}{1 + \left(\frac{\omega \varepsilon}{\sigma}\right)^2} (\nabla T \cdot E), E - \frac{1}{2} \varepsilon \alpha |E|^2 \nabla T \right] \quad (5)$$

Où σ est la conductivité du fluide, ω la pulsation du champ électrique, T la température au sein du fluide, la permittivité du fluide ϵ . Cette force est reliée à l'équation de Navier Stokes par la relation suivante :

$$\langle F_{Eth} \rangle = -\nabla p + \mu \rho \nabla u + \mu \nabla^2 \eta - \frac{\partial v}{\partial t} \rho \quad (6)$$

Avec ρ la densité volumique du fluide, v la vitesse du fluide et p la pression. Bien évidemment plus la conductivité du milieu est élevée plus ces flux prennent de l'importance.

2.4. B. Applications :

Les écoulements électrothermiques permettent aussi de manipuler les particules du fluide. En effet, les vortex fluidiques mettent en mouvement les particules vers la force de traînée. Ces particules sont ensuite concentrées sur des zones spécifiques si la configuration des électrodes est adéquate. Cet actionnement permet d'augmenter artificiellement leur concentration locale [25].

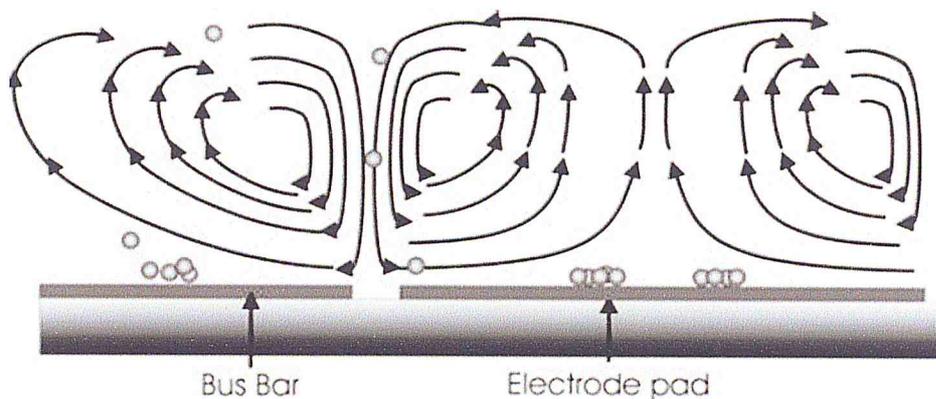


Figure 1.10 : Principe de fonctionnement d'un concentrateur de billes de latex de 110nm de diamètre par écoulements électrothermiques (reproduit de [25]).

2.5. Diélectrophorèse :

2.5. A. Définition et principe de travail :

La diélectrophorèse (DEP) décrit la force exercée par un champ électrique non uniforme sur une particule diélectrique. Le champ électrique polarise la particule et celle-ci se comporte alors comme un dipôle. Cette force de DEP dépend de plusieurs paramètres à savoir : la géométrie de la particule, les propriétés diélectriques du fluide, les propriétés diélectriques de la particule, la fréquence et l'amplitude du champ électrique. On peut

illustrer ces dépendances en évoquant la force exercée sur une sphère homogène qui est donnée par l'équation suivante [26] :

$$F_{DEP} = 2\pi\epsilon_m a^3 \Re[K(\omega)] \nabla E^2 \quad (7)$$

ϵ_m est la permittivité du milieu et $K(\omega)$ est appelé facteur de Clausius Mossotti donné par :

$$K(\omega) = \frac{\bar{\epsilon}_p - \bar{\epsilon}_m}{\bar{\epsilon}_p + 2\bar{\epsilon}_m} \quad (8)$$

Avec ϵ_p et ϵ_m les permittivités complexes de la particule et du fluide données de façon globale par :

$$\bar{\epsilon} = \epsilon - j \frac{\sigma}{\omega} \quad (9)$$

Il faut aussi noter que, pour une sphère, le facteur de Clausius Mossotti est borné à l'intervalle [-0.5 : 1]. La force de DEP est donc positive, i.e. elle attire les particules dans les zones de fort gradient de champ électrique, ou négative, i.e. elle repousse les particules vers les zones de faible gradient de champ électrique. Une étude plus approfondie des forces de DEP aura lieu dans la suite du manuscrit.

Les systèmes de DEP offrent un moyen contrôlable, sélectif et précis pour la manipulation de micro ou nanoparticules. Les particules sont soit déposées via une goutte sur le système de DEP, soit apportées par un écoulement continu lorsque les électrodes sont intégrées au sein du canal micro-fluidique. Dans les deux cas, les forces de DEP doivent être suffisamment grandes pour supplanter les forces de gravité, les forces dues à l'entraînement électrothermique ou électro-osmotique, et les forces d'adhésion entre la surface et les particules.

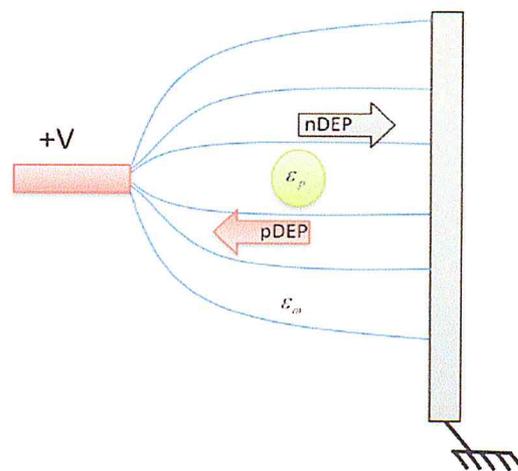


Figure 1.11 : DEP positif ou négatif induit par un champ électrique non uniforme[26].

4.5. B.Applications [27]:

- Le transport, la concentration, la séparation, et la caractérisation de bio-particules comme des cellules, bactéries, virus, ADN et protéines ;
- La lyse de cellules ou l'électroporation qui peuvent survenir lorsque les particules sont focalisées dans des zones de DEP positive ;
- L'étude la réponse de cellules à certains stimuli, par exemple les molécules à caractère thérapeutique ;
- La déposition et l'agencement de matériaux nanostructure en des endroits prédéfinis afin de créer des dispositifs électriques, optoélectroniques, ou d'autres types de capteurs.

5. Conclusion :

Nous avons abordé les principaux effets électrocinétiques pouvant survenir lorsqu'un champ électrique est appliqué dans un électrolyte contenant des particules. Ainsi que L'impact de la miniaturisation sur la mécanique des fluides et les dispositifs fluidiques et électriques, rendue possible par les avancées technologiques, alors Les phénomènes électrocinétiques décrits précédemment sont amplifiés par la réduction d'échelle, ce qui peut être bénéfique.

CHAPITRE II
PROCEDE TECHNOLOGIQUE DE LA
MICROFABRICATION ET
THEORIE DE LA DIELECTROPHORESE

1. PROCÉDES TECHNOLOGIQUE DE MICROFABRICATION POUR LES DISPOSITIF MICROFLUIDIQUE

1.1. Introduction :

Les dernières décennies ont été témoins d'un entraînement intensif dans le développement des technologies micro-fluidiques et des dispositifs qui ont des applications énormes dans divers secteurs de la défense et de soins de santé. Des protocoles analytiques entiers, y compris prétraitement de l'échantillon, la manipulation échantillon / réactif, la séparation, la réaction et la détection, peut être effectuée beaucoup plus rapidement sur ces appareils miniaturisés. Une large gamme de matériaux existants de silicium, de verre, des polymères, avec des éléments micrométriques intégrées, afin de fournir des fonctionnalités uniques et souvent combinées pour la micro-fluidique.

La technologie micro-fluidique est l'une des branches de MEMS qui gère des fluides dans des environnements sous-millimétriques, à savoir typiquement microlitres, nanolitres, ou même picolitres. Les fluides sont manipulés, mélangés ou séparés sur une plate-forme compacte pour diverses applications analytiques biomédicales, biochimiques et chimiques. L'un des objectifs de la mise au point de dispositifs microfluidiques est de fournir une solution complète à un faible coût et une réponse rapide.

La micro-fabrication à base de certaine catégorie des matériaux et les techniques de micro fabrication ainsi que des exemples d'applications seront discutées dans la suite.

1.2. Micro-fabrication à base de silicium :

La micro-fabrication à base de silicium est le procédé pour la fabrication de dispositifs sur des plaquettes de silicium dans la gamme micrométrique à millimétrique. Normalement, les structures dans des dispositifs microfluidiques ont des rapports d'aspect relativement élevés par rapport à ceux des dispositifs microélectroniques qui sont fabriqués en haut de l'intérieur de quelques micromètres du matériau de substrat. Les dispositifs microfluidiques peuvent nécessiter toute l'épaisseur du substrat, utiliser les deux côtés du substrat, ou d'exiger le collage des substrats multiples en même temps. En outre les techniques de fabrication microélectroniques classiques, telles que la photolithographie, dépôt de couches minces, et la gravure et certains nouveaux procédés ont été introduits pour répondre aux exigences de fabrication de dispositifs micro-fluidiques.

Comme il existe une pléthore de techniques de micro-fabrication de silicium, seuls les processus importants dans la fabrication de dispositifs micro-fluidiques sont discutés dans la suite.

1.2.1.1. Photolithographie.

La photolithographie est l'étape la plus importante dans le processus de micro-fabrication, c'est le transfert d'un motif sur un matériau. Il utilise essentiellement les rayons ultraviolets (UV) pour transférer un motif géométrique à partir d'un photo-masque à une résine photosensible chimique sensible à la lumière, par exemple SU8, sur le substrat. Pour des motifs de résolution plus élevée, des technologies coûteuses telles que des rayons X, des faisceaux d'électrons ou des faisceaux d'ions sont utilisées dans le procédé photolithographique. En règle générale, une série d'étapes sont inclus dans le processus de photolithographie, telles que la création de photomasques, le nettoyage de la plaquette, l'application de résine photosensible, l'exposition aux UV, et le développement (pour les étapes exactes et spécifications / tolérances, se reporter à la fiche technique du fabricant de résine photosensible). Un bref aperçu des étapes est décrite dans la figure 2 .1

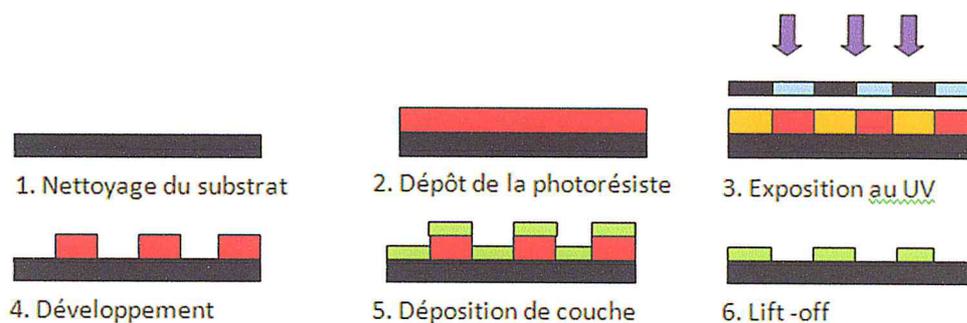


Figure 2.1 La fabrication d'un motif métallique sur la plaquette de silicium.

Un photo-masque est une plaque de verre ou de quartz avec un motif géométrique de chrome, qui peut être conçu par un logiciel informatique (par exemple, Tanner EDA L-Edit). La création du photo-masque commence à partir d'un verre ou de quartz plaque carrée recouverte d'une couche pleine de chrome. Un faisceau d'un rayon laser ou d'électrons est utilisé pour déplacer au-dessus de la résine photosensible sur la surface de chrome pour l'exposition du motif défini par le logiciel de l'ordinateur. Lorsque la résine photosensible est exposée, le chrome peut être découpé. Un chemin transparent est laissé pour la lumière d'éclairage de pénétrer à travers. La plaque de verre ou de quartz transparent à la lumière UV et des blocs de chrome de la lumière. Par conséquent, un

photo-masque peut définir le motif géométrique sur toute la plaquette en une seule étape d'exposition aux UV.

L'application est suivie par la photo-réserve pour créer une résine photosensible à film mince sur la surface de la plaquette. La Photo-resist est une solution d'un polymère sensible à la lumière. Soit ces résistes peuvent être positifs ou négatifs et sont donc sélectionnés, selon le souhait d'obtenir des régions opaques du photo-masque pour la protection de la résine photosensible lors de l'exposition aux UV, ou vice versa. L'application de la couche de résine photosensible sur la plaquette de silicium est normalement réalisée par un procédé de revêtement par centrifugation. La résine photosensible est soigneusement distribuée sur la surface de la plaquette, ce qui évite les formations de bulles, et filé à des vitesses élevées, à savoir 3000 tours par minute. La vitesse de rotation détermine l'épaisseur du film de résine photosensible. La plaquette est ensuite "*soft cuit*" à 75-100 ° C pendant environ 1 min pour éliminer les solvants et d'améliorer l'adhérence. Ce procédé permet de créer un film de résine photosensible uniforme et lisse sur la surface de la plaquette. Les valeurs exactes des paramètres, y compris la vitesse de rotation, la température de cuisson, et la durée de cuisson peuvent être déterminées à partir de la fiche technique du fabricant.

Après l'application résine photosensible, la résine photosensible est exposée à la lumière UV pour la définition du motif géométrique par rapport au photo-masque. Le photo-masque et la plaquette de résine photosensible revêtue sont respectivement placés dans l'appareil d'exposition aux UV. La machine comporte des manipulateurs micrométriques et d'un microscope qui permettent un alignement précis des marqueurs de référence situés sur le photo-masque et la plaquette. Le processus d'alignement est essentiel pour la fabrication de structures multicouches. Le photo-masque est placé en contact direct ou de proximité contact (10 à 20 μm) au-dessus de la surface de résine photosensible revêtue.

La résine photosensible est ensuite exposée à la lumière UV dans la durée de temps programmée, qui est déterminée par l'adsorption d'énergie de la résine photosensible.

La résine photosensible est ensuite développée pour éliminer les régions non désirées. Pour un photo-résist positif, les régions qui sont exposées par la lumière UV deviennent solubles dans le révélateur. L'inverse pour la photo-résist négatif. Le contrôle du temps de développement est essentiel pour la fabrication de modèles à haute résolution.

Le décapage de photo-résiste peut être réalisé par la gravure (gravure par plasma d'oxygène et par le mélange de H_2SO_4 et H_2O_2 , à environ $120^\circ C$) [28].

1.2.1.2. Dépôt des couches minces :

Le procédé de dépôt de couches minces est un procédé "additif" qui ajoute un film mince sur toute la surface, tel que le dioxyde de silicium, du polysilicium, du nitrure de silicium et de métal. Fondamentalement, le dépôt physique en phase vapeur (PVD) est une approche courante pour la fabrication de dispositifs microfluidiques, où un film mince est déposé sur une surface du substrat par la vapeur condensable du matériau souhaité, par l'intermédiaire d'un vide ou dans un environnement gazeux à basse pression.

De façon générale, l'évaporation est utilisée pour déposer des métaux et des composés ayant une faible température de fusion (par exemple, Au, Al, Ti, Cr et SiO). Le chauffage par résistive et par faisceau d'électrons (évaporation cathodique) sont les principaux types de techniques d'évaporation. En chauffant résistif, le métal souhaité est placé dans une tungstène "bateau" réfractaire travaillant comme un filament chauffé électriquement. Lorsque le courant est appliqué au filament, le métal est évaporé et déposé sur le substrat. Le chauffage par faisceaux d'électrons, un faisceau d'électrons est balayé sur le métal pour produire de la vapeur pour le dépôt. Elle possède des taux de dépôt élevés et le chauffage du substrat inférieur à l'évaporation résistive, générant ainsi moins de contraintes de traction dans le film déposé sur le substrat non chauffé.

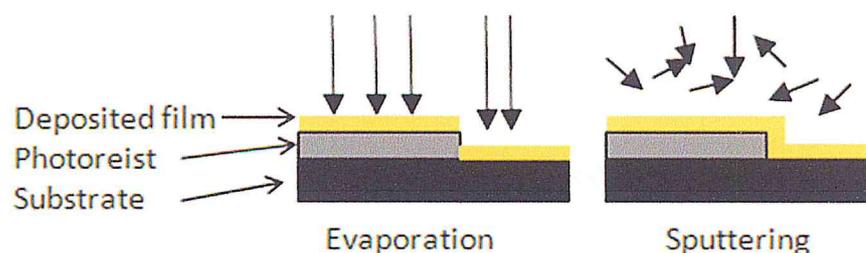


Figure 2.2 : Illustration de la comparaison entre l'évaporation et la pulvérisation cathodique.

Le dépôt par la pulvérisation cathodique est basé sur le bombardement d'une cible de pulvérisation par les ions inertes accélérés (par exemple, Ar + grappes éjectées de la matière cible) deviennent vapeur condensable pour le dépôt. Il existe plusieurs méthodes pour obtenir le plasma nécessaire, comme le courant continu (CC), la radio fréquence (RF), magnétron, et des techniques de pulvérisation réactive [28].

1.2.1.3. Gravure

Une fois que le substrat a été protégé par une résine photosensible ou d'un masque, soit un procédé de dépôt de film mince ou un procédé de gravure peut être réalisée pour rajouter ou retirer un peu de la matière. Le processus de gravure est un processus «soustractive» et il est généralement divisé en gravure humide avec des solutions chimiques et gravure sèche avec des méthodes de plasma [28].

Afin de fabriquer des structures soustractives (par exemple, des trous, des tranches).sur la plaquette de silicium, la gravure de silicium humide est réalisée avec un choix approprié de type de substrat, couche de masquage de film mince, et de gravure. En fonction de la sélection de décapants, la plaquette de silicium peut être gravé dans toutes les directions à peu près au même taux (isotrope gravure), ou des vitesses de gravure inégales pour les différents plans cristallins (une gravure anisotrope). L'agent de gravure isotrope la plus courante est HNA, qui est un mélange d'acide fluorhydrique (HF), d'acide nitrique (HNO₃) et d'acide acétique (CH₃COOH). Le masque de SiO₂, et les canaux micro-fluidiques peuvent être gravés dans la plaquette de silicium. Cependant, la vitesse de gravure est ralenti lorsque les chaînes sont longues et étroites en raison des limites de diffusion de la réaction. Une bonne agitation de l'agent de gravure peut améliorer la vitesse de gravure et la surface du canal gravé (une forme hémisphérique quasi parfaite). Pour une gravure anisotrope, les hydroxydes de métaux alcalins (KOH, NaOH, CHMT, RbOH, etc...) peuvent être utilisés comme agents d'attaque du cristal dépendant de l'orientation du silicium. Ils gravent beaucoup plus lent sur le plan de silicium que d'autres plans (111). Il est également important de noter que la gravure au niveau des coins concaves sur silicium (100) arrête à des intersections (111), mais les coins convexes sont en contre-dépouille. Illustrations de gravure isotrope et anisotrope sont présentées dans la figure 2.3

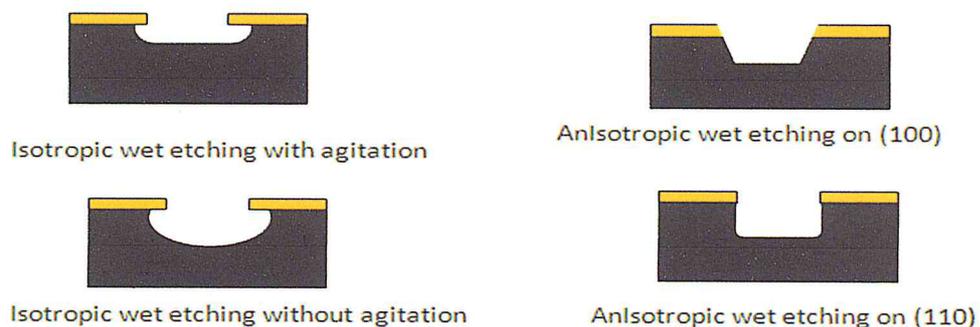


Figure 2.3 : Illustrations de gravure isotrope et anisotrope .

La gravure ionique réactive(DRIE) peut être accomplie par des réactions chimiques en vertu de Basse pression (quelque millilitre) avec une RF généré par plasma. La couche protectrice de polymère sur les surfaces verticales, ce procédé alternatif peut améliorer le rapport d'aspect de la gravure du silicium [28].

1.2.1.4LIGA(Lithographie, Galvanoformung, Abformung) :

LIGA est un acronyme allemand qui se traduit en anglais par la lithographie, la galvanoplastie et de moulage. Ce sont les principales étapes de traitement de LIGA pour la fabrication de rapport haute aspect microstructures. Dans le processus, il y a deux principales technologies de lithographie, à savoir les rayons X et UV, pour créer des structures. Le PMMA est une radiographie de résine photosensible sensible, qui crée des structures à haute résolution et SU-8 est exposée par une source de lumière UV peu coûteux. Les deux photo-résistes sont épais résiste et peut créer un grand rapport d'aspect microstructures pour le processus de galvanoplastie. Les métaux, par exemple le nickel, le cuivre ou l'or, sont étalées vers le haut à partir du substrat conducteur de graines dans le volume laissé par la résine photosensible développée. En règle générale, la galvanoplastie en courant continu est utilisée et un courant régulé est réglé pour obtenir la densité de courant désirée. Recettes de référence de solutions de dépôt de platine [28] sont énumérées dans le tableau 2.1. Une alternative consiste à utiliser des courants pulsés à un cycle de service spécifié. L'avantage de galvanisation pulsé est que la diffusion des espèces réactives de la solution en vrac entre les deux impulsions de courant permet de recharger la région la plus proche de la cathode, où les réactifs sont appauvris par chaque impulsion de dépôt de platine

Tablau 1.1 : Recettes de référence des solutions de dépôt de platine [28]

Nickel (at 60 °C with a current density of 100 mA cm⁻²)	
Nickel sulfate (NiSO ₄ ·6H ₂ O)	330 g l ⁻¹
Nickel chloride (NiCl ₂ ·6H ₂ O)	45 g l ⁻¹
Boric acid (H ₃ BO ₃)	38 g l ⁻¹
Copper (with a current density of 10 mA cm⁻²)	
Copper sulfate (CuSO ₄ ·5H ₂ O)	120 g l ⁻¹
Sulfuric acid (H ₂ SO ₄)	100 g l ⁻¹
Gold (with a current density of 100 mA cm⁻²)	
Potassium gold cyanide (dicyanoaurate) (KAu(CN) ₂)	20 g l ⁻¹
Potassium citrate (K ₃ C ₆ H ₅ O ₇ ·H ₂ O)	150 g l ⁻¹
Potassium phosphate (dibasic) (HK ₂ O ₄ P)	40 g l ⁻¹

1.2.2 Exemples d'application :

Sur la base des techniques de microfabrication du silicium ci-dessus, un certain nombre de dispositifs microfluidiques à base de silicium ont été fabriqués et ont été utilisés pour nombreuses applications. Par exemple, une micro-pompe à membrane actionnée par voie piézoélectrique clapets anti-retour, trois substrats en silicium dont la structure soustractive sont fabriquées par attaque chimique et par voie humide, respectivement. Par conséquent, ils sont collés ensemble et un disque piézo-électrique est fixé sur la membrane de la pompe.

Sur la base de ces développements matures, un dispositif microfluidique pour l'amplification d'ADN a été développé sur la base de pompage péristaltique entraînée par trois pompes diaphragmatique .des gouttelettes de réactifs peuvent être pompés et vient entre trois chambres de réaction, se stabilisant à 90 ° C, 72 ° C, et 55 ° C. Un débit maximal de 3,14 s/l à une fréquence de fonctionnement de 10 Hz est obtenu. La réaction en chaîne par polymérase (PCR) a été obtenue après 20-30 cycles thermiques. Cette pompe à diaphragme est un exemple typique d'un dispositif microfluidique avec plusieurs substrats en silicium collées ensemble.

1.3.1. Micro-moulage.

Le Micro-moulage est une technique qui reproduit des microstructures sur des substrats de polymère et comprend généralement la réplique PDMS, le moulage par injection et les procédés de pressage à chaud. Au cours des dernières années, sont les méthode les plus utilisées pour fabriquer des dispositifs microfluidiques dans les laboratoires de recherche . le PDMS est un élastomère qui est optiquement clair, inerte, non toxique et ininflammable [28].

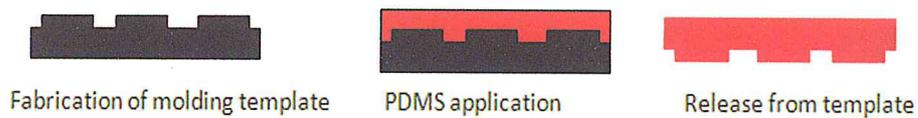


Figure 2.4 : Fabrication des microstructures à base de PDMS

1.3.1.1. Moulage par injection

Ce processus est simple et peu coûteux. Cependant, le protocole complet dure plusieurs heures et il est peu pratique pour la production de masse. Sinon, pour la fabrication de microstructures dans les thermoplastiques, le moulage par injection ou un procédé de gaufrage à chaud peuvent être utilisés dans l'industrie en raison des capacités de production de masse [28].

Dans le moulage par injection, des pastilles thermoplastiques sont déversées dans une trémie, fondu et injecté dans le moule en acier ou en aluminium avec les microstructures souhaitées. la matière plastique fondue pénètre dans le moule sous haute pression et se déplace vers la cavité du moule. Après refroidissement, le substrat en matière plastique avec les microstructures sont formées et libéré du moule [28].

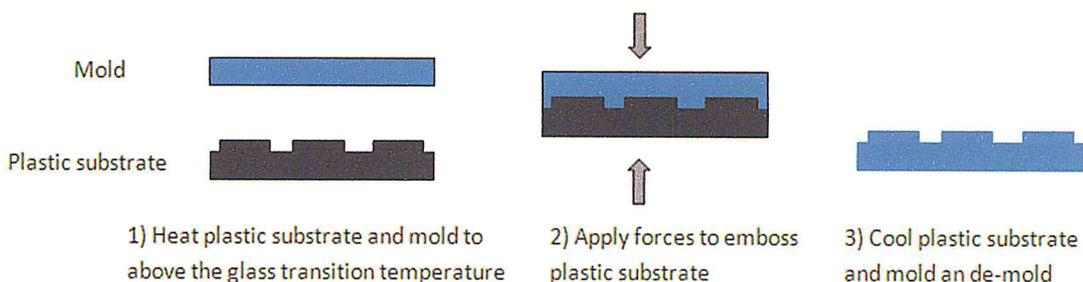


Figure 2.5 : Illustration de la machine de moulage par injection.

1.3.1.2. Impression des microcontacts.

L'impression par microcontact est le transfert de matières (par exemple des molécules organiques et des molécules biologiquement actives) sur une surface selon un schéma bien défini. Un timbre de PDMS avec le motif désiré est convexe première humidifiée avec le matériau devant être transférée en suspension dans une solution, ce qui met le matériau sur la partie surélevée du timbre en PDMS. Ensuite, le poinçon est enfoncé physiquement sur la surface du substrat et la matière est zone sélectivement transférée sur le substrat sur la base du motif du timbre. Une fois que le tampon est retiré, le matériau est calqué sur le substrat selon un motif bien défini. Ce processus est largement appliqué à la microélectronique, la chimie de surface, et la biologie cellulaire [28].

1.3.1.3. Collage du substrat (*Substrat Bonding*).

Alternativement, la soudure localisée peut être adoptée pour le collage de substrats thermoplastiques. Les pièces d'accouplement à côté des micros canaux sont fondues soit par ultrasons, micro-ondes, ou un laser infrarouge. Un avantage de ces méthodes est que l'énergie est appliquée pour des régions spécifiques ciblées localement ou collage uniforme de toutes les interfaces d'accouplement, par conséquent, les géométries de canaux sont maintenues et liaison locale à haute résolution peut être atteinte. Cependant, ces techniques ne sont pas largement adoptées pour la fabrication de dispositifs microfluidiques parce que l'exigence de conception spéciale des pièces d'accouplement complique l'utilisation de ces techniques pour le prototypage efficace de la puce [28].

1.3.2 .Exemples d'application

2.3.2.1 .Dispositifs microfluidiques à base de PDMS :

Par empilements de liaison de matériaux élastomères (par exemple PDMS), les actionneurs microfluidiques y compris vannes d'arrêt, vannes de commutation et les pompes peuvent être fabriqués sur-chip. Les architectures canaux croisés sont utilisées pour construire l'élément de base des actionneurs. La membrane de polymère entre les canaux est conçue pour être relativement mince (de 30 μm) [28].

Lorsque la pression est appliquée sur le canal supérieur, la membrane fléchit vers le bas et ferme le canal inférieur. Sur la base de cette architecture, un trieur intégrée de cellules micro-fabriquée était développé [28]. Vannes de commutation, des amortisseurs et des pompes péristaltiques ont été intégrées pour le tri, l'échantillon de distribution, le rinçage, la récupération et l'adsorption de toute perturbation fluide.

Le trieur de cellule est représenté sur la figure 2.6. Deux couches d'élastomère différentes, à savoir la couche de contrôle et la couche fluidiques, ont été liées ensemble pour construire le trieur de cellules. La couche de commande contient des lignes où l'azote sous pression et le vide ont été introduits pour actionner la fermeture et l'ouverture des vannes, respectivement. La couche de fluide contenait des lignes où l'échantillon a été injecté, et les cellules ont été recueillies. Vannes 1-3 travail comme une pompe et des vannes 4 et 5 péristaltique travail en tant que vannes de commutation. Trous étiquetés comme I, C et W sont les entrées, la collecte, et des puits de déchets, respectivement.

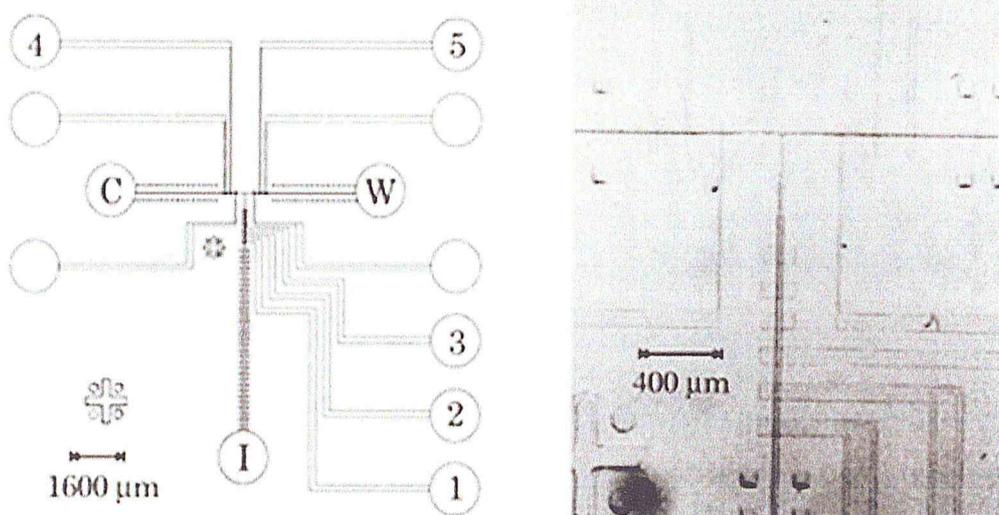


Figure 2.6 : Illustration de trieur de cellule [47].

Étant donné que le taux de pompage et le taux de vanne de commutation peuvent être modifiés à tout moment, le tri cellulaire utilisant ce dispositif a été démontrée dans une variété de façons. En outre, un canal d'air en forme de S à travers le canal de fluide peut accomplir la même pompe péristaltique, comme le montre la figure 2.7. L'effet péristaltique entraîné par la déviation dans le temps par étapes des membranes PDMS le long du canal fluide peut être utilisé pour délivrer du liquide [28].

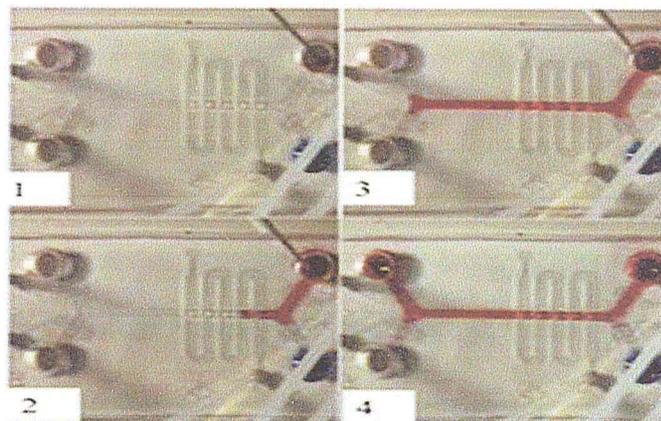


Figure 2.7 : La micro-pompe pneumatique [29].

La micro-pompe pneumatique en forme de S a été utilisée pour conduire des échantillons pour l'étude de la séparation des cellules et la collecte noyau à l'aide de la forces diélectrophorétique (DEP), le débit de pompage peut atteindre $39,8 \mu\text{l}/\text{min}^{-1}$ à une fréquence d'excitation de 28 Hz sous une pression de 25 psi [29]. Les cellules viables et non viables peuvent être séparés par des forces de DEP et collectés respectivement dans leur réservoir spécifique. En outre, après la lyse cellulaire, le noyau peut également être recueilli à l'aide d'un système similaire.

1.4. Conclusion :

Les techniques de micro-fabrication de dispositifs micro et nano-fluidiques sont développés, et les applications de détection ont été mises en évidence en laboratoire. L'un des principaux objectifs de micro fabrication des dispositifs micro-fluidiques à base De silicium, verre / polymère et de papier, est de fournir un dispositif portable d'échantillons avec une réponse diagnostic, principalement qualifié. Cependant, les dispositifs micro-fluidiques n'ont pas encore eu un impact significatif sur le marché commercial, parce que ces dispositifs de diagnostic portables nouvellement développés ont besoin de temps pour bien validé, l'équipement existant et le paillasse qui ont été continuellement amélioré au fil des décennies.

2. THEORIE DE LA DIELECTROPHORESE :

2.1. Introduction :

Nous avons déjà évoqué précédemment que la diélectrophorèse permet de manipuler des particules diélectriques sous l'influence d'un champ électrique non uniforme. Les techniques de micro fabrication et d'intégration de micro électrodes au sein d'un canal micro-fluidique, ou à la surface d'un substrat, ont grandement facilité l'observation et l'utilisation des forces de DEP. Comme évoqué précédemment, la miniaturisation a permis la création de forts gradients de champ électriques en utilisant des sources de tension conventionnelles.

2.2 L'effet de la force diélectrophorétique sur les particules :

2.2.1. Pour des Particules sphériques

La valeur moyenne de la force exercée sur une particule diélectrique homogène a déjà été Expliqué précédemment. Néanmoins l'équation (7) n'est valide que lorsque la phase du signal est uniforme dans l'espace. En effet, lorsque la phase est non uniforme dans l'espace, la partie imaginaire du facteur de "Clausius-Mossotti" doit être prise en compte et la valeur moyenne de la force de DEP s'exprime alors :

$$F_{DEP} = 2\pi\epsilon_m r^3 \Re[K(\omega)] \nabla E^2 + 4\pi\epsilon_m r^3 \Im[K(\omega)] \sum_{x,y,z} E^2 \nabla \varphi \quad (10)$$

Avec φ la phase du champ électrique. Cette force, due à la partie imaginaire du facteur de Clausius-Mossotti, pousse les particules dans la direction de propagation de l'onde électromagnétique, on parle alors de «*Travelling Wave DEP (TW DEP)*» en anglais. Les ondes se propagent vers les régions de plus petite phase, par exemple de 90° à 0° . Lorsque les particules se déplacent dans le même sens que l'onde et si le phénomène inverse se produit. Ceci est illustré par la figure 2.8.

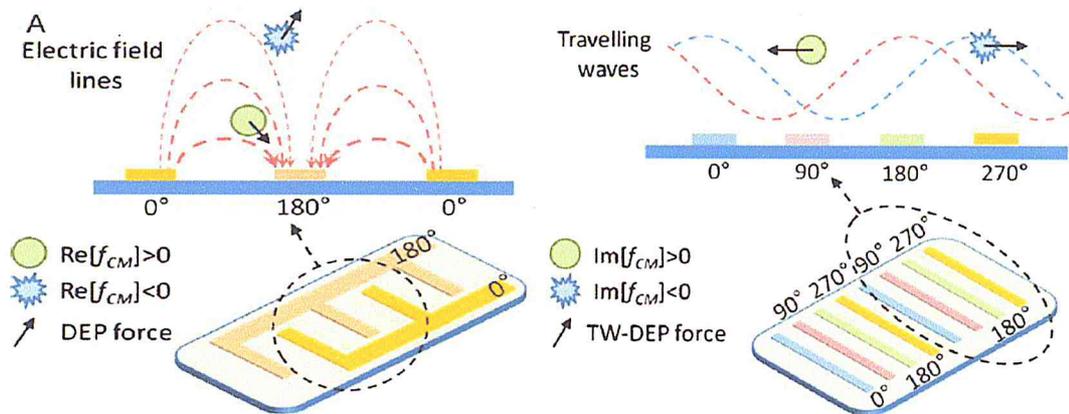


Figure 2.8 : Electrodes microstructures qui génèrent un champ électrique non uniforme a) non uniformité spatiale de l'intensité du champ qui induit une force de DEP classique b) non uniformité spatiale de la phase qui induit une force de TW DEP reproduit de [30]

Les objets biologiques sont souvent plus complexes que de simples sphères homogènes. Ils sont alors modélisés par des sphères multicouches qui peuvent être ramenées à des sphères uniformes de permittivités équivalentes (figure 2.9).

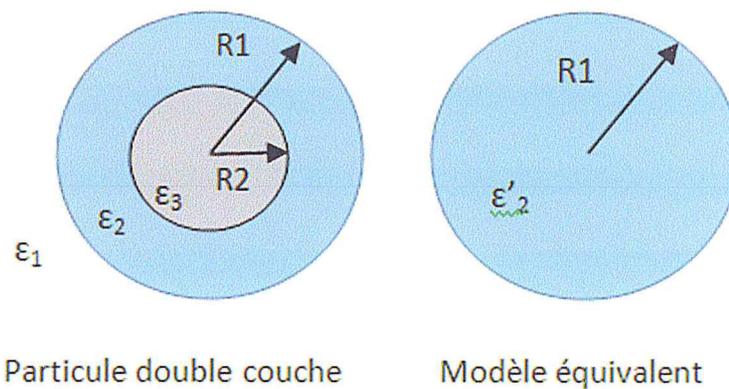


Figure 2.9 : Modélisation d'une particule multicouche et passage au modèle équivalent.

Les relations entre les permittivités complexes, et sont données par :

$$\epsilon'_2 = \epsilon_2 \left\{ \frac{b^3 + 2 \left(\frac{\epsilon_3 - \epsilon_2}{\epsilon_3 + 2\epsilon_2} \right)}{b^3 - \left(\frac{\epsilon_3 - \epsilon_2}{\epsilon_3 + 2\epsilon_2} \right)} \right\} \quad (11)$$

Où R_1/R_2 Le facteur de Clausius Mossotti équivalent s'écrit alors de façon conventionnelle comme décrit dans l'équation (8). D'autres types de systèmes multicouches plus complexes sont décrits dans le livre de T.B Jones [31].

2.2.2. Pour des Particules elliptiques :

Un grand nombre de particules, biologiques ou nanomatériaux sont modélisables par des ellipsoïdes. La force exercée par un champ électrique non uniforme sur un ellipsoïde diélectrique s'exprime alors par [32] :

$$F_{DEP} = \frac{4\pi\varepsilon_m lbc(\varepsilon_p - \varepsilon_m)}{3} \left[\frac{E_x}{1 + \left(\frac{\varepsilon_p - \varepsilon_m}{\varepsilon_m}\right)L_x} \frac{\partial}{\partial x} + \dots \right] E \quad (12)$$

Où l ,b,c sont les axes de l'ellipsoïde ,L est appelé le facteur de dépolariation et pour une Sphère $L = \frac{1}{3}$ On remarque, à travers cette expression, que la force de DEP est toujours proportionnelle au volume de la particule. Une analyse du moment exercé sur l'ellipsoïde par la présence du champ électrique révèle que la particule est stable lorsqu'elle est orientée avec son plus grand axe parallèle au champ électrique. Ainsi les particules ellipsoïdes s'alignent suivant les lignes de champ, ce qui est intéressant pour certaines applications. Les particules elliptiques multicouches peuvent aussi être modélisées [32] mais les équations ne seront pas présentées dans ce manuscrit.

2.2.3. Pour des Particules allongées (en tête d'épingle) :

Les nano-fils de silicium ou nanotubes peuvent être modélisés par des ellipsoïdes en considérant que $l \gg b = c$, représentant la longueur du fil. Ce cas limite permet de simplifier Les équations introduites précédemment. En considérant une particule ayant son grand axe aligné suivant les lignes de champ électrique, on peut alors séparer le champ électrique en une composante parallèle à l'axe principal de la particule et une composante orthogonale à l'axe principal. Les coefficients de dépolariation suivant les axes parallèle et orthogonal au champ peuvent être simplifiés par $L_{\parallel} \ll 1$ et $L_{\perp} \approx \frac{1}{2}$ et ; l'équation 16 devient alors :

$$F_{DEP} = \frac{2\pi\varepsilon_m l b^2}{3} \Re[k(\omega)] \nabla E^2 \quad (13)$$

$$K_{grand\ axe} = \frac{\bar{\varepsilon}_p - \bar{\varepsilon}_m}{\bar{\varepsilon}_m} \quad (14)$$

$$K_{petit\ axe} = 2 \frac{\bar{\varepsilon}_p - \bar{\varepsilon}_m}{\bar{\varepsilon}_p + \bar{\varepsilon}_m} \quad (15)$$

A partir de ces équations, il est possible de prédire la trajectoire d'un nanofil soumis à une force de diélectrophorèse positive. En effet, si alors le nanofil se déplacera le long des lignes de champs vers les zones de fort gradient. Si alors les nanofils pourront migrer vers les zones de fort gradient perpendiculairement aux lignes de champ, le fil restant toujours aligné avec les lignes de champ. Ceci est intéressant lorsqu'il est nécessaire de placer des nano objets en des endroits précis par DEP positive.

2.3. L'interaction entre le dipôle et la particule :

2.3.1. La polarisabilité et l'effet du dipôle :

Le dipôle de la particule a principalement deux origines. Le premier est le dipôle permanent qui est dû à l'orientation des atomes de carbone, et il existe en soi. Le deuxième dipôle induit, qui est due à la réorientation des charges sur la surface de la particule avec la présence du champ électrique externe. Pour discuter du dipôle induit en détail, le concept de besoins de polarisabilité à introduire. Polarisation peut être décrit comme la mesure de la capacité d'un matériau pour produire la charge à la interface (polarisation interfaciale (plus généralement, polarisabilité est la mesure de la capacité du matériau à répondre à un champ électrique, qui comporte trois basique des mécanismes, à savoir [33] :

- La polarisation électronique ;
- La polarisation atomique ;
- La polarisation d'orientation.

➤ La polarisation interfaciale :

C'est un mécanisme supplémentaire qui est due à l'accumulation de charges à l'interface de deux différents diélectriques. Notre discussion de polarisabilité est limitée autour de la polarisabilité interfaciale car elle est l'origine du dipôle induit sur les particules pour les fréquences de fonctionnement de 10 kHz à 100 MHz, [33]. Lorsqu'une particule en suspension dans un électrolyte et placé dans un champ électrique, les charges à l'intérieur la particule et à l'intérieur du milieu seront redistribués à l'interface particule moyenne en fonction de la polarisabilité de la particule et du milieu.

2.3.2. L'interaction point-dipôle :

L'essence de ce procédé est que la particule est remplacée par un dipôle point charge équivalente qui pourrait générer la même distribution potentiel électrique autour de la particule. La force exercée sur un dipôle dans un champ électrique peut être écrite par l'équation (7), les lettres grasses se réfèrent à une grandeur vectorielle. Pour les cas extrêmes où la particule est située dans un gradient de champ fort ou à proximité d'un champ nul, l'ordre supérieur induit des moments multipolaires doivent être prises en compte, et l'équation de la force doit être modifiée en conséquence. Équations de la Force où le induites supérieur moments d'ordre multipolaires sont pris en compte ont été dérivés et peut être trouvé ailleurs [33].

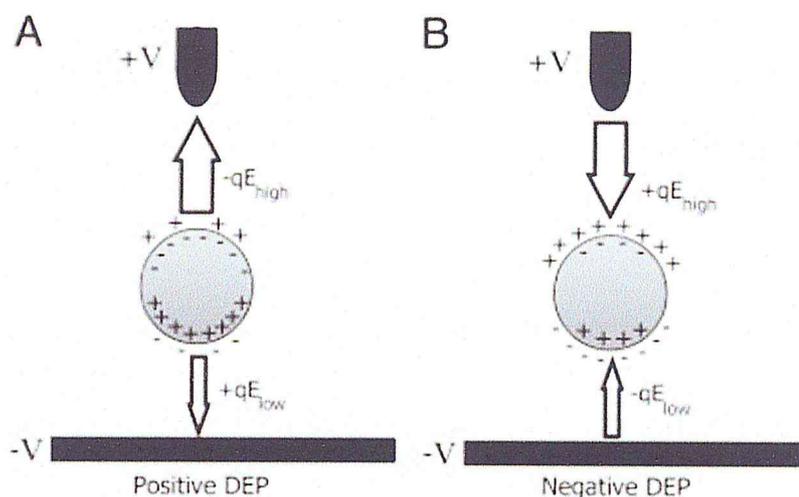


Figure 2.10 : Force DEP sur un dipôle induit par la présence d'un champ électrique non Uniform. (A) DEP- Positive ; (B) DEP- Négative [33]

2.3.3. Formulation MST :

Dans cette méthode, la contrainte induite à la surface des particules à cause de la distribution du potentiel électrique doit être déterminée, et le tenseur des contraintes, qui est appelé MST, Pour un champ électrique appliqué, avec une fréquence moins de 100 MHz, les effets dus au champ magnétique composants (à savoir la deuxième tranche dans l'équation stress tenseur) peut être ignorée, ce qui est connu sous le nom de champ proche approximation [33].

La force DEP sur une particule sphérique peut être obtenu par en utilisant une de ces méthodes. Les deux méthodes donnent identiques expressions pour ce cas particulier. Le calcul détaillé dès la force diélectrophorétique sur une particule sphérique en

utilisant méthode point dipôle et en utilisant la formulation MST peuvent être trouvés ailleurs [33].

2.4. Force diélectrophorèse dans les deux régimes électriques :

2.4.1. Force Diélectrophorèse dans un Champ-AC

Dans le cas d'un champ de courant alternatif avec une fréquence unique ω , les variables dépendant du temps dans le système peuvent être représentés en utilisant la notation phaseur. Le champ électrique peut être représenté comme [33] :

$$E(x, t) = \Re[\hat{E}(x)e^{j\omega t}] \quad (16)$$

Où $\hat{E} = (-\nabla\hat{\Phi})$ est le phaseur de champ électrique (E par la suite).

Dans le cas d'un champ AC, les permittivités du terme $K(\omega)$ doivent être remplacées par des permittivités complexes. L'exécution de cette substitution conduit à un moment expression dipolaire complexe comme [54]

$$\tilde{p} = 4\pi\epsilon_m[K(\omega)]r^3E \quad (17)$$

En utilisant la notation de phaseurs, temps en moyenne la force DEP sur une particule sphérique dans un champ alternatif peut être exprimée comme [33] :

$$\langle F_{DEP}(t) \rangle = 2\pi\epsilon_m \Re[K(\omega)]r^3\nabla E_{rms}^2 \quad (18)$$

Où E_{rms} est l'ampleur racine carrée moyenne de champ électrique AC appliquée et $K(\omega)$ est le facteur de CM et est défini dans l'équation. (9).

DEP est un phénomène non linéaire en raison de la dépendance à l'égard l'intensité du champ électrique :

- DEP vigueur est présent uniquement lorsque le champ électrique est non uniforme ;
- la force DEP ne dépend pas de la polarité du champ électrique ;
- la force de DEP est proportionnelle au volume de particules (DEP a la possibilité de manipuler des particules par leur taille) ;
- DEP force est proportionnelle à propriétés électriques des particules et le milieu (les permittivités et conductivités de la particule et du milieu), et la fréquence du champ (DEP a le potentiel de manipuler des particules par leurs propriétés électriques).

La force DEP dépend du signe et de l'ampleur du facteur de CM. Si $FCM > 0$, les particules seront attirés par les maximum d'intensité du champ électrique et repoussés à partir des

minimum (p-DEP). Si $FCM < 0$, les particules seront attirés par la force du champ électrique minimal et maximal de répulsion (n-DEP).

On peut déduire que le signe du facteur de CM est déterminé par l'électricité conductivités de la particule et le milieu à faible fréquences ; cependant, il est déterminé par les permittivités à des fréquences plus élevées. La réponse en fréquence de ces deux cas typiques est donnée à la Fig. 3.1 pour certains paramètres d'entrée donnés.

Dans les deux cas, les courbes présentent deux limites asymptotiques se référant aux deux extrêmes, à savoir faible et à haute fréquence réponse. Entre ces limites, il sort une transition région.

Pendant la transition, la réponse DEP commute entre n-DEP et p-DEP. Le point où n-DEP Commutateurs de réponse à la p-DEP (ou des commutateurs de réponse p-DEP n-DEP) est appelée fréquence de transition. Il est le point où la permittivité complexe de la particule est exactement égale à celle du milieu. A cette fréquence, la force DEP sera zéro Comme on le voit sur la Fig.2.11.A,

Pour le cas (1), le croisement des fréquences sont presque les mêmes pour toutes les courbes (à l'exception celles où la conductivité de la particule est égale à celle de le moyen). Comme on le voit sur la Fig.2.11.B,

Pour le cas (2), le croisement de la fréquence se déplace vers la droite, comme la conductivité du augmente moyennes.

Cas (1) est une caractéristique typique de réponse du système formé par le polystyrène (latex) de particules (Particules sphériques solides, homogènes) en suspension dans un milieu aqueux. Fig. 2.11.B, la conductivité électrique des particules sont maintenues constantes et la réponse DEP pour différents conductivités moyennes sont représentées graphiquement.

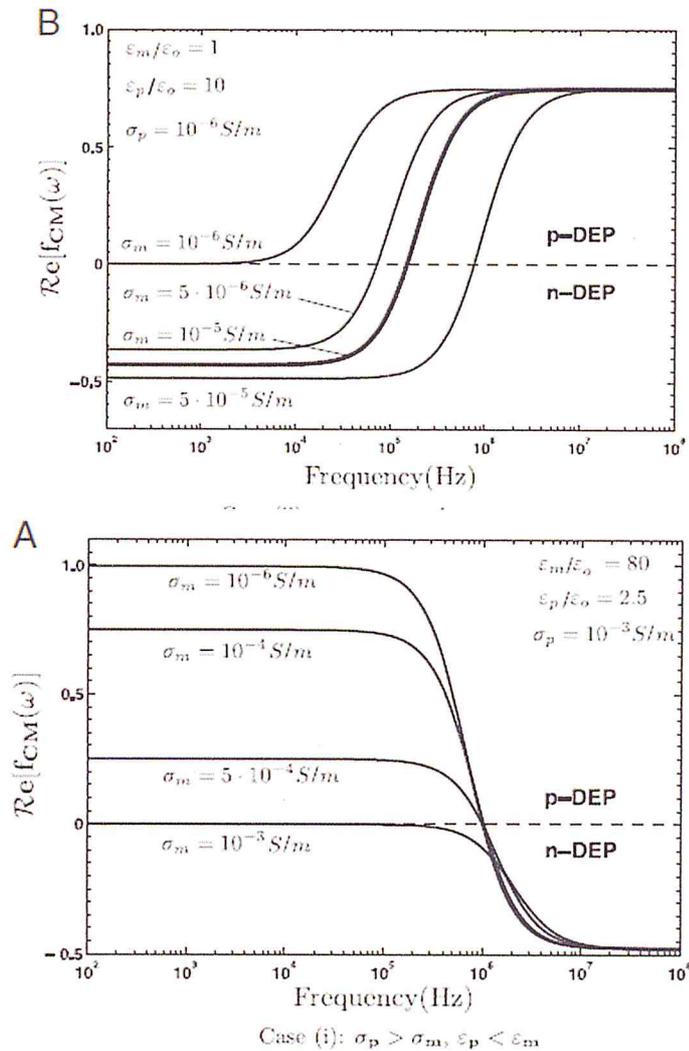


Figure 2.11 : Le spectre d'une sphère diélectrique[58]

Bien que permittivité complexe d'une particule est définie dans une expression simple en termes de sa permittivité apparente et la conductivité électrique volumique, il est en général plus compliquée que celle due à des phénomènes interfaciaux se produisant à l'interface moyenne/particule. L'interface entre le particules et moyenne introduit une enveloppe supplémentaire, a ses propres propriétés diélectriques distinctes.

L'importance et la complexité de ce phénomène interfaciale augmente quand la taille des particules diminue (l'image physique détaillée des phénomènes interfaciale peuvent être trouvés ailleurs).

Par conséquent, la réponse d'une particule DEP micron- ou de plus grande taille peut être différente de celle des particules de taille nanométrique ou molécules. Bien que les matériaux à base de polymère ont une faible conductivité apparente, soit micronique ou

nanométrique, les particules à base de polymères peuvent avoir une conductivité élevée de particules à cause des phénomènes interfaciaux.

Time-moyenne la force DEP, Eq. (17), est valable pour un AC-champ stationnaire. Si la phase du champ alternatif a un espace la variation, l'Eq. (17) doit être modifié pour inclure cet effet.

Dans le sens général, la force DEP moyenne dans le temps peut être écrite comme

$$\langle F_{DEP}(t) \rangle = 2\pi\epsilon_m \Re[f_{CM}]r^3 \nabla E_{rms}^2 + 4\pi\epsilon_m \Im[f_{CM}]r^3 \times (E_{rms,i}^2 \nabla \phi_i) \quad (18)$$

Où i est la phase du champ alternatif. Le Souscrit i désigne chaque composante du champ électrique et du gradient de phase.

2.4.2 La force diélectrophérique dans un Champ-DC

Lorsque champ-DC (ou champ -AC à basse fréquence) est appliquée, les expressions de la force de diélectrophorèse restent la même, mais dépend uniquement de la conductivité du milieu et de la particule et le facteur de Clausius-Mossotti décrit comme :

$$K(\omega) = \frac{\sigma_p - \sigma_m}{\sigma_p + 2\sigma_m} \quad (19)$$

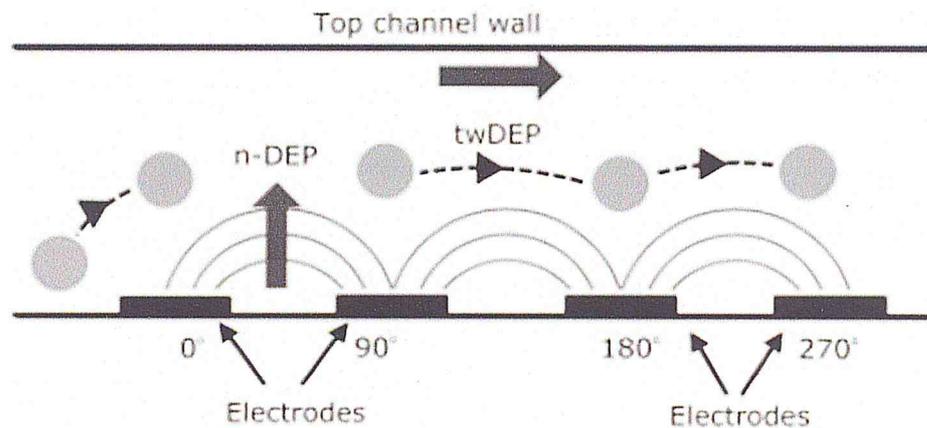


Figure 2.12 : Illustration schématisée du mouvement d'une particule par la TWDEP [54].

2.5. Conclusion :

Cette étude théorique succincte nous a permis de dégager certains points critiques concernant les expériences de DEP. En effet, ces équations montrent que les forces de diélectrophorèse dépendent principalement du volume des particules ainsi que des paramètres diélectriques du fluide et des particules. La connaissance du facteur de Clausius-Mossotti permet de déterminer les fréquences auxquelles la DEP positive et négative seront observables.

CHAPITRE III

CONCEPTION ET MODELISATION PHYSIQUE D'UN DISPOSITIF A BASE DE LA DIELECTROPHORESE POUR LA MANIPULATION DE MICROPARTICULES

CONCEPTION ET MODELISATION PYSIQUE D'UN DISPOSITIF A BASE DE LA DIELECTROPHORESE POUR LA MANIPULATION DE MICROPARTICULES

1. Introduction :

La modélisation du système de séparation est validé : Nous prenant un modèle 2D préexistant en suit nous avons le perfectionné en une simulation tridimensionnelle. la modélisation est constitué de deux élément de base essentielle : la modélisation des particules biologique multicouche, et la simulation du système de séparation.

Les échantillons à analyser sont complexes et sont composés d'un grand nombre de particules différentes. Alors Nous verrons dans ce chapitre d'utilisation la force de diélectrophorèse pour séparer les particules biologique, Cependant cette force étant proportionnelle au diamètre de la particule à séparer, il nous a semblé plus pertinent de nous focaliser sur la séparation des cellules de sang (les globules blanc, les globules rouges sains, et les globules rouges malades). Différentes géométries de dispositifs, prenant en compte les critères de conception, ont été simulées à l'aide du logiciel COMSOL Multiphysics. Dans un premier temps une description de la géométrie et du principe de fonctionnement de système de séparation. Dans un deuxième temps, une étude concernant les particules analysées dans l'opération (cellules du sang) en donnant une comparaison entre ces différentes caractéristiques, ainsi qu'une brève présentation analytique. Et en fin les étapes suivis dans la simulation par la méthode des éléments finis seront décrites.

2. Description du principe de fonctionnement et la géométrie du système modélisé :

Le système modélisé est constitué de deux séparateurs principaux indépendants, chaque séparateur à son rôle spécifique dans l'analyse de sang. En effet le premier composant permet de séparer les globules blanc parmi les globules rouge du sang, en suit le deuxième séparateur permet de sélectionner les globules rouge sains et les globules rouge malade.

2.1. Principe de fonctionnement du système de séparation :

Comme il est mentionné précédemment, la modélisation du système étudié à été réalisé en deux cas différents. Le premier cas été la modélisation d'un système à trois sorties (Figure 3.1), et la deuxième à deux sorties (figure 3.2). Dans les deux cas de séparation, nous injectons le sang dans l'entrée en haut, et l'eau dans l'entrée en bas ; puis nous appliquons un

courant électrique de $10V_{\text{crête-crête}}$ sur le long du microcanal alors elle est basé sur la séparation selon la taille et le diamètre des particules.

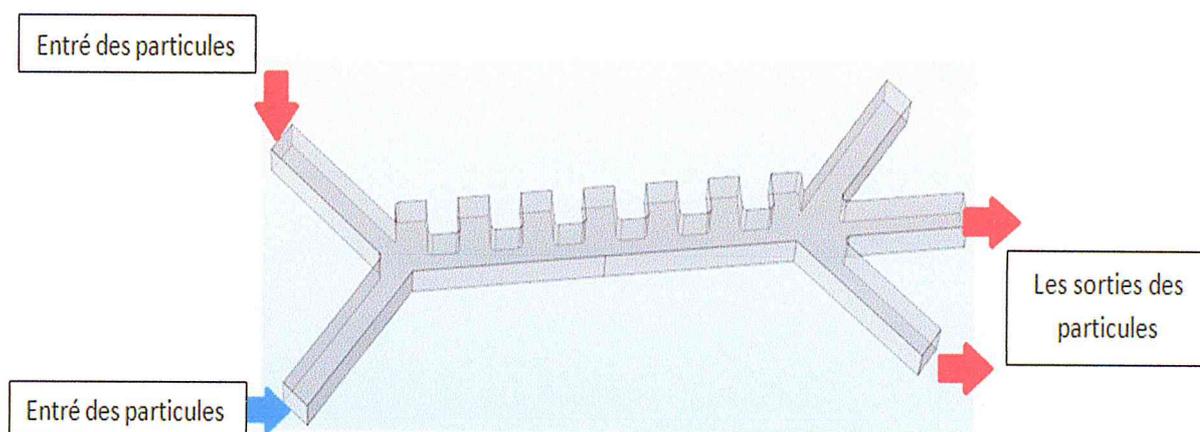


Figure 3.1 : Principe de fonctionnement Système de séparation à Trois sorties .

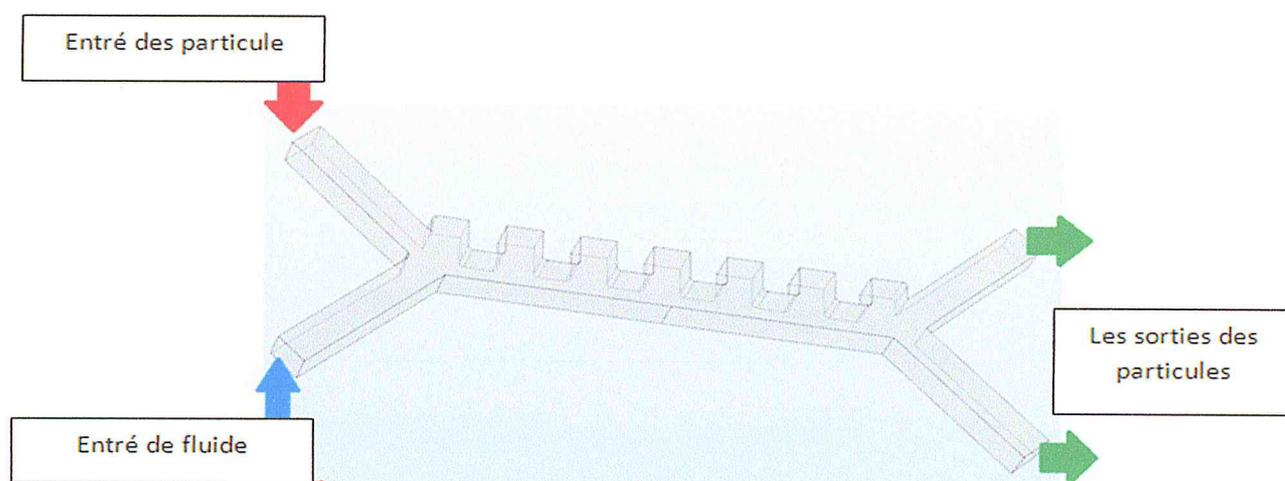


Figure 3.2 : Principe de fonctionnement Système de séparation à deux sorties.

Pour le séparateur à trois sorties, la séparation sera effectuée sur trois types de cellules, mais dans le séparateur à deux sorties, deux types des cellules uniquement seront examinés. Lorsque le fluide constitué du mélange des particules s'écoule à travers la région de séparation, chaque une des ces microparticule va changer leur trajectoire soit vers la zone du plus faible gradient de champ électrique appliqué par l'arrangement des électrodes ou bien de façon inverse elle peut suivre le sens de gradient de champ électrique plus élevé. Les microparticules subissent différentes directions ou selon la vitesse de TWDEP qui les transportent dans les prises relatives et selon la conductivité de la couche extérieure.

Les particules étant repoussées loin de l'électrode par nDEP et ils sont transportés dans des directions différentes en fonction de la partie imaginaire de leurs facteurs de CM.

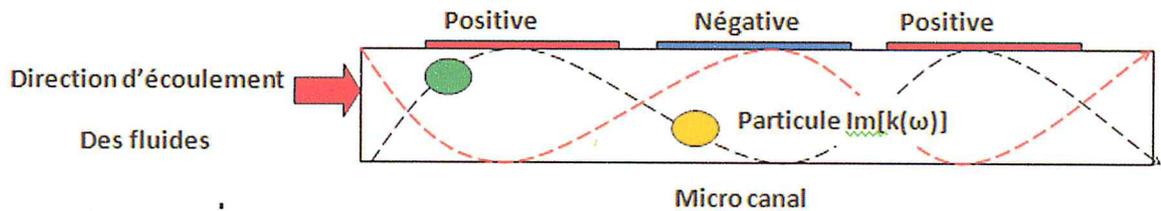


Figure 3.3 : Illustration de l'écoulement des microparticules dans la région de séparation microcanal sous l'effet de DEP.

2.2. Description de la géométrie de système de séparation :

Dans le suite, nous allons décrire la géométrie de système dans les deux cas des sorties sachant que les deux séparateurs ont la même forme des entrées en "V", ainsi que la même nombre des électrodes attachés au côté haut de la région de séparation.

2.2. A-Séparateur à trois sorties :

Le modèle présenté dans la figure 3.4 ci-dessous est basé sur une composant de « Lab On Chip », il est composé de deux entrées, trois sorties, et une région de séparation, là où un champ électrique non uniforme est créé par un arrangement des électrodes d'une polarisation alterne qui affecte les trajectoires des particules.

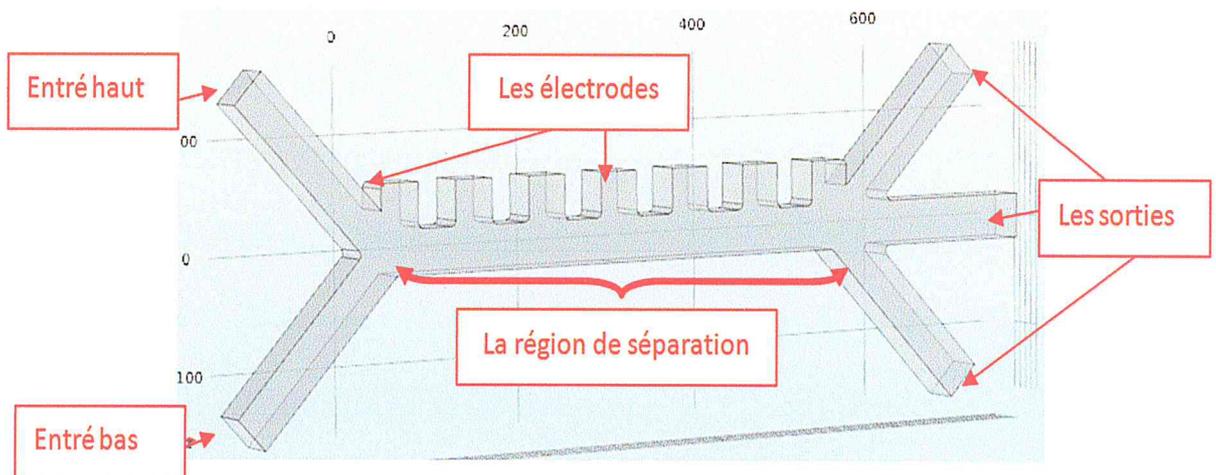


Figure 3.4 : Illustration de la diapositive à trois sorties différentes.

En effet, Chaque entrée a un volume $11200 \mu\text{l}^3$. La vitesse d'écoulement de l'eau à partir de l'entrée en haut est pratiquement ($154 \mu\text{m/s}$) inférieure que celle de l'entrée en bas ($853 \mu\text{m/s}$)

pour focaliser tous les particules injecté vers la sortie en haut. Dans ce cas Chaque électrode a une polarisation soit de 10V ou $-10V$ (trois sont positive quatre sont négative).

- L'entrée en haut : sert a rentré le sang ;
- L'entrée en bas : sert a rentré la solution tampons ;
- Les sortie : sarta la devisions des cellules séparés ;
- La région de séparation, sert a mélangé les deux fluides (sang + tampon) ainsi que la force diélectrophorèse est appliqué là.

Cediapositive nous permet de séparé les globules rouge et les globulesblanc, etles globules rouge malade dans une première étape de qualification

2.2. B -le séparateur à deux sorties :

Le modèleprésenté dans la figure 3.5 ci-dessous est basé sur le même principe que le 1^{er} composant mais il est composé de deux entré, et deux sorties uniquement, et une région de séparation.

Ce dispositif nous permet de séparé les globules rouges sain, et les globules rouge malade supposons qu'ils sont obtenu par la premier séparation.

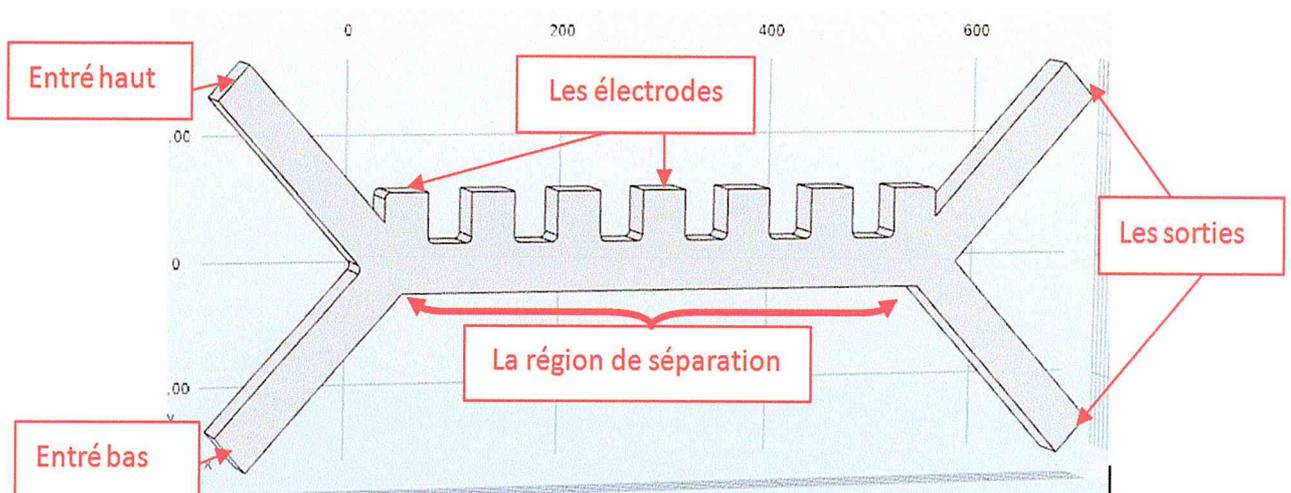


Figure 3.5. Illustration du séparateur à deux sorties

2.2. Analyses des cellules biologiques modélisées :

Les cellules biologiques sont modélisées par des sphères multicouches (figure 3.6), une couche extérieure et une membrane. chaque couche a son permittivité complexe et son conductivité listé dans le tableau 3.1 .

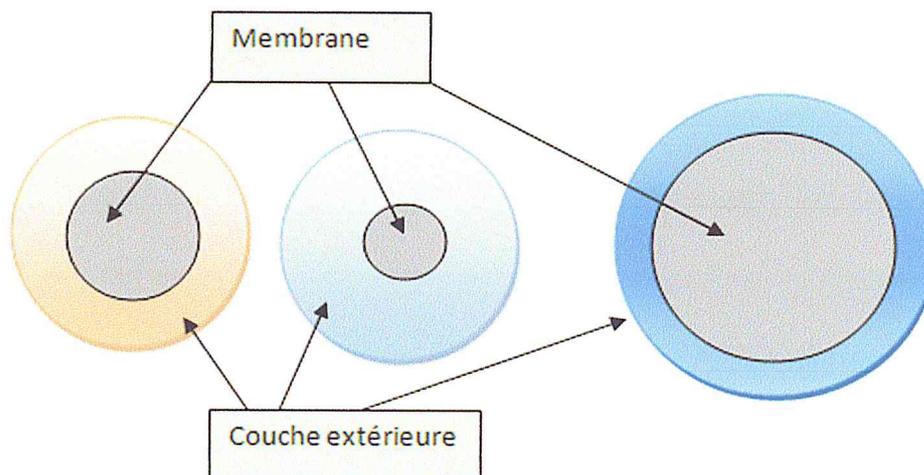


Figure 3. 6 : Illustration des trois cellules biologique pour la modélisation des microparticules multicouches.

Pour ce but, nous avons choisis les cellules de sang.les caractéristique biologique des cellules sont :

- **Globules rouges saines (hématies) :** Correspondent à des cellules se présentant sous la forme de lentilles creuses des deux côtés (biconcaves), d'un diamètre de 3 à 7 micromètres. La forme biconcave décrite précédemment, présente l'intérêt de donner aux globules rouges une certaine élasticité dont ils ont besoin pour voyager à travers les différents capillaires (minuscules vaisseaux), de façon à assurer le transport d'oxygène dont le but ultime est l'échange gazeux entre eux et les tissus. En effet, le diamètre de certains capillaires ne dépasse pas 2 à 3 microns. (figure 3.7.A).
- **Globule rouge (falciformé) :** est une affection d'origine génétique, Les globules rouges deviennent rigides et prennent la forme de croissants, ou faucilles, plutôt que de rester flexibles et ronds. Ces changements de forme empêchent les globules rouges de pénétrer dans les petits vaisseaux sanguins. Par conséquent, les tissus n'obtiennent pas suffisamment d'oxygène. Ce manque d'oxygène peut provoquer de

la douleur et des lésions dans les bras, les jambes et les organes (par ex. la rate, les reins, le cerveau). (figure 3.7 B) ;

- Globule blanc (leucocytes) sain : ont une forme généralement sphérique, ils constituent la moitié de la population totale des globules blancs. Ils ont un volume double de celui des globules rouges. Correspondent à des cellules du système immunitaire, et jouent essentiellement un rôle dans la défense de l'organisme contre les agents étrangers (figure 3.7C) ;
- Globule blanc (leucocytes) cancéreux : ont une forme plus grand que les globules blanc sain, par conséquent, ils ne fonctionnent pas bien dans le corps humain (figure 3.7 D).

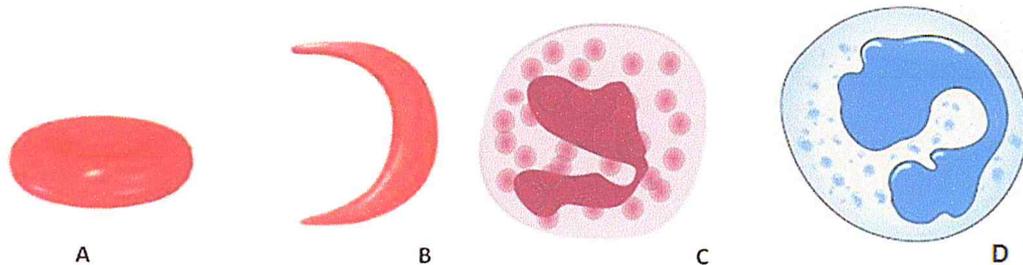


Figure 3. 7 : Comparaison entre : A) L'hématie sain, B) L'hématie flaciformé, et C) Le leucocyte sain, D) Leucocyte malade.

Nous avons donc modélisé un système de séparation par DEP, qui permet de manipuler et de sélectionné les cellules mentionné en haut, selon leur caractéristique listé dans le tableau3.1.

Ce système est utilisé pour l'analyse clinique ou médicale du sang, plus précisément, pour différentier d'une part entre les globules rouges normales (hématites), les globules rouge malades, ainsi que les globules blanc (leucocytes), et d'autre part entre les globule blancs sain et les globule blancs malade (cancéreux).

Les caractéristiques de chacun de ces particules mentionnées dans le tableau ci-dessous contrôlent l'efficacité de la séparation :

Tableaux 3.1. Comparaison entre l'hématie malade, l'hématie normale, et le monocyte

Type de couche	hématies sains		Hématies flaciforme		leucocyte	
	externe	Membrane (shell)	externe	Membrane (shell)	externe	Membrane (shell)
Le diamètre d (μm)	3	$9 \cdot 10^{-3}$	1.8	$8 \cdot 10^{-3}$	5	$10 \cdot 10^{-3}$
La permittivité relative ϵ	50	6	50	6	59	4.40
La densité ρ (kg/m^3)	1050	_____	900	_____	1230	_____
La conductivité σ (S/m)	0.31	$1 \cdot 10^{-6}$	0.25	$1 \cdot 10^{-6}$	0.20	$1 \cdot 10^{-6}$

D'une part il y a une différence très importante entre l'hématie saine et l'hématie malade telle que le diamètre et la forme à cause de la malformation génétique, ce qui influence la quantité d'hémoglobine qui diminue alors que la conductivité diminue aussi.

D'autre part, le leucocyte est complètement différent de ces deux derniers, il est plus grand, il ne contient pas de fer ainsi que la forme arrondie comme il est présenté dans la figure (3.7).

3. Modélisation et simulation par la méthode des éléments finis (FEM) :

3.1. Définition de la méthode de FEM :

La méthode des éléments finis (MEF, ou FEM pour *finite element method*) est utilisée pour résoudre numériquement des équations aux dérivées partielles. Celles-ci peuvent par exemple représenter analytiquement le comportement dynamique de certains systèmes physiques (mécaniques, thermodynamiques, acoustiques, etc.).

Concrètement, cela permet de calculer *numériquement* le comportement d'objets même très complexes, à condition qu'ils soient continus et décrits par une équation aux dérivées partielles linéaire (mouvement d'une corde secouée par l'un de ses bouts, comportement d'un fluide arrivant à grande vitesse sur un obstacle, déformation d'une structure métallique).

3.2.Procédure de simulation par FEM :

Comme mentionné précédemmentle système de séparation été réalisé en utilisant COMSOL Multiphysicsversion 5.2 version d'essai gratuite aux niveaux de la salle de simulation de la faculté des sciences à l'Université SAAD DAHLEB 1. Les étapes de la simulation 3D des deux dispositifsest illustré dans le schéma du figure 3 .8 suivant :

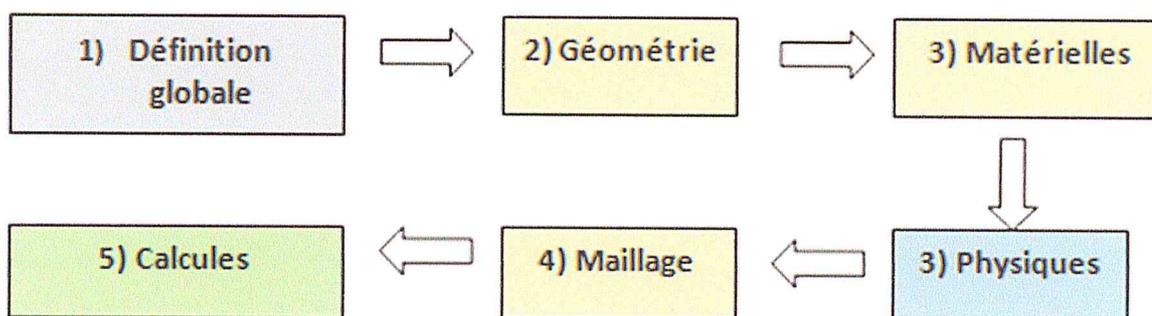


Figure 3.8 :shémas des étapes de simulation des deux deux dispositifs.

3.2.1 Définition globale(Global definition) :

Sous cette neud nous devons rentrés les valeurs numériques des Parameters pour organisé le modèle.

Name	Expression	Value	Description
f0	100[kHz]	1E5 Hz	Frequency of the electric field
sigma_f	55[mS/m]	0.055 S/m	Fluid medium conductivity
epsilon_f	80	80	Fluid relative permittivity
rho_f	1000[kg/m^3]	1000 kg/m ³	Fluid density
mu_f	1e-3[Pa*s]	0.001 Pa-s	Fluid dynamic viscosity
rho_p	1050[kg/m^3]	1050 kg/m ³	particle density(normal RBC and SRBC)
rho_p2	1230[kg/m^3]	1230 kg/m ³	particle density(WBC)
dp1	1.8[um]	1.8E-6 m	Particle diameter: SRBC
dp2	3[um]	3E-6 m	Particle diameter: RBCs
dp3	5[um]	5E-6 m	Particle diameter: WBC
sigma_p1	0.25[S/m]	0.25 S/m	Particle conductivity: SRBC
sigma_p2	0.31[S/m]	0.31 S/m	Particle conductivity: RBCs
sigma_p3	0.20[S/m]	0.2 S/m	Particle conductivity:WBC
epsilon_p1	50	50	Particle relative permittivity: SRBC
epsilon_p2	50	50	Particle relative permittivity: RBCs
epsilon_p3	59	59	Particle relative permittivity: WBC
sigma_s1	1e-6[S/m]	1E-6 S/m	Shell electrical conductivity: SRBC
sigma_s2	1e-6[S/m]	1E-6 S/m	Shell electrical conductivity: RBCs
sigma_s3	1e-6[S/m]	1E-6 S/m	Shell electrical conductivity: WBC
epsilon_s1	6	6	Shell relative permittivity: SRBC
epsilon_s2	6	6	Shell relative permittivity: RBCs
epsilon_s3	4.40	4.4	Shell relative permittivity:WBC
th_s1	8[nm]	8E-9 m	Shell thickness: SRBC
th_s2	9[nm]	9E-9 m	Shell thickness: RBCs
th_s3	10[nm]	1E-8 m	Shell thickness: WBC

Figure3.9 : Tableaux des paramètres entrés pour la simulation de séparation des trois cellules biologiques(les hématies et le leucocyte sain).

Parameters			
Name	Expression	Value	Description
f0	700[kHz]	7E5 Hz	Frequency of the electric field
sigma_f	55[mS/m]	0.055 S/m	Fluid medium conductivity
epsilon_f	80	80	Fluid relative permittivity
rho_f	1000[kg/m^3]	1000 kg/m ³	Fluid density
mu_f	1e-3[Pa*s]	0.001 Pa*s	Fluid dynamic viscosity
rho_p1	1050[kg/m^3]	1050 kg/m ³	Particle density SWBS
rho_p2	1050[kg/m^3]	1050 kg/m ³	particle density WBC
dp1	10[um]	1E-5 m	Particle diameter: SWBC
dp2	25[um]	2.5E-5 m	Particle diameter: WBCs
sigma_p1	0.25[S/m]	0.25 S/m	Particle conductivity: SWBC
sigma_p2	0.31[S/m]	0.31 S/m	Particle conductivity: WBCs
epsilon_p1	50	50	Particle relative permittivity: SWBC
epsilon_p2	59	59	Particle relative permittivity:WBCs
sigma_s1	1e-6[S/m]	1E-6 S/m	Shell electrical conductivity: SWBC
sigma_s2	1e-5[S/m]	1E-5 S/m	Shell electrical conductivity:WBCs
epsilon_s1	5	5	Shell relative permittivity: SWBC
epsilon_s2	6	6	Shell relative permittivity: WBCs
th_s1	17[nm]	1.7E-8 m	Shell thickness: SWBC
th_s2	25[nm]	2.5E-8 m	Shell thickness: WBCs

Figure3.10 : Tableaux des paramètres entrés pour la simulation de séparation des trois cellules biologiques(les hématies et la leucocyte sain).

3.2.2 Géométrie (*Geometry*) :

Nous utilisons le plan de travail (*WorkPlane*) pour créer une géométrie de 3D à partir d'un dessin en 2D et pour définir l'emplacement exact des objets extrudés. Pour des géométries axisymétriques, le miroir « *Mirror* » est très utile pour résoudre le problème de visualisation figure 3.11.

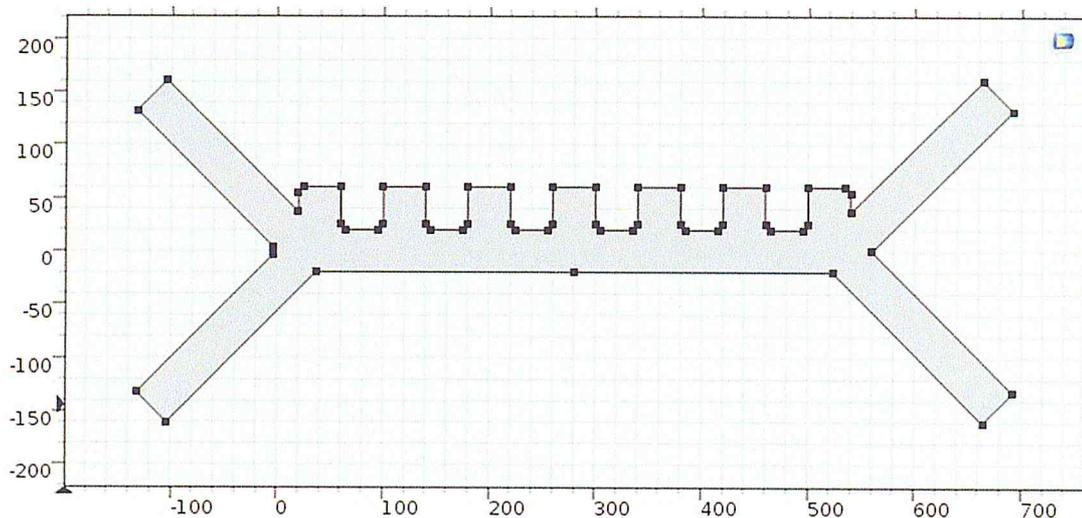


Figure 3.11 : A) Capture de la fenêtre graphique.

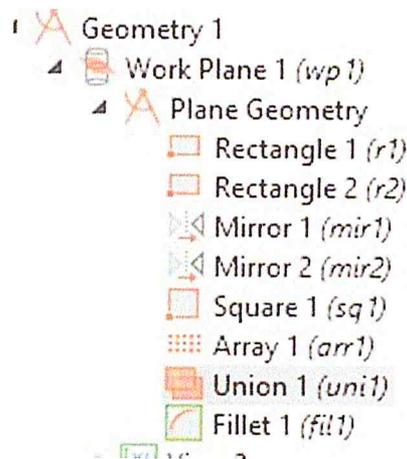


Figure 3.11 : B) Capture de « la model builder ».

3.2.3 Matérielle :

Pour le matériel utilisé nous avons rentrés les paramètres déclarés précédemment telle que la permittivité, la conductivité la densité et la viscosité rassemblent à celle de l'eau (figure 3.12).

Property	Name	Value	Unit	Property
<input checked="" type="checkbox"/> Electrical conductivity	sigma	sigma_f	S/m	Basic
<input checked="" type="checkbox"/> Relative permittivity	epsilon_r	epsilon_f	1	Basic
<input checked="" type="checkbox"/> Density	rho	rho_f	kg/m ³	Basic
<input checked="" type="checkbox"/> Dynamic viscosity	mu	mu_f	Pa·s	Basic

Figure 3.12 : Capture des paramètres utilisés pour le matériel.

3.2.4 Interface physiques :

Nous utilisons, dans un premier temps, le champ électrique et Dans un deuxième temps, l'écoulement fluide a été calculé dans le cadre d'un écoulement laminaire soumis au champ électrique. Les simulations tri dimensionnelles, dont la géométrie est illustrée en figure 3.4 et 3.5, et ont été réalisées en utilisant les packages « *creeping flow* », « *Electric current* » et « *particletracing for fluid flow* » pour la simulation des trajectoires des particules.

- Creepingflow : pour modéliser l'écoulement de fluide ;
- Le courant électrique (Electric current): pour la modélisé le calcul de champ électrique et la polarisation résulté dans la micro canal ;
- Le traçage des particules pour l'écoulement du fluide (ParticleTracing for Fluid Flow) : Est conçu pour la modélisation des particules microscopique et

macroscopique dans un fluid. il y a deux phases dans le system, une phase des particules constitué des boules, desgouttelettes ...etc.et une phase continue dans lequel les particules sont immergé. Pour que la *particetracing* approche peut être valide, le système fluide devrait être dilué ou *dispersed flow*. Cela signifie que la fraction volumique des particules est beaucoup plus inférieure à la fraction volumique de la phase continue.

Pour les deux séparateurs, on a fait rentrer les paramètres de chaque étude come la suite :

- Entré 1(inlet 1) :c'est l'entrée en haut pour le sang (globules rouges normaux + globules rouges malades +globules blancs) ;
- Entré 2(inlet 2) : c'est l'entrée en bas pour le fluide tampon (buffer).

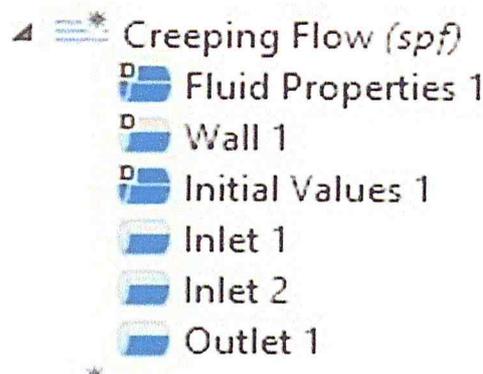


Figure 3.13 : Capture de la physique creepingflow.

- Traçage des particules pour un écoulement fluide (*particetracing for fluidflow*): Cette paramètre dépend du type de séparateur telle que :
 - Pour la séparateur a trois sortie en utilise un paramètre de « *particleproperties* » pour le globule rouge et deux paramètre de « *overrideproperties* » (pour le globule rouge malade et le globule blanc).ainsi que la force dielectrophorèse est appliqué sur trois type des particules.
 - Pour la séparateur à deux sortie en utilise un seul paramètre de « *particule properties* » et une seul pour la « *overrideproperties* ».la force dielectrophorèse et appliqué sur deux particules uniquement.

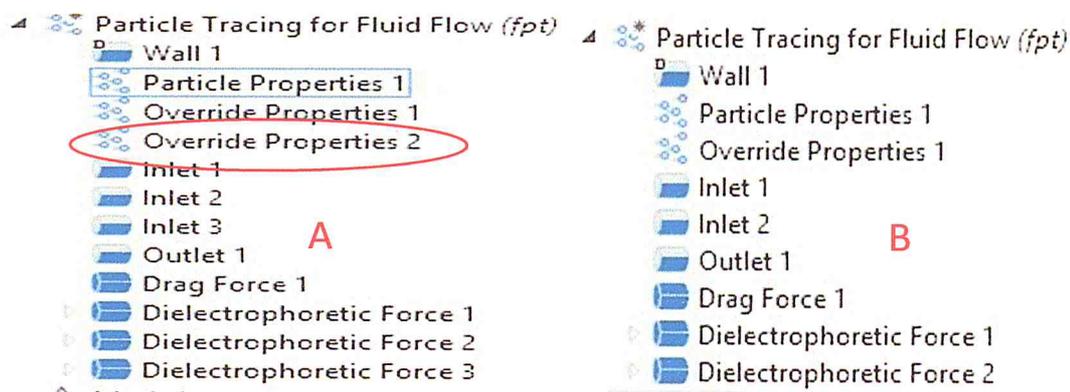


Figure 3.14 : Capture de fenêtre « *particletracing for fluid flow* » : A) pour le séparateur a trois sortie, B) pour le séparateur a deux sortie.

Au cours des simulations, les propriétés des particules tampons et de dispersion ont été Assimilées à celles de l'eau au niveau de la permittivité, de la viscosité dynamique et des Propriétés diélectrique. La conductivité des solutions de dispersion et tampon a été fixée à $3\mu\text{S}/\text{cm}$ car de l'eau désionisé« *DI* » a été utilisée au cours de l'expérience. Les vitesses des solutions tampon et de particules ont respectivement été fixées à $854\mu\text{m}/\text{s}$ et $134\mu\text{m}/\text{s}$. L'injection de la solution tampon à vitesse plus élevée que la solution de particules permet de confiner le flux de particules vers la sortie 2 comme illustré précédemment. La tension appliquée aux bornes des électrodes a été fixée à $+10\text{Vpp}$ à 100kHz .

3.2.5 .Maillage (*meshing*) :

La méthode des éléments finis repose sur un découpage de l'espace selon un maillage. D'habitude l'on choisit un maillage carré ou triangulaire pour un espace 2D et tétraèdre en 3D. Il est nécessaire que le maillage soit régulier et adapté à la dimension des deux dispositifs.

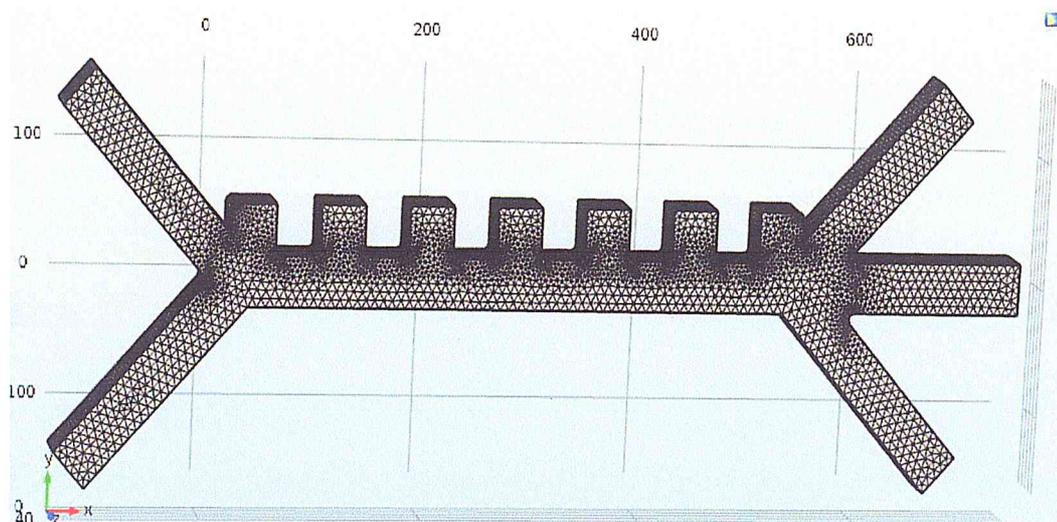


Figure 3.15 : A) Capture du maillage du premier composant à trois sorties

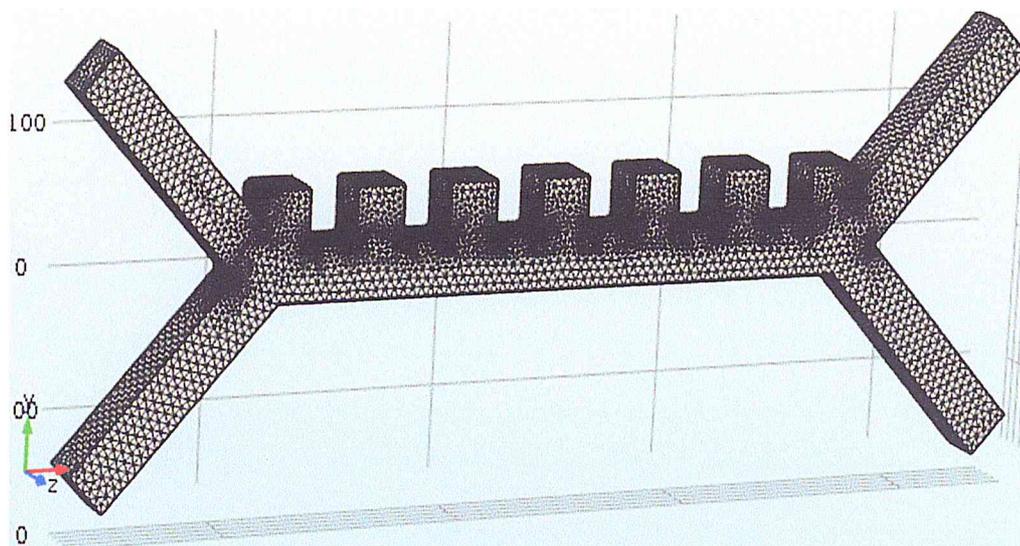


Figure 3.15 : B) Capture du maillage du deuxième composant à deux sorties

3.2.6 Calcul des résultats:

Les calculs de résultat des simulations sera effectué en 3 études :

- Etue1 « study1 » : Consacrés pour calculer de *Creeping flow* dans le domaine stationnaire ainsi que le calcul du courant électrique dans le domaine fréquentiel.
- Etude 2 « study1 » 2 : Consacré à calculer les trajectoires des particules dispersées dans le fluide.

4. Conclusion

Au travers de cette brève étude des principales caractéristiques du système de séparation doublé, nous avons mis en évidence le grand nombre de paramètres qui peuvent influencer les résultats de séparation. En effet, il est nécessaire de contrôler : les propriétés électriques des particules qui vont disperser dans le micro canal ainsi que ses diamètres, la densité, la vitesse d'écoulement du fluide, la fréquence et le courant appliquée par les électrodes. Cette liste n'est pas exhaustive mais comporte tous les paramètres contrôlables expérimentalement.

CHAPITRE IV
RESULTATS DE SIMULATION PAR
ELEMENTS FINIS «FEM»

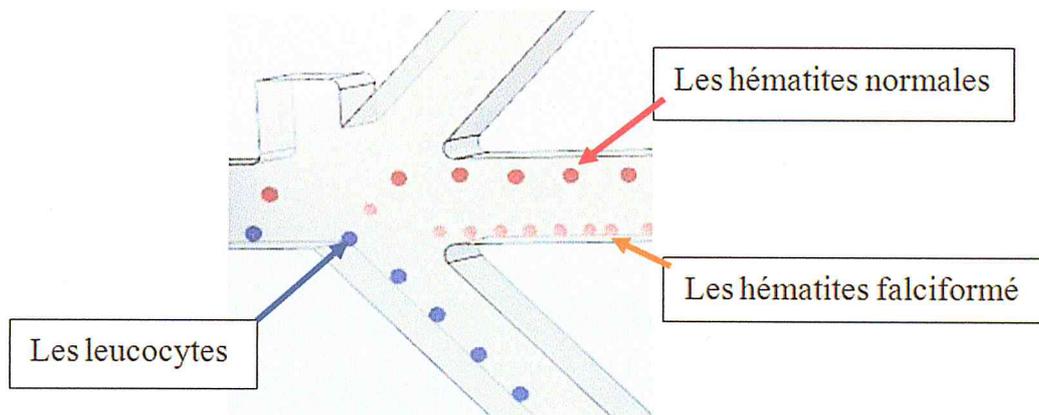


Figure 4.1 : La forme des trois cellules du sang fractionné dans la fin du micro-canal à trois sorties

La figure 4.1 suivante représente la forme finale de cellules modélisées, tel les boules en rouge foncé sont les hématites normale, les boules en rouge claire sont les hématites falciformé, et les boules en bleu sont les leucocytes.

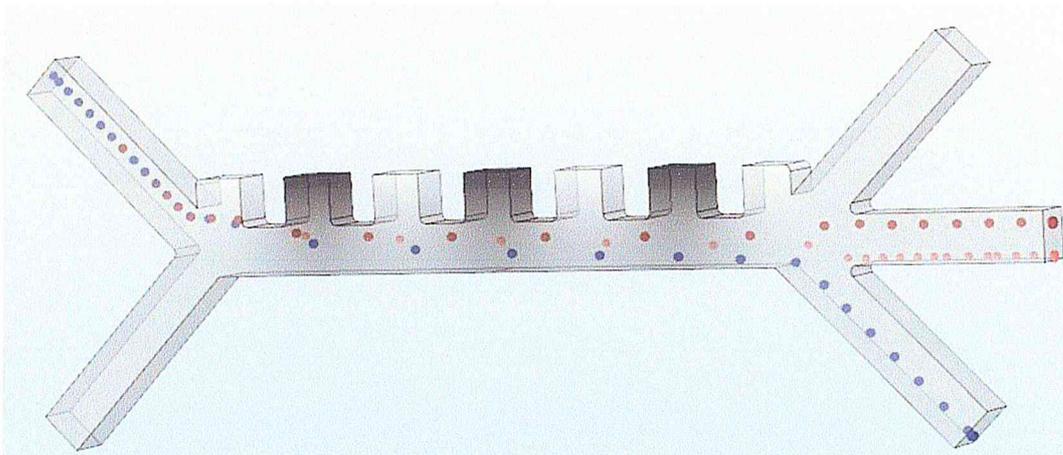


Figure 4.2. Les trajectoires des trois cellules du sang fractionné à trois sorties

La figure 4.2 exprime les trajectoires pris par les hématies et les leucocytes .Toutefois, on remarque que la sortie micro-fluidique en haut est vide, en effet elle est spécifier pour le plasma du sang mais la simulation n'avais pas nous prédit les trajectoires associer parce que nous somme concerné par la séparation des globules rouge et blanc du sang uniquement.

2.1. B.Cas de séparateur à deux sorties :

Ce séparateur est réservé pour la séparation entre les hématis normales et les hématis flaciformé uniquement. Donc chaque type des cellules pris une voix parmi les deux comme il est montré dans la figure 4.2. Les boules en rouge foncé sont les hématis normales, et ce qui a la couleur rouge claire sont les hématis flaciformé. Les hématis normales soumis à la DEP positive sont attirés vers la sortie en bas. En contraire les hématis falciforme soumis à la DEP négative vont sortir en haut. En remarque également que les deux boules n'ont pas la même taille.

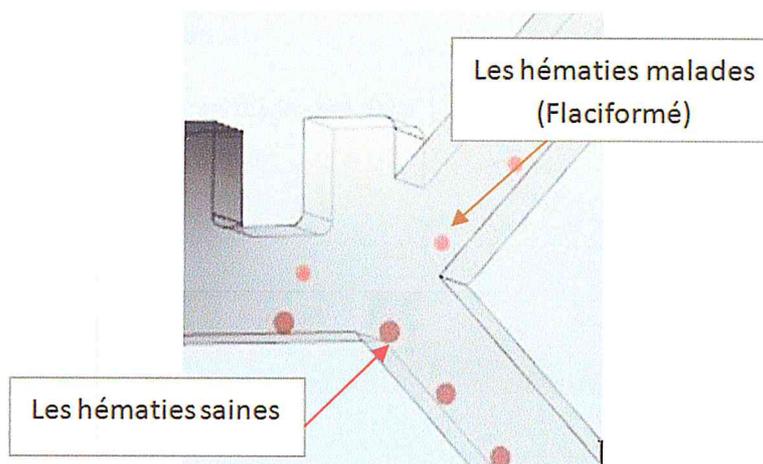


Figure 4.3 : A) La forme des deux cellules du sang fractionné dans la fin du microcanal.

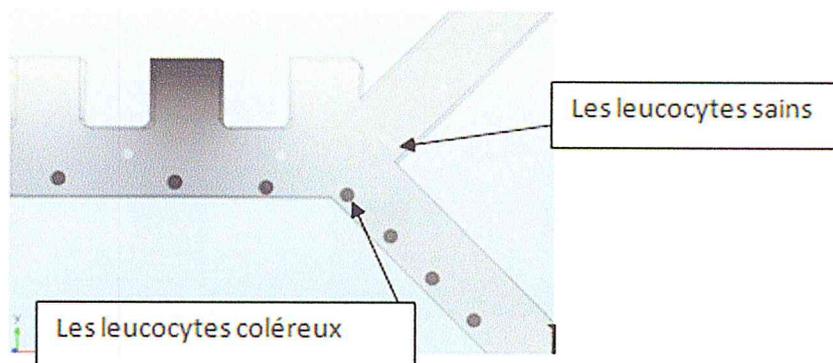


Figure 4.3 : B) La forme des deux cellules du sang fractionné dans la fin du microcanal.

2.2. Effet du champ électrique sur la polarisation des particules :

D'après la simulation du champ électrique dans les deux structures de manipulation par la DEP : deux zones se dégagent.

1. La première se situe au niveau des ouvertures où est établi le maximum de champ .Elle devra ainsi séparer les cellules lorsque nous appliquerons la DEPp.
2. La deuxième positionnée tout le long des bords des électrodes se distingue par un maximum de champ local .Lors de la DEPn, les cellules à proximité pourront de ce fait être attirées vers cette zone.

Les lignes du champ électrique sont montrés en jaune, dans les figures 4.3, ils sont orientés vers les zones de fort gradient de champ électrique, par conséquent, ils réfèrent aux zones où la force de DEP est plus forte. Cette force, due à la partie imaginaire du facteur de Clausius -Mossotti (TW_{Dep}). Les ondes se propagent vers les régions de plus petite phase et alors les particules suivent les directions de l'onde selon leurs caractéristiques de conductivité mais pas les diélectriques. La direction de la force électrique appliquée est marquée par les flèches en noir,

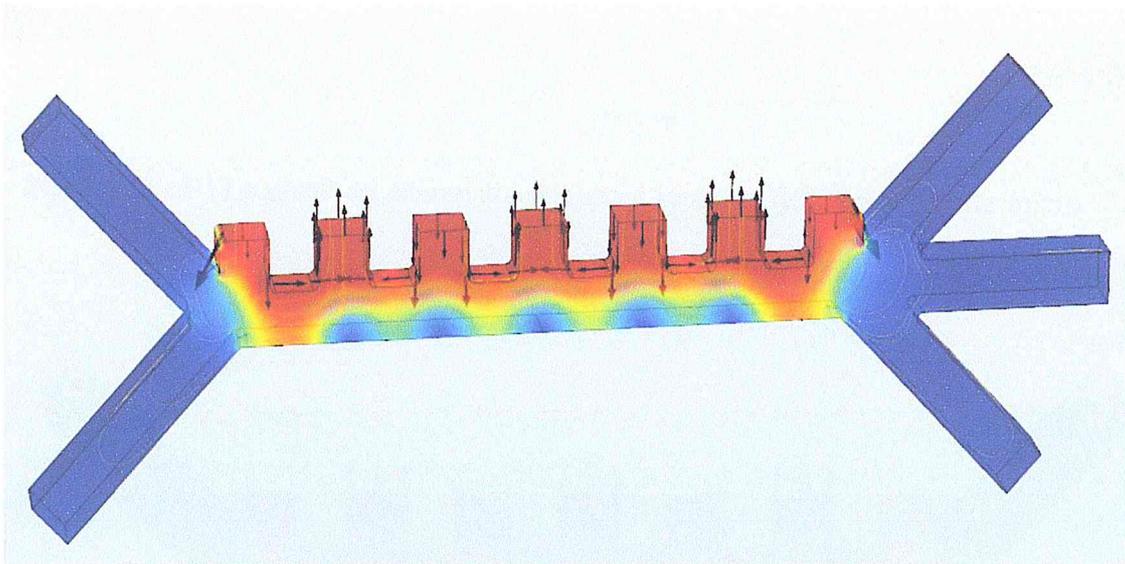


Figure 4.5 :A) Le spectre du champ électrique dans le séparateur à trois sorties.

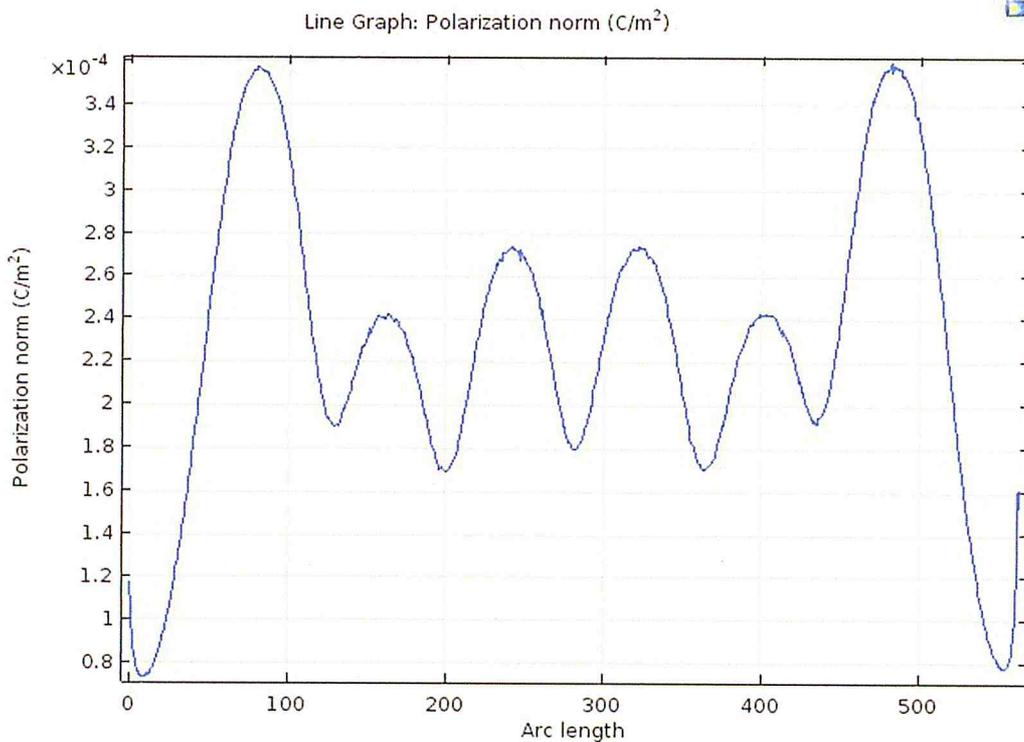


Figure 4.6 :B) Le profil du champ électrique en fonction de la longueur du micro canal.

Les figure 4.5 et figure 4.7 exprime la variation de la polarisation en fonction de la longueur du microcanal, les graphes présenté dans les figure 4.6 et figure 4.8 montrent que la polarisation est proportionnel à l'arrangement des électrodes attachés à la micro canal, les pic de potentiel se réfère aux maximum de potentiel appliqué. Par conséquent les trajectoires sont identique au profil de polarisation.

3. Etude par le balayage paramétrique de la fréquence du signale électrique et du potentiel du champ électrique appliqué :

Comme décrit précédemment, la vitesse de l'onde se propageant de particules est dépendant du courant électrique. Par conséquent, la vitesse de migration de globule rouge a été mesurée en fonction de la fréquence du champ appliqué, le rayon des particules et la fréquence du champ électrique agissent sur la force de diélectrophorèse via le facteur de Clausius-Mossotti.

L'étude paramétrique nous a permis de comparé entre la vitesse des particules dans différents valeur du champ électrique appliqué. En remarque que la vitesse maximale

est égal 13.5×10^{-5} m/s dans tous les cas, mais le temps de réponse en fréquence se diminue lorsqu'on monte en potentiel électrique.

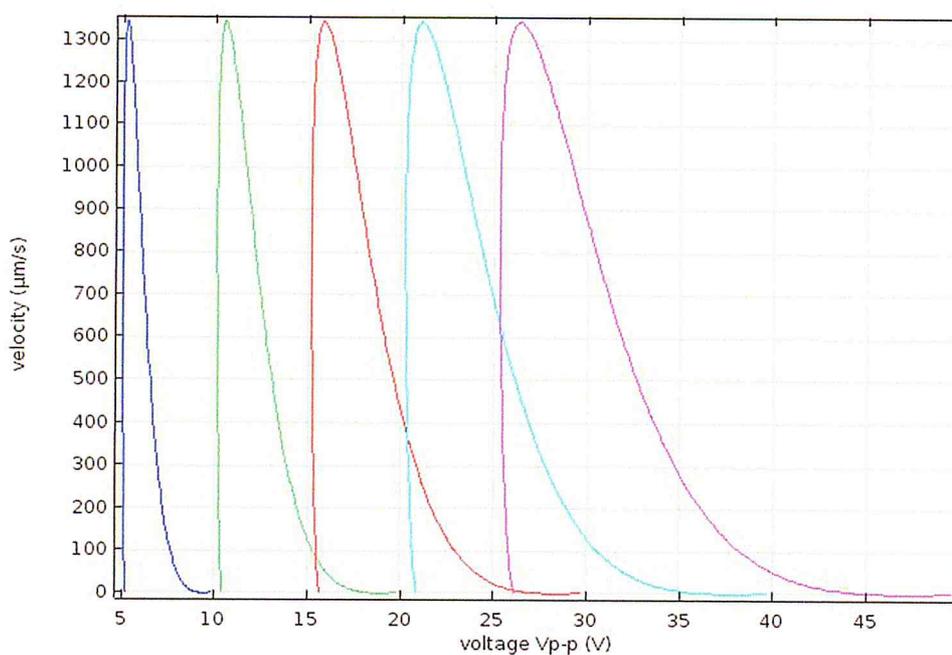


Figure 4.7 : Variation de la vitesse de l'onde qui se propage de particule en fonction du courant électrique appliqué (voltage $V_{\text{crête-crête}}$).

Le graphe présenté dans la figure 4.7 exprime les différentes variations de la vitesse pour différents $V_{\text{crête-crête}}$ appliqué. La vitesse maximale dans tous les cas est égale à $13.10^{-5} \mu\text{m/s}$ mais le temps pris pour la décélération s'augmente avec l'augmentation du champ électrique appliqué.

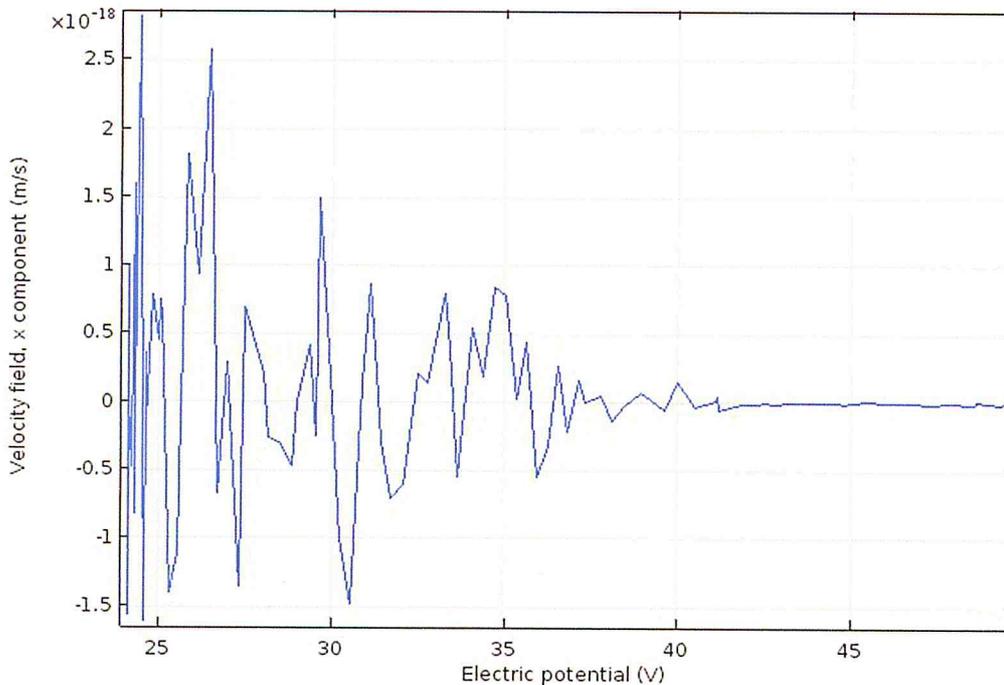


Figure 4.8 : Variation de la vitesse de l'onde qui se propage de particule en fonction du courant électrique appliqué (voltage V_{p-p}) suivant l'axe des X.

D'après la figure 4.8 on remarque que l'onde se propage dans la plage de potentiel entre 22 V à 41 V. Puis elle s'annule à partir de cette dernière valeur. Cette propagation s'agit de déplacé les particules comme il est démontré dans l'équation la figure 2.1.

la force de diélectrophorèse pousse les particules dans la direction de propagation de l'onde électromagnétique, « *Travelling Wave DEP (TW DEP)* ». Les ondes se propagent vers les régions de plus petite phase (figure 4.7) Les particules se déplacent dans le même sens que l'onde jusque les particules arrive à la fin du micro canal.

Nous avons diminué la fréquence du champ électrique De 100 à 10 Hz (figure 4.8) pour augmenter le facteur de Clausius-Mossotti et ainsi limiter la force de DEP négative. Alors, à faible fréquence, l'augmentation de la conductivité de la solution entraîne une diminution de la valeur maximale du facteur de Clausius-Mossotti ce qui peut modifier le déroulement des expériences de DEP positive.

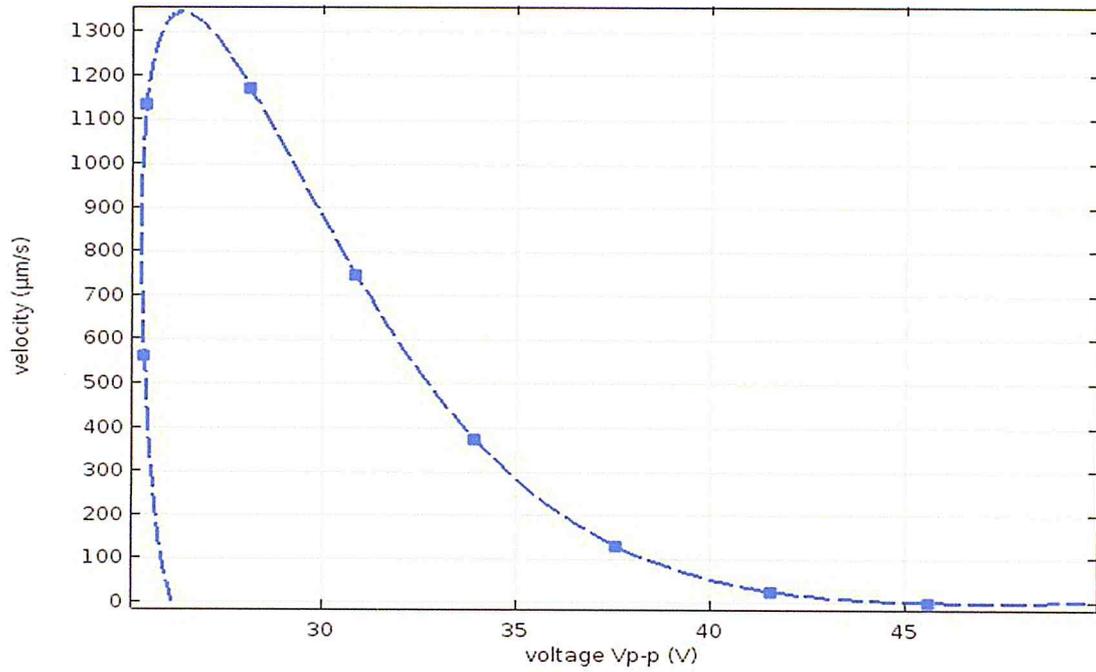


Figure 4.9 : A) Lavitesse de l'onde TWDEp à 100Hz pour différent valeur de potentiel électrique.

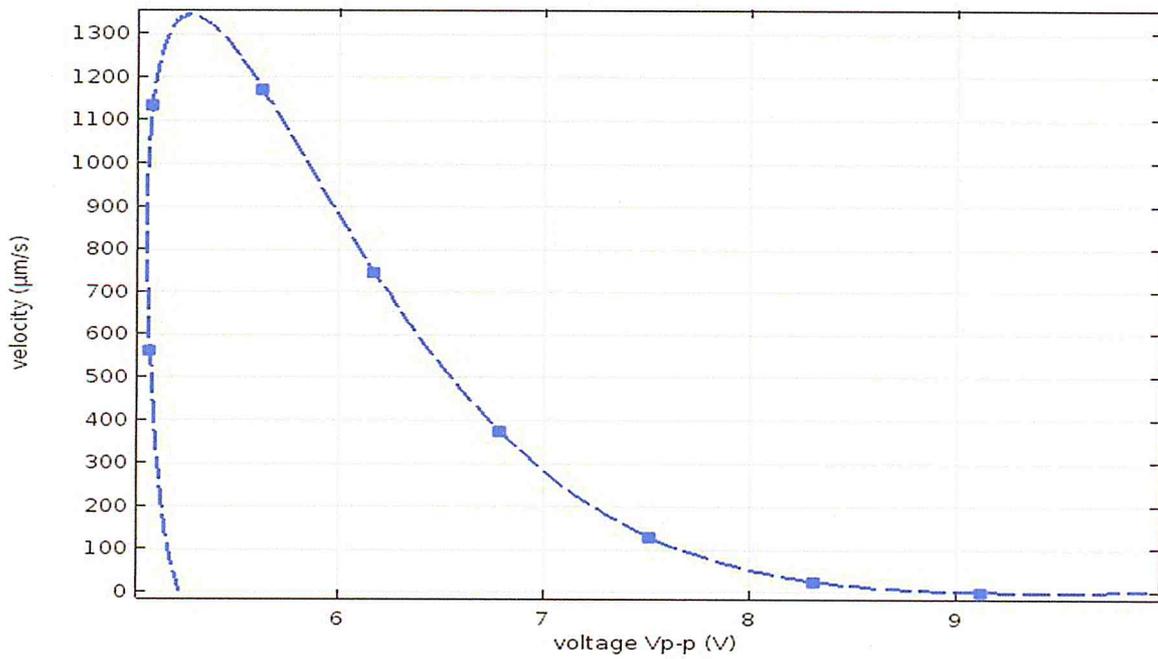


Figure 4.9 : B) Lavitesse de l'onde TWDEP à 10Hz différent valeur de potentiel électrique.

Comme la tension varie de 15 à 50V dans une fréquence fixée à 100 kHz, les cellules migrent le long de la direction du co-champ avec la vitesse croissante avec l'augmentation de tension. Le profil de la tension-vitesse est démontré par une relation carréeapproximativement.

Les leucocytes expérimentent une forte DEP négative et ont été passés par la voie de la main haute du canal. En même temps, les Hématies connaissent forte DEP positive qui étire et les pièges aubord d'électrode. La vitesse de déplacement d'ondes *Travelling wave* déterminées expérimentalement la dépendance de la fréquence, où la vitesse de migration transversale des cellules sanguines est mesurée en fonction de la fréquence appliquées les cellules sanguines vont migrer dans la direction de Co-domaine.

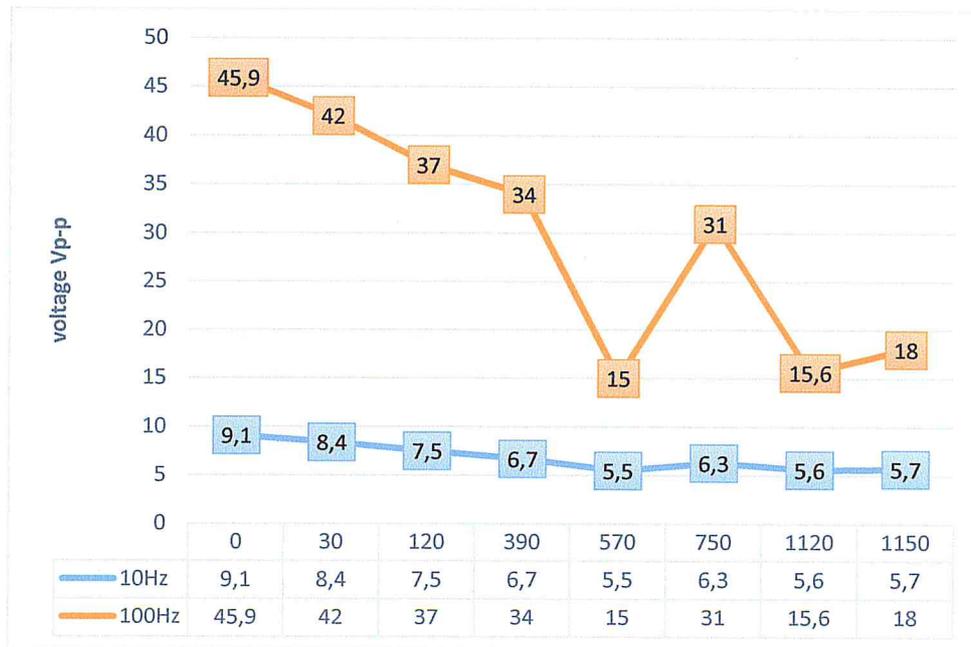


Figure 4.10 : Graphe comparatif des deux états de particule dans les deux fréquences .

Cette mise à l'échelle quadratique pause vers le bas lorsque les cellules sont en lévitation hors de la région de champ fort par DEP négative. Par conséquent, les trajectoires des particules et proportionnelles à la ligne de graphe.

3.1. Vérification de principe de fonctionnement du système :

Pour confirmer le bon fonctionnement de système de séparation, et son efficacité réponse au champ électrique, pour la séparation des microparticules diélectrique, nous avons proposé d'essayer de faire injecté les fluide normalement dans la séparateur

sans l'application de champ électrique, par conséquent, nous avons remarqué que les particules ne séparent pas aux deux sorties de micro-canal :

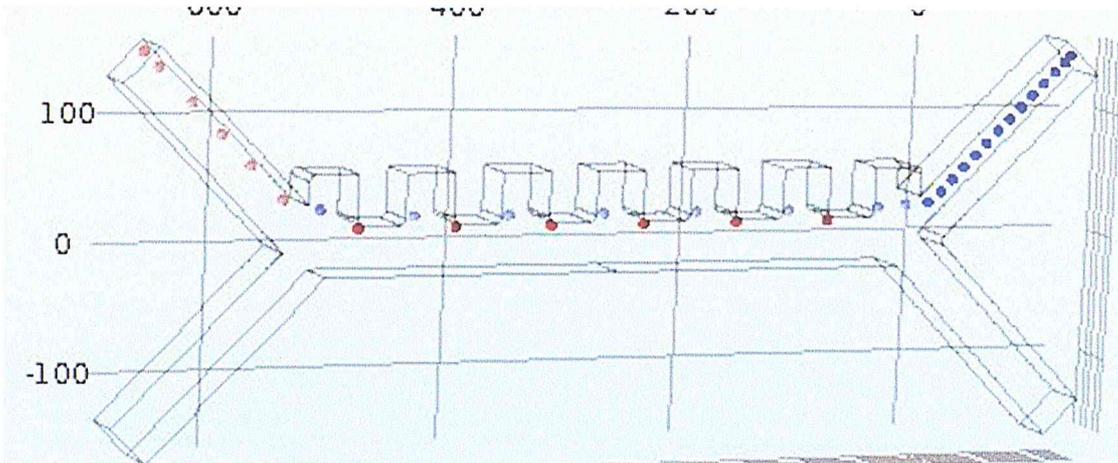


Figure 4.11 : Cas d'un champ électrique nul .

4. Conclusion :

Au cours de ces expérimentations de diélectrophorèse, nous avons pu observer la séparation des cellules du sang dans les séparateurs simulés, aussi bien. Nous avons montré que d'un point de vue technologique le système de séparation se prête à l'observation pour la DEP positive que pour la DEP négative. Toutefois, lorsque l'on s'intéresse à la variation de la force de DEP à la suite du changement de taille et de caractéristique diélectrique de ces structures, on constate alors que les expérimentations sont moins évidentes et ce malgré quelques premiers résultats encourageants.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Au travers de cette mémoire, nous avons abordé la problématique de la manipulation et de la séparation des micro et nano particules par diélectrophorèse telle que les cellules d'usage. Dans un premier temps, nous avons décrit succinctement les principaux effets électrocinétiques pouvant survenir lorsqu'un potentiel électrique est appliqué dans une solution colloïdale. Ces effets, concurrents de la diélectrophorèse, permettent d'agir directement sur les particules ou sur le fluide qui les entoure. Les particules sont alors soumises aux contraintes visqueuses exercées par le fluide.

Nous avons évoqué les principaux paramètres qui affectent ces effets électrocinétiques, à savoir : la fréquence du champ électrique appliqué, et la conductivité de la solution colloïdale. En partant d'une conception préexistante [Ref] en 2D, nous avons validé et développé un modèle 3D. Il fallait prendre en compte différents aspects physiques tel que : les micro-écoulements dans un fluide visqueux, la propagation du champ électrique à l'intérieur du fluide lui-même, l'effet de ce champ électrique sur les micro-particules autrement la polarisation et finalement les forces diélectrophorétiques engendrées ainsi que la dynamique causant le déplacement des particules en plus de l'effet de l'écoulement. En guise d'application, dans un premier stade, nous avons simulé le fonctionnement d'un dispositif permettant de sélectionner dans un fluide sanguin les globules blancs des globules rouges. Nous avons même étudié l'effet des différents paramètres géométriques, polarisation électrique et la fréquence du signal électrique, sur la réponse de ce dispositif et son pouvoir séparateur. Ensuite, dans un deuxième stade, nous avons développé le même dispositif afin qu'il puisse séparer des globules rouges sains de ceux qui sont malades (flagellés). Nous avons essayé de voir comment adapter les paramètres de notre dispositif séparateur afin qu'il puisse séparer efficacement les deux cellules. Le dispositif est basé sur l'emploi d'électrodes alternées attachées à un canal microfluidique. Cette succession alternée d'électrodes permet de créer localement une zone de fort gradient de champ électrique non uniforme distribuée le long du canal. Nous

avons, dans un premier temps, séparer les cellules de sang selon leur tailles, et selon leur viabilité, en utilisant le modèle simulé numériquement par la méthode des éléments finis sous COMSOL Multiphysics version d'essai gratuite.

Cette application est couramment utilisée pour valider la fonctionnalité biologique des séparateurs reposant sur l'emploi de la force de DEP. La séparation des cellules (les globules blancs) est quasiment parfaite car les propriétés électriques et géométriques de ces objets sont bien définies. En revanche, la séparation des globules rouge normale permis les malades est plus complexe à cause de leur taille variable.

Pour cette raison, on a proposé la méthode de séparation à deux étapes, une première utilise un composant avec trois sorties pour séparer selon la taille et le second à deux sorties selon la viabilité.

De nombreuses perspectives peuvent être envisagées. En effet, les dispositifs de séparation peuvent être employés dans le cadre d'applications de séparation de différentes espèces, biologiques ou non, suivant leurs propriétés électriques ou géométriques. Dans le cadre d'applications industrielles, ce type de séparateurs pourrait être utilisé afin de séparer des particules synthétisées une fois que celles-ci ont atteint les propriétés désirées. Par ailleurs, dans le cadre d'applications biologiques, les séparateurs peut aussi être employé pour étudier la viabilité de cellules suite à un stimulus. En effet, cette stimulation peut modifier les propriétés électriques des espèces biologiques et, par conséquent, la force de DEP. Ainsi, ce changement de propriétés électriques pourrait être détecté suivant le canal de sortie des espèces.

La manipulation de micro et nano particules par la diélectrophorèse permettent d'illustrer le potentiel de cette force surtout dans le cadre d'applications micro fluidiques appliquées à la biologie.

BIBLIOGRAPHIE

1. B. Lin, *Microfluidics, Technologies and Application*, Springer, New York, NY, USA, 2011.
- 2.
3. Y. C. Tan, J. S. Fisher, A. I. Lee, V. Cristini, and A. P. Lee, "Design of microfluidic channel geometries for the control of droplet volume, chemical concentration, and sorting," *Lab on a Chip—Miniaturisation for Chemistry and Biology*, vol. 4, no. 4, pp. 292–298, 2004.
4. Grier, D. G., *Nature* 2003, 424, 810–816.
5. Jen, C.-P., Huang, C.-T., Weng, C.-H., *Microelectron. Eng.* 2010, 87, 773–777.
6. McCloskey, K. E., Chalmers, J. J., Zborowski, M., *Anal. Chem.* 2003, 75, 6868–6874
7. Nilsson, A., Petersson, F., Jonsson, H., Laurell, T., *LabChip2004*, 4, 131–135.
8. F. F. Reuss, "Sur un Nouvel Effet de l'Electricité Galvanique," vol. 2, p. 327–337, 1809.
9. Network for marketing miniaturisation, <http://cordis.europa.eu>
10. G. E. Moore, "Cramming more components onto integrated circuits," *Electronics*, vol. 38, n°. 8, p. 114–117, 1965
11. Volpatti, L. R.; Yetisen, A. K. (Jul 2014). "Commercialization of microfluidic devices". *Trends in Biotechnology* 32 (7): 347–350. doi:10.1016/j.tibtech.2014.04.010
12. Tabeling, P. (2005). *Introduction to Microfluidics*. Oxford University Press

13. V. Chokkalingam, B. Weidenhof, M. Kraemer, W. F. Maier, S. Herminghaus, and R. Seemann, "Optimized droplet-based microfluidics scheme for sol-gel reactions" *Lab Chip*, 2010, doi:10.1039/b926976b.
14. Microfluidique, <http://Wikipedia.com>
15. Microfluidique application, <http://wikipedia.com>
16. L. G. Gouy, "Sur la constitution de la charge électrique à la surface d'un électrolyte," *Journal de Physique Théorique et Appliquée*, vol. 9, n° 1, p. 457-468, 1910.
17. D. L. L. Chapman, "A contribution to the theory of electrocapillarity," *Philosophical Magazine Series 6*, vol. 25, n° 148, p. 475, 1913
18. O. Stern, "Zur Theorie der electrolytischen Doppelschicht," vol. 30, p. 508-516, 1924.
19. Salomon Sven, "Manipulation de microparticules exploitant la force de diélectrophorèse : applications dédiées au tri d'espèces biologiques et à l'assemblage de nano objets", l'université de Toulouse, P .13.2011
20. Salomon Sven, "Manipulation de microparticules exploitant la force de diélectrophorèse : applications dédiées au tri d'espèces biologiques et à l'assemblage de nano objets", l'université de Toulouse, P .15.2011
21. P. Debye et E. Hückel, "Bemerkungen zu einem Satze die kataphoretische Wanderungsgeschwindigkeit suspendierter Teilchen," vol. 25, p. 49-52, 1924
22. L. H. Olesen, H. Bruus, et A. Ajdari, "ac electrokinetic micropumps: The effect of geometrical confinement, Faradaic current injection, and nonlinear surface capacitance," *Physical Review E*, vol. 73, n° 5, p. 056313, 2006