

République algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université Saad Dahleb Blida 1



Faculté des sciences
Département de physique

Mémoire de fin d'étude
Pour l'obtention du diplôme de Master en Physique
Option : Micro & Nano Physique

Thème :

**Etude et simulation par la méthode des éléments finis d'un
microcapteur biologique pour la détection des antigènes**

Présenté par :

MEDJADJ Abderahime
et
HADIDI Abderahime

Soutenu le 27 / 10 / 2021 devant le jury composé de :

Dr. SLIMANE LAFANE	MRB	CDTA	Président
Dr. A. HASSEIN-BEY	MCB	Université Blida 1	Examineur
Dr. N. BELGROUNE	MCB	Université Blida 1	Encadreur

Blida 1-2020/2021

RESUME

Dans ce projet, nous avons étudié divers aspects de la microfluidique touchant à la modélisation, la simulation par éléments finis (FEM) et proposé la conception, à partir de travaux antérieurs, d'un microcapteur biologique qui contient un ensemble de micropiliers utilisés pour détecter des biomolécules, par exemple des anticorps et des antigènes dans des solutions aqueuses. Les piliers sont recouverts d'un matériau actif qui adsorbe sélectivement les biomolécules dans le flux d'échantillons. La géométrie et les conditions de fonctionnement ont un impact sur la force et la diffusivité du signal qui sont visualisées dans les graphiques. La modélisation et la simulation par la méthode des éléments finis (FEM) de ce dispositif devront permettre d'abord de configurer et valider le modèle indépendant de l'espace analysant. Ensuite, faire une étude détaillée pour exporter la cinétique de réaction, puis configurer et résoudre ce modèle de biosenseurs. Le travail est axé sur le modèle de simulation de biocapteur basé sur des nanoparticules d'or (NPD) conçu en utilisant COMSOL Multiphysics, l'amplitude du champ de vitesse laminaire dans la cellule d'écoulement, la distribution de la concentration dans le flux d'analyte et la couverture de surface de l'adsorbé. Les espèces et la couverture de surface fractionnaire moyenne de l'analyte adsorbé ont été discutées à partir du modèle. Deuxièmement, les NPD sont modélisés

ملخص

في هذا المشروع ، درسنا جوانب مختلفة من الموائع الدقيقة المتعلقة بالنمذجة ، ومحاكاة العناصر المحدودة (FEM) واقترحنا التصميم ، استناداً إلى العمل السابق ، لمستشعر حيوي دقيق يحتوي على مجموعة من micropillars المستخدمة لاكتشاف الجزيئات الحيوية ، على سبيل المثال الأجسام المضادة ومستضدات في المحاليل المائية. الأعمدة مغطاة بمادة نشطة تمتص بشكل انتقائي الجزيئات الحيوية في تيار العينة. تؤثر الهندسة وظروف التشغيل على قوة وانتشار الإشارة التي تظهر في الرسوم البيانية. ستسمح النمذجة والمحاكاة باستخدام طريقة العناصر المحدودة (FEM) لهذا الجهاز أولاً بتكوين النموذج والتحقق منه بشكل مستقل عن مساحة التحليل. ثم قمنا بدراسة مفصلة لتصدير حركيات التفاعل ، ثم قمنا بتكوين هذا النموذج من أجهزة الاستشعار وحلها. يركز العمل على نموذج محاكاة جهاز الاستشعار الحيوي المستند إلى جسيمات الذهب النانوية (NPD) المصمم باستخدام COMSOL Multiphysics ، وحجم مجال السرعة الصفحي في خلية التدفق ، وتوزيع التركيز في تحليل التدفق والتغطية السطحية للمائع التحليلي. تمت مناقشة الأنواع ومتوسط تغطية السطح الجزئي للمادة التحليلية الممتصة من النموذج. ثانيًا ، تم تصميم نماذج NPD .

Abstract

In this project, we studied various aspects of microfluidics relating to modeling, finite element simulation (FEM) and proposed the design, based on previous work, of a biological microsensor that contains a set of micropillars used to detect biomolecules, for example antibodies and antigens in aqueous solutions. The pillars are coated with an active material that selectively adsorbs biomolecules in the sample stream. The geometry and operating

conditions have an impact on the strength and diffusivity of the signal which are visualized in the graphs. Modeling and simulation by the finite element method (FEM) of this device will first allow the configuration and validation of the model independent of the analyzing space. Then do a detailed study to export the reaction kinetics, then configure and solve this model of biosensors. The work is focused on the gold nanoparticle (NPD) based biosensor simulation model designed using COMSOL Multiphysics, the magnitude of the laminar velocity field in the flow cell, the concentration distribution in the flow analyte and the surface coverage of the adsorbent. species and the average fractional surface coverage of the adsorbed analyte were discussed from the model. Second, NPDs are modeled.

Remerciements

*Louanges au bon Dieu qui nous donné la foi et le courage
de mener À bien ce modeste travail.*

*Nous adresse notre profonde reconnaissance et nous
sincères remerciements à notre promoteur, Monsieur
BELGROUNE Nadir, pour son aide, sa
disponibilité, sans lui le travail accompli et Le savoir
acquis n'aurait jamais été possible.*

*Il nous fait bénéficier de ces expériences et de ses
compétences.*

*Merci aux membres du jury, D'avoir pris le temps et le
soin de lire ce rapport.*

*Nous remercions les enseignants du département de
physique qui ont participé à développer le niveau de nos
études.*

*Nous souhaite aussi remercier ici notre famille et notre
parents, qui ont toujours cru en nous et nous ont toujours
soutenu et poussé pour que nous arrivons jusque-là.*

Abderahime & Abderahim.

Dédicace

A ceux qui n'ont jamais cessé de nous encourager

Et de nos soutenir,

A ceux qui leur aide n'avons donné la volonté

D'aller toujours de l'avant,

A nous très chers parents, que Dieu les protège,

A nous merveilleuses familles,

A ceux qui nous donnent de l'amour et de la vivacité

A nous amis,

Nous dédions ce travail.

Abderahime & Abderahim

Table de matière

RESUME.....	i
ملخص.....	ii
Abstract	ii
Remerciements	iv
Listes des figures et tableaux	viii
Nomenclatureur	x
INTRODUCTION GENERALE.....	1
CHAPITRE 1 : ETAT DE L'ART SUR LES BIOCAPTEUR MEMS.....	3
1. Introduction	3
2 Les application des microsystèmes.....	3
2.1 Les capteurs MEMS :.....	4
2.2 Les MEMS Optiques (MOEMS) :	5
2.3 Les RF MEMS :	5
2.4 Les BioMEMS :	5
3. Les biocapteurs	6
3.1. Caractéristiques du biocapteur	7
3.2. Type de biocapteurs	8
3.3. Biocapteur selon le type de transducteur	8
4. Techniques de biodétection	11
5. Principe du dosage immunologique à flux latéral	11
5.1. Méthodes de détection	12
6. Nouvelles stratégies dans les IAFL	13
7. Conclusion.....	14
CHAPITRE 2	
PRINCIPE DE FONCTIONNEMENT ET METHODES DE SIMULATION	15
1. Introduction:	15
2. Principe de modélisation par MEF sous COMSOL Multiphysique	15
2.1. Introduction sur COMSOL Multiphysics	15
2.2. Résolution des EDP par la méthode des éléments finis (MEF)	16
2.3. Procédure d'introduction du model sous COMSOL Multiphysics	17
3. Méthodologie de simulation	19

3.1. Conception et principe de fonctionnement du biocapteur	19
3.2. Modèle de nanoparticules d'or (NPD) en multiphysique.....	23
4. Conclusion.....	25
CHAPITRE 3 : RESULTATS ET DISCUSSION	26
1. Introduction	26
2. Description géométrique des modèles simulés.....	26
2. 1 La géométrie du biocapteur	26
2. 2 La géométrie du NPD	27
3. Etude et analyse du comportement d'un fluide biologique dans un biocapteur	28
3.1. L'amplitude du champ de vitesse laminaire dans la cellule d'écoulement :.....	28
3.2. Distribution de la concentration dans le flux d'analyte	28
3.3. Distribution de la couverture de surface des espèces adsorbées	29
3.4. Couverture surfacique fractionnaire moyenne de l'analyte adsorbé PS.....	30
4. Etude du comportement du modèle de nanoparticule d'or (NPD)	31
6. Conclusion	32
CONCLUSION GENERALE.....	33
REFERENCES.....	34

Listes des figures et tableaux

Figure (1.1)	Visualisation de l'échelle d'un MEMS Image The Auto Channel	3
Figure (1.2)	Les quatre secteurs des MEMS	4
Figure (1.3)	Images Geek Mom Projects (a) Exemple d'un capteur gyroskopiqueContenu dans la puce MPU-6050 au centre du circuit imprimé GY-521, (b) Vue intérieure du capteurgyroskopiqueMEMS. La environ 800 μ mstructure mesure.	4
Figure (1.4)	Composants MEMS RF réalisés par XLIM (Unité Mixte de Recherche de l'Université de Limoges) : (A) commutateurs de type cantilever et (B) de type pont	5
Figure (1.5)	Générateur de gradient	6
Figure (1.6)	Schéma du biocapteur	7
Figure (1.7)	classification de biocapteur	8
Figure(1.8)	Le principe de la bandelette à flux latéral présenté avec dosage en sandwich	12
Figure (1.9)	Le principe de la bandelette à flux latéral	12
Figure (2.1)	Organigramme de simulation par COMSOL Multiphysics	17
Figure (2.2)	Schéma de la méthodologie de travail	19
Figure (2.3)	Le principe de fonctionnement du mirtocapteur biologique et le sens de circulation du fluide.	20
Figure (2.4)	Indice de réfraction de l'or.	23
Figure (2.5)	permittivité relative de l'or.	24
Figure (2.6)	Profondeur de la peau de l'or.	24
Figure (3.1)	La conception du biocapteur 3-D	26
Figure (3.2)	Le maillage du biocapteur	27
Figure (3.3)	modèle 3D des NPD	27
Figure (3.4)	Maillage des NPD	28
Figure (3.5)	L'amplitude du champ de vitesse laminaire dans la cellule d'écoulement	28
Figure (3.6)	Distribution de la concentration dans le flux d'analyte (a) à t=35s (b) à t=48s (c) à t=55s (d) à t=75s	29
Figure (3.7)	Distribution de la concentration dans couverture de surface des espèces	30

	adsorbées à $t = 35s$. (b) à $t=45s$ (c) à $t=55s$ (d) à $t=75s$	
Figure(3.8)	Couverture de surface fractionnaire moyenne de l'analyte adsorbé PS.	30
Figure (3.9)	Les pertes thermiques résistives dans la sphère d'or.	31
Figure (3.10)	Pertes résistives (w/m^3).	32
Tableau (1.1)	Les méthodes de détection les plus couramment utilisées dans les dosages à flux latéral [17]	13
Tableau (2.1)	Paramètre du modèle de biocapteur	20
Tableau (2.1)	Paramètre du modèle de biocapteur	20
Tableau (2.2)	Variable du modèle Biocapteur	21
Tableau (2.3)	Variable du modèle de NPD	25
Tableau (2.4)	Variable du modèle de NPD	25

NOMENCLATEUR

COMSOL	Computer solution
MEF	Méthode des éléments finis
EDP	Equation dérivé partiel
NPD	Nanoparticule d'or
IAFL	Immunodosage à flux latéral
FL	Flux latéral
LDE	Laser ou diode électroluminescente
ESI	Électrodes sélectives d'ions
TECSI	Transistors à effet de champ sensibles aux ions
OAV	Onde acoustique en vrac
OAS	Onde acoustique de surface

INTRODUCTION GENERALE

Le développement de la technologie des MEMS a atteint déjà un certain stade de maturité. A la base, ces microsystèmes permettaient l'intégration des système mécanique et électronique à des microdispositifs issus de la microélectronique, qui ont été très rapidement développés et enrichis par de nouvelles technologies telles que l'optique (MOEMS), microfluidique (BioMEMS), télécommunication (RFMEMS) etc ... [1-2]. Le cœur de ces nouvelles technologies est la microfluidique autrement dit, la manipulation contrôlée de microquantités de fluides dans des canalisations appelées microcanaux de dimensions comprises entre 10 et 500 μm . Par ailleurs, une nouvelle génération de microdispositifs appelés laboratoires sur puces ou LOC a été développée. Leur fonction essentielle est de pouvoir intégrer sur une même puce toutes les possibilités d'analyse et même de médication automatique μ -TAS que l'on peut trouver dans les laboratoires d'analyses biologiques et d'essais chimiques ou biochimiques.

Le microcapteur biologique peut être décrit comme un appareil avec une cuve à écoulement qui contient un ensemble de micropiliers utilisés pour détecter des biomolécules. Ces piliers sont recouverts d'un matériau actif qui adsorbe sélectivement les biomolécules dans le flux d'échantillons. Ces biomolécules réagissent alors en surface. Il offre des avantages en termes de faible coût, de simplicité, de rapidité, de stabilité et de portabilité, ce qui les rendent utilisés dans plusieurs domaines comme la médecine, la chimie, la recherche pharmaceutique, les sciences biomédicales, agricoles, alimentaires et environnementales. Généralement, ce biocapteur MEMS est une entité biologique capable d'être utilisée pour identifier (qualitativement ou quantitativement) une réponse à un changement environnemental [1].

Le travail présenté dans ce mémoire est consacré à la proposition de la conception d'un microcapteur biologique. Ce modèle proposé montre la détection de la présence des antigènes dans des solutions aqueuses. La modélisation et la simulation par la méthode des éléments finis (FEM) de ce dispositif en utilisant COMSOL Multiphysics devront permettre d'abord de configurer et valider le modèle indépendant de l'espace analysant. Ensuite, faire une étude détaillée pour introduire des nanoparticules d'or fonctionnelles de la surface active,

exporter la cinétique de réaction, puis configurer et résoudre ce modèle de biocapteur. Ce mémoire est structuré comme suit :

Le premier chapitre est consacré à l'état de l'art des microsystèmes et présentation de la technologie des biocapteurs MEMS. De part notre centre d'intérêt qui tourne autour de l'utilisation ces microcapteur dans les applications biologiques BioMEMS (*BiologicalMicroElectroMechanical System*).

Le second chapitre va trait le contexte méthodologique de la modélisation et par la méthode des éléments finis. nous allons définir le concept et détailler la description du principe de fonctionnement afin de pouvoir faire sa conception au complet. En suite, Nous détaillons les étapes et la procédure de simulation par le logiciel COMSOL Multiphysics et nous présenterons ainsi le modèle a simulé pour le biocapteur et les nanoparticule d'or.

Dans le dernier chapitre, nous présentons d'abord la description géométrique des modèle su biocapteur ainsi que les nanoparticule d'or. Plusieurs simulations ont été effectuées, par la suite, pour différents valeurs de concentration afin d'étudier le comportement d'un fluide biologique dans un biocapteur et aussi le comportement du modèle de nanoparticule d'or (NPD). En effet, les discussion résultats de simulation vont nous permettre de comprendre et prédire le fonctionnement de ce dispositif.

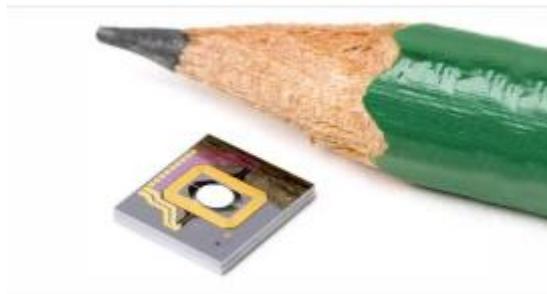
Enfin, on termine par les conclusions générales tirées de nos résultats et les perspectives de ce travail de mémoire.

CHAPITRE 1

ETAT DE L'ART SUR LES BIOCAPTEUR MEMS

1. Introduction

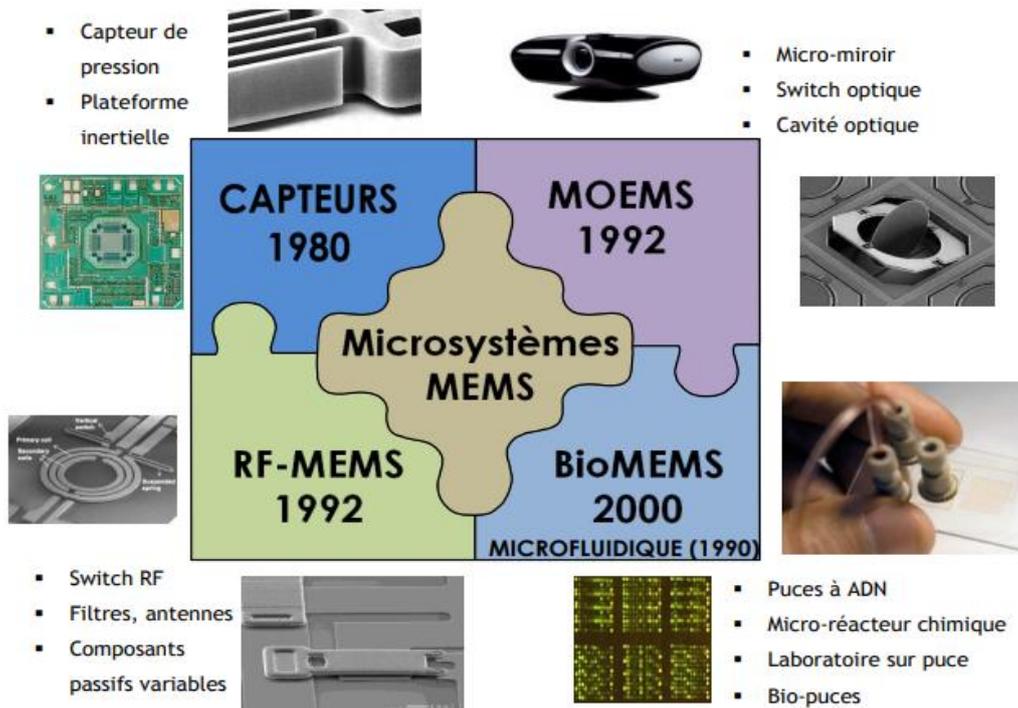
Les MEMS, acronyme de Micro Electro Mechanical Systems, sont des dispositifs miniaturisés combinant plusieurs principes physiques. Ils intègrent généralement des éléments mécaniques couplés à de l'électronique et sont réalisés par des procédés de fabrication issus de la microélectronique. Les MEMS exploitent, entre autres, des effets liés à l'électromagnétisme, la thermique et la fluïdique. Ils sont dans notre quotidien, au cœur de la téléphonie, de l'automobile, du médical, des chaînes de production ou des manettes de consoles de jeux. Leur taille est de l'ordre du millimètre carré (figure 1) ; les éléments de leurs structures (mécaniques) sont à l'échelle du micron ; à titre de comparaison, le diamètre moyen d'un cheveu est $75 \mu\text{m}$ et un globule rouge a une taille de $7 \mu\text{m}$. Utilisé en tant que capteur, un MEMS possède une partie mobile sensible à la variation d'une grandeur physique (vitesse, pression, direction ...). Cette variation est alors traduite en une grandeur électrique, analysée ensuite par la partie électronique du MEMS. Il possède parfois un micro-actionneur intégré qui, à partir d'un signal électrique, va agir sur la partie mécanique.[3]



Figure(1.1): Visualisation de l'échelle d'un MEMS Image The Auto Channel [2]

2. Les application des microsystèmes

Les avancées autour de la micro-technologie de réalisations des MEMS (basées sur le principe de la photolithographie) ont engendré une explosion des applications et une segmentation du domaine. On trouve quatre familles associées à leurs cadres applicatifs figure (1.2).



Figure(1.2):Les quatre secteurs des MEMS

2.1 Les capteurs MEMS :

Ils mettent en lien direct une déformation mécanique avec une variation électrique. On trouve par exemple des capteurs de pression (de type résistif) pour la surveillance de pneumatiques ou encore des chauffe-eaux, des capteurs d'accélération (de type capacitif) dans les airbags, la téléphonie portable, ou les manettes de consoles de jeux. (Voir ressource « Les MEMS : Réalisation de capteurs résonnants »). [3]

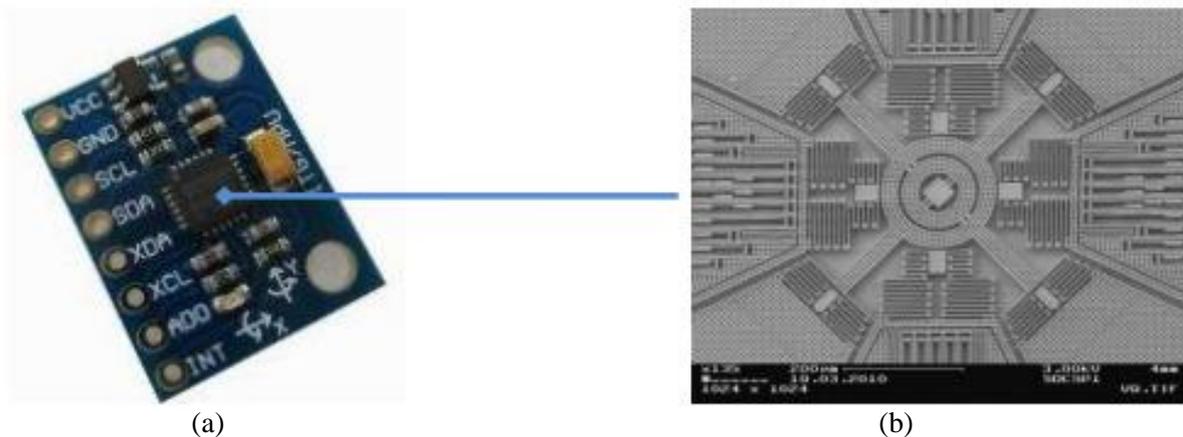


Figure (1.3):Images Geek Mom Projects (a) Exemple d'un capteur gyroscopique Contenu dans la puce MPU-6050 au centre du circuit imprimé GY-521, (b) Vue intérieure du capteur gyroscopique MEMS. La environ 800 μm structure mesure. [4]

2.2 Les MEMS Optiques (MOEMS) :

Micro-Opto-Electro-Mechanical Systems, permettent la manipulation d'une information lumineuse ou électromagnétique. Les MOEMS sont désormais omniprésents dans les vidéoprojecteurs où des millions de miroirs (de quelques microns chacun) définissent chaque pixel de l'image (technologie DMD : Digital Micromirror Device ou encore DLP : Digital Light Processor).

2.3 Les RF MEMS :

Ils trouvent leurs applications dans l'ensemble de la chaîne d'émission-réception d'un signal informatique. Les systèmes de communication sans fils utilisent des technologies MEMS RF, dispositifs micro-ondes avec une compacité importante, à consommation faible pour des performances RF sur une bande large.

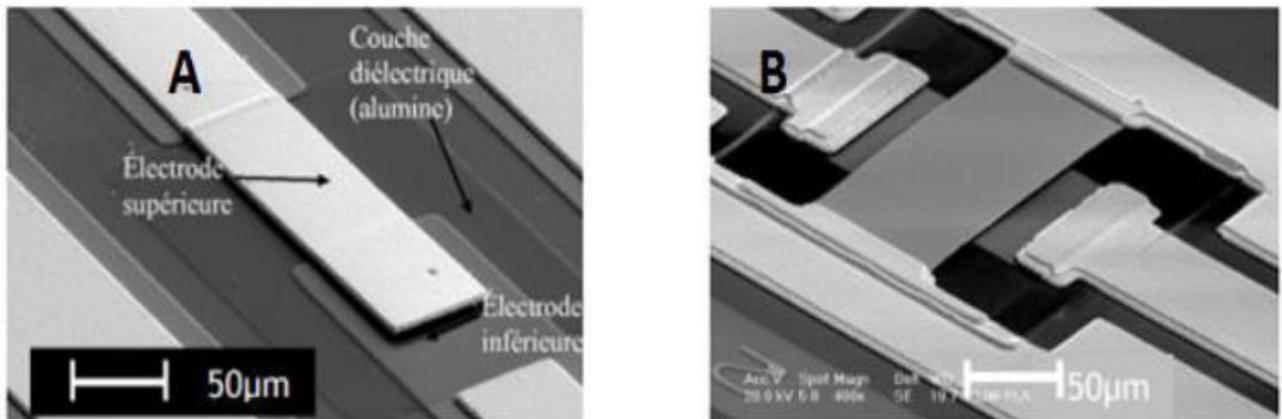


Figure (1.4) : Composants MEMS RF réalisés par XLIM (Unité Mixte de Recherche de l'Université de Limoges) : (A) commutateurs de type cantilever et (B) de type pont [3].

2.4 Les BioMEMS :

Ils sont Associés au laboratoire sur puce (LOC : Lab On Chip) ils permettent de développer des applications permettant d'interagir avec le vivant que ce soit à l'échelle des protéines (quelques nanomètres) à l'échelle cellulaire (quelques dizaines de microns) ou encore à l'échelle d'un tissu (quelques millimètres). Les BioMEMS intègrent des réseaux de micro-canaux où sont gérés les écoulements microfluidiques. Ils visent l'intégration de l'ensemble des étapes d'un protocole biologique sur un système miniaturisé de la taille typique d'une carte de paiement. On les retrouve sous l'application biopuces.[3]

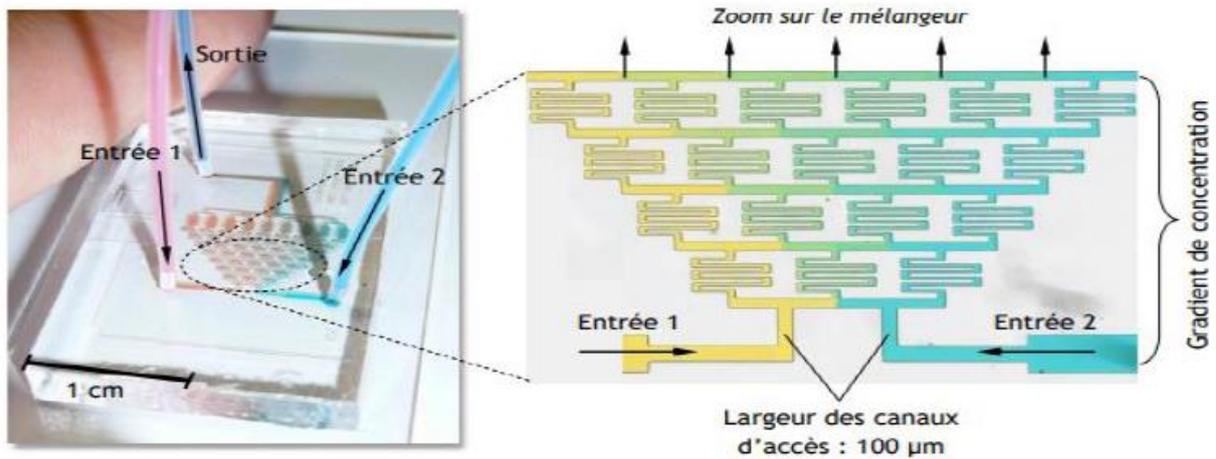


Figure (1.5) : Générateur de gradient

3. Les biocapteurs

Le terme « biocapteur » est abréviation « le détecteur biologique » et est un dispositif composé d'un transducteur et d'un élément biologique qui peuvent être une enzyme, un anticorps, ou un acide nucléique. L'élément ou le bioélément biologique agit l'un sur l'autre avec de l'analyte étant vérifiée et la réaction biologique est convertie en signe électrique par le transducteur. Chaque biocapteur a une composante biologique qui agit en tant que détecteur et composante électronique qui trouve et transmet le signe [5]

La première démonstration du concept de Biocapteur, a été donnée par Leland C. Clark Jr. en 1962 [6]. Depuis lors, divers biocapteurs ont été développés et appliqués dans les tests au point de service, les diagnostics à domicile, la surveillance environnementale, les laboratoires de recherche, l'industrie des procédés, la sécurité et la biodéfense et autres [6]. Dans le domaine médical, une majorité de biocapteurs sont inclus dans les glucomètres ; analyseurs de gaz du sang, analyseurs d'électrolytes, analyseurs de métabolites et divers détecteurs de drogue. Les biocapteurs sont largement appliqués dans les domaines mentionnés ci-dessus, car ils sont relativement peu coûteux à construire, fiables et très sensibles. Comme le montre la figure (1.6), le biocapteur se compose de trois parties principales : élément biologique sensible (biorécepteur), élément qui transforme le signal d'interaction entre le substrat et l'élément biologique en un autre signal (élément transducteur) et dispositif électronique associé qui affiche le résultat. Du fait de cette séparation par parties, les biocapteurs sont classés en éléments biorécepteurs et transducteurs [7].

On distingue trois classes de biorécepteurs : les récepteurs biocatalytiques, de bioaffinité et hybrides. Les récepteurs biocatalytiques sont des systèmes contenant des

enzymes (une ou plusieurs enzymes peuvent être utilisées), des cellules entières (bactéries, champignons, cellules eucaryotes, levures), des organites cellulaires et des tissus (plantes ou animaux) [7-8]. L'Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC) définit le biocapteur comme « un dispositif qui utilise des réactions biochimiques spécifiques médiées par des enzymes isolées, des systèmes immunitaires, des tissus, des organites ou des cellules entières pour détecter des composés chimiques généralement par des signaux électriques, thermiques ou optiques »[9].

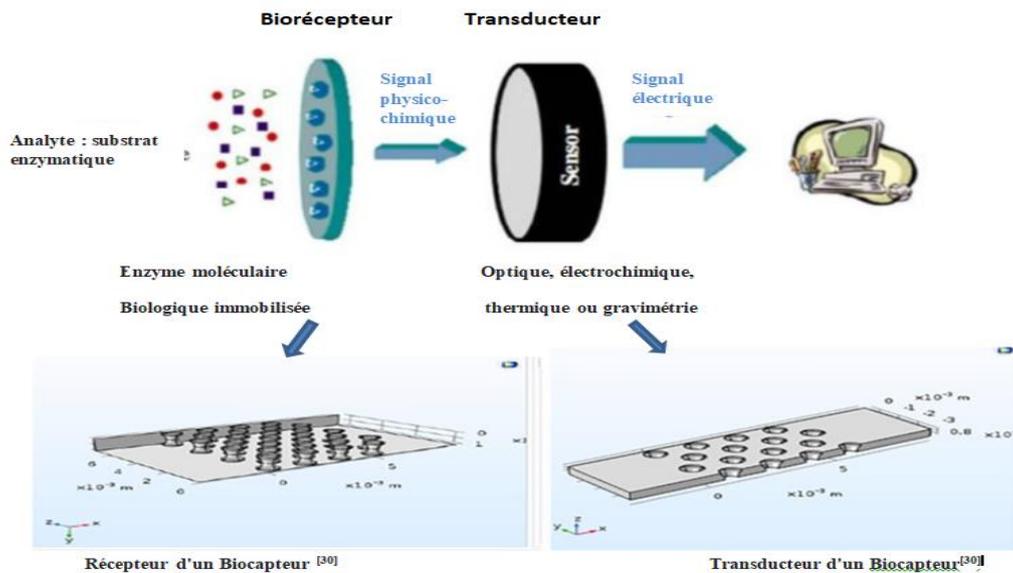


Figure (1.6):Schéma du biocapteur [10].

3.1. Caractéristiques du biocapteur

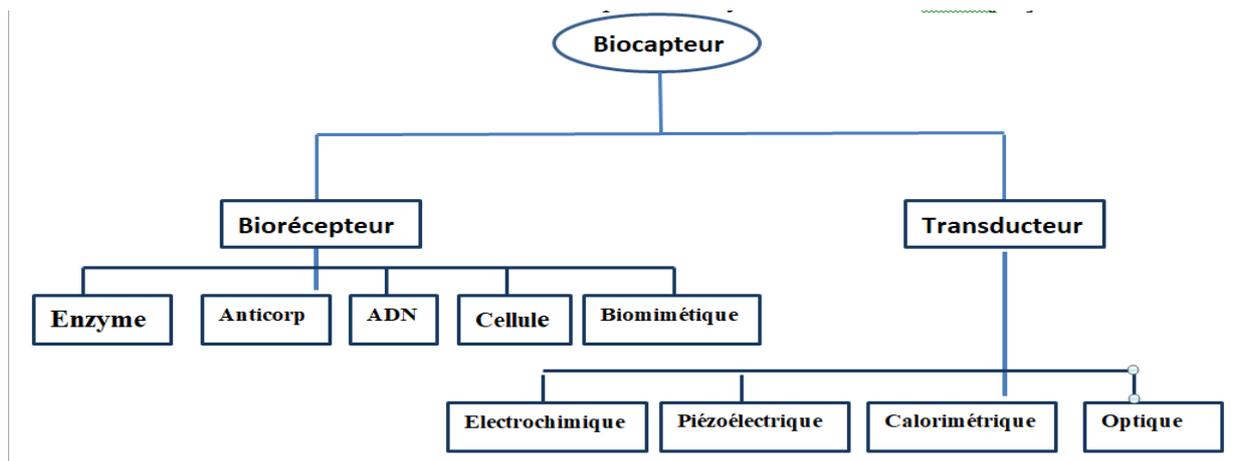
Généralement les biocapteurs MEMS comme tous les capteurs sont caractérisés par les paramètres suivants:

- **La sensibilité** et la réponse du capteur aux changements de concentration d'analyte.
- **La sélectivité** est la capacité du capteur à répondre uniquement à l'analyte cible. C'est-à-dire que le capteur ne répond pas à d'autres produits chimiques interférents.
- **La gamme:**La gamme de concentration sur laquelle la sensibilité du capteur est bonne. Parfois, cela s'appelle gamme dynamique ou linéarité.
- **Le temps de réponse** est le temps nécessaire au capteur pour indiquer 63 % de sa réponse finale en raison d'un changement progressif de la concentration en analyte
- **La reproductibilité** est la précision avec laquelle la sortie du capteur peut être obtenue

- **La limite de détection** est la concentration la plus faible de l'analyte à laquelle il y a une réponse mesurable
- **La durée de vie** est la période pendant laquelle le capteur peut être utilisé sans détérioration significative des caractéristiques de performance.
- La stabilité caractérise le changement de sa ligne de base ou de sa sensibilité sur une période de temps fixe [11].

3.2. Type de biocapteurs

Les Biocapteurs peuvent être classés en gros comme transducteurs ou biorécepteurs, qui peuvent être des dispositifs de bioaffinité ou des dispositifs biocatalytiques, comme le montre la figure (1.7). Dans les dispositifs de bioaffinité, l'analyte dans la solution se lie sélectivement à un récepteur immobilisé sur la surface du biocapteur. Dans les dispositifs biocatalytiques, une enzyme immobilisée sur la surface du biocapteur catalyse la substance cible.[11]



Figure(1.7):classification de biocapteur[11].

3.3. Biocapteur selon le type de transducteur

- **Biocapteur électrochimiques**

L'électrochimie est un très grand domaine et il y a beaucoup d'applications, actuellement les applications de capteurs électrochimiques en utilisant COMSOL, l'une de celles utilisées est les applications ampérométriques avec des transducteurs potentiométriques sont les transducteurs électrochimiques largement utilisés. ainsi Dans les transducteurs ampérométriques, le possible entre les deux électrodes est réglé et le courant produit par la rouille ou la diminution de type électro-actif est mesuré et peut être lié à la concentration de l'étude de l'attention. D'autre part, le platine, l'argent, l'or ou le carbone peuvent créer des

électrodes de matériaux à base inerte aux potentiels auxquels la réponse électrochimique a lieu. Le courant très faible des transducteurs potentiométriques mesure le potentiel des cellules électrochimiques. Les transistors à effet de champ (FET) sont des dispositifs potentiométriques basés sur la mesure du potentiel à une interface isolant-électrolyte. De plus, la grille métallique d'un FET peut être remplacée par une membrane sélective d'ions pour fabriquer un transducteur de pH (pH ISFET). Ils peuvent montrer des enzymes sur le visage d'un tel ISFET à pH pour créer des transistors à effet de champ sensibilisés aux enzymes (ENFET)[12]

- **Biocapteur ampérométriques**

En ampérométrie, le courant produit par l'oxydation ou la réduction d'une espèce d'analyte électroactif à la surface d'une électrode est surveillé dans des conditions de potentiel contrôlées. L'amplitude du courant est alors liée à la quantité d'analyte présente [13]. Les électrodes à oxygène de Clark représentent peut-être la base des formes les plus simples de biocapteurs à ampérométrie, où un courant est produit proportionnellement à la concentration en oxygène. Ceci est mesuré par la réduction de l'oxygénation d'une électrode de travail en platine par rapport à une électrode de référence Ag/AgCl à un potentiel donné. Typiquement, le courant est mesuré à un potentiel constant et c'est ce qu'on appelle l'ampérométrie. Si un courant est mesuré lors de variations contrôlées du potentiel, on parle de voltamétrie.

- **Biocapteurs potentiométriques**

Ces biocapteurs sont basés sur des électrodes sélectives d'ions (ESI) et des transistors à effet de champ sensibles aux ions (TECSI). Le signal de sortie primaire est probablement dû aux ions accumulés à l'interface de membrane sélective d'ions. Le courant traversant l'électrode est égal ou proche de zéro. L'électrode suit la présence de l'ion contrôlé résultant de la réaction enzymatique. Par exemple, l'oxyde de glucose peut être immobilisé sur une surface de l'électrode de pH. Le glucose n'a qu'une influence minimale sur le pH dans le milieu de travail ; cependant, le gluconate formé par voie enzymatique provoque une acidification. Un élément de biorecognition est immobilisé sur la surface externe ou capturé à l'intérieur de la membrane.

- **Biocapteurs optique**

Les biocapteurs à détection optique constituent la classe de biocapteurs la plus diversifiée car ils peuvent être utilisés pour de nombreux types de spectroscopie différents,

tels que l'absorption, la fluorescence, la phosphorescence, Raman, SERS, la réfraction et la spectrométrie de dispersion. De plus, ces méthodes spectroscopiques peuvent toutes mesurer différentes propriétés, telles que l'énergie, la polarisation, l'amplitude, le temps de décroissance et/ou la phase. L'amplitude est la plus couramment mesurée car elle peut être facilement corrélée à la concentration de l'analyte d'intérêt [13]. Dans les biocapteurs optiques, les fibres optiques permettent la détection de l'analyte sur la base de l'absorption, de la fluorescence ou de la diffusion de la lumière. Puisqu'ils ne sont pas électriques, les biocapteurs optiques ont l'avantage de se prêter à des applications in vivo et de permettre la détection de multiples analyses en utilisant différentes longueurs d'onde de contrôle.

- **Biocapteurs acoustiques**

Les dispositifs électroacoustiques utilisés dans les biocapteurs sont basés sur la détection d'un changement de densité de masse, de propriétés élastiques, viscoélastiques, électriques ou diélectriques d'une membrane constituée de matériaux chimiquement interactifs en contact avec un matériau piézoélectrique. Des transducteurs de propagation d'ondes acoustiques en vrac (OAV) et d'ondes acoustiques de surface (OAS) sont couramment utilisés. Dans le premier, un résonateur à cristal, généralement du quartz, est connecté à un amplificateur pour former un oscillateur dont la fréquence de résonance est fonction des propriétés de deux membranes qui lui sont attachées.

- **Capteur biomoléculaire**

Une biomolécule est très intéressée dans le domaine de la biodétection et de la nanotechnologie et de la simulation COMSOL Multiphysics, est toute molécule produite par un organisme à revenu, y compris de nombreux types de grandes macromolécules biomoléculaires telles que les protéines, l'ADN et les acides nucléiques, ainsi que de petites molécules telles que sous forme de métabolites et de produits naturels. Dans cette revue, ils présentent dans La détection biomoléculaire est devenue très clairement utilisée dans les diagnostics biomédicaux, la surveillance environnementale, la médecine légale et la défense civile. Les simulations COMSOL Multiphysics dans ce domaine des biocapteurs sont particulièrement intéressantes car elles peuvent être comparées entre la haute sensibilité des transducteurs optoélectroniques et la haute sélectivité de la reconnaissance des biomolécules, qui ont avec succès les propriétés physiques et chimiques. D'autre part, les nanotechnologies offrent des opportunités pour la conception de dispositifs de biodétection hautement sensibles

et sélectifs. Les nanoparticules métallique sont particulièrement et utilisent pleinement à cet égard en raison de leurs propriétés différentes [14].

4. Techniques de biodétection

Les biocapteurs peuvent être classés soit par le type de mécanisme de signalisation biologique qu'ils utilisent, soit par le type de transduction de signal qu'ils emploient. La transduction peut être accomplie via une grande variété de méthodes. La plupart des formes de transduction peuvent être classées dans l'une des trois classes principales sont:

- 1) Méthodes de détection électrochimique.
- 2) Méthodes de détection optique.
- 3) Méthodes de détection de masse.

Cependant, de nouveaux types de transducteurs sont constamment développés pour une utilisation dans les biocapteurs. Chacune de ces trois classes principales contient de nombreuses sous-classes différentes, créant un nombre presque infini de méthodes de transduction possibles ou de combinaisons de méthodes.

5. Principe du dosage immunologique à flux latéral

Le principe du LFA est simple : un échantillon liquide (ou son extrait) contenant les analytes d'intérêt se déplace sans l'aide de forces externes (action capillaire) à travers différentes zones de bandes polymères, sur lesquelles les molécules qui peuvent interagir avec l'analyte sont attachés. La bandelette réactive à flux latéral atypique se compose de membranes superposées montées sur une carte de support pour une meilleure stabilité et une meilleure manipulation. L'échantillon est appliqué à une extrémité de la bandelette, sur le tampon échantillon adsorbant, qui est imprégné de sels tampons et de tensioactifs qui rendent l'échantillon apte à interagir avec le système de détection. Le tampon d'échantillon garantit que l'analyte présent dans l'échantillon sera capable de se lier aux réactifs de capture des conjugués et sur la membrane. L'échantillon traité migre à travers le tampon de libération du conjugué, qui contient des anticorps spécifiques à l'analyte cible et conjugués à des particules colorées ou fluorescentes, le plus souvent des microsphères d'or colloïdal et de latex. L'échantillon, avec l'anticorps conjugué lié à l'analyte cible, migre le long de la bande dans la zone de détection. Il s'agit d'une membrane poreuse (généralement composée de nitrocellulose) avec des composants biologiques spécifiques (principalement des anticorps ou des antigènes) immobilisés en lignées. Leur rôle est de réagir avec l'analyte lié à l'anticorps conjugué. Le principe de construction du test de flux latéral est présentés à la figure (1.8)[18].

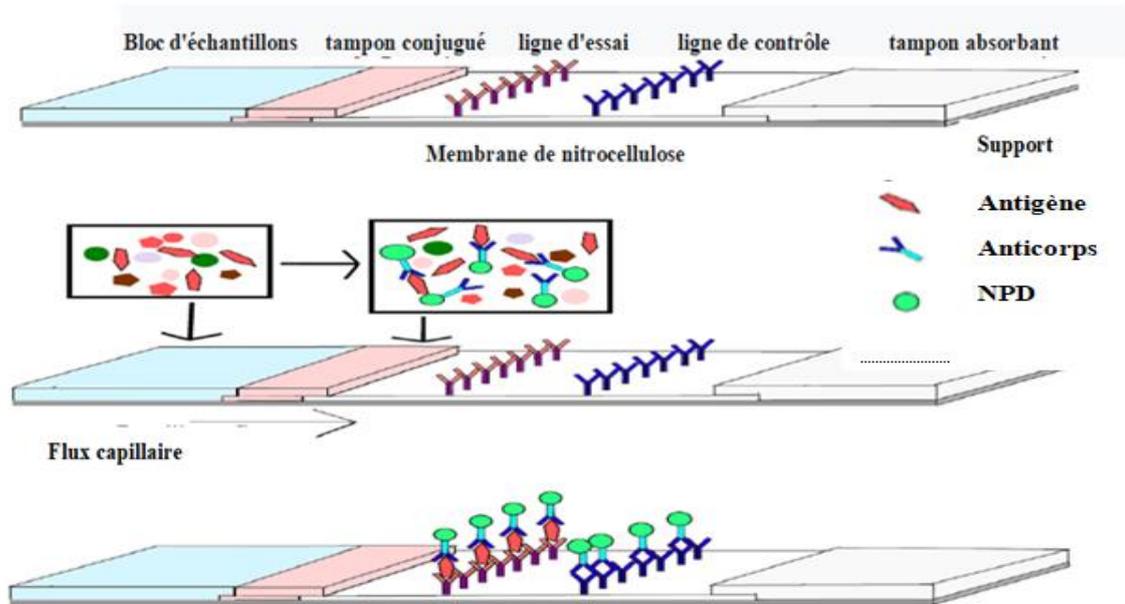
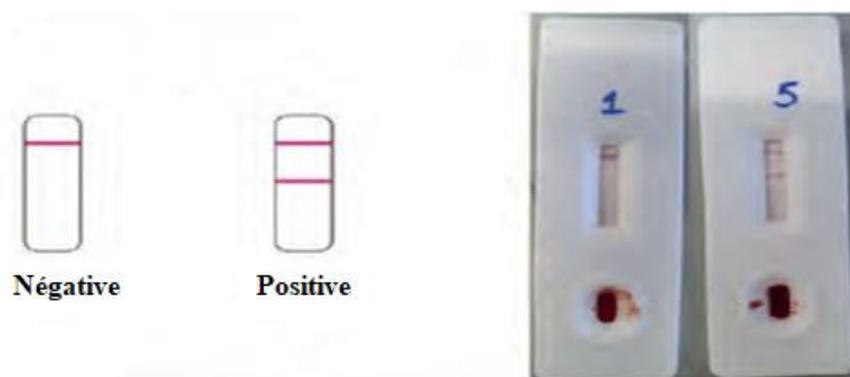


Figure (1.8).Le principe de la bandelette à flux latéral présenté avec dosage en sandwich

La reconnaissance de l'analyte de l'échantillon entraîne une réponse appropriée sur la ligne de test, tandis qu'une réponse sur la ligne de contrôle indique le bon écoulement de liquide à travers la bandelette. La lecture, représentée par les lignes apparaissant avec des intensités différentes, peut être évaluée à l'œil ou à l'aide d'un lecteur dédié. Afin de tester plusieurs analytes simultanément dans les mêmes conditions, des lignes de test supplémentaires d'anticorps spécifiques à différents analytes peuvent être immobilisées dans un format de matrice. Ainsi qu'un exemple d'application de la bandelette à flux latéral montrer dans la figure (1.9).



Figure(1.9):Le principe de la bandelette à flux latéral

5.1. Méthodes de détection

Étant donné que le LFIA est une technique basée sur les anticorps, la spécificité et la sensibilité peuvent être affectées par d'autres produits chimiques ayant des structures similaires, conduisant à des résultats faussement positifs. La sensibilité des dosages est limitée

par le Cd (constante de dissociation) du conjugué anticorps-antigène et par la lecture colorimétrique. Afin de surmonter ces limitations, des lecteurs et de nouvelles techniques biochimiques ont été développés pour améliorer la qualité des produits et la commodité du client. Le choix d'un système de détection est principalement déterminé par le marqueur utilisé dans l'analyse. Les colorants fluorescents ou les particules paramagnétiques ne peuvent pas être détectés directement à l'œil nu et nécessitent des lecteurs dédiés pour l'analyse quantitative (tableau 2.1). De plus, les méthodes de détection automatisées offrent des avantages par rapport à l'imagerie et au traitement manuels en termes de consommation de temps, d'interprétation des résultats et d'ajustement des variables[15]. .

Tableau(1.1). Les méthodes de détection les plus couramment utilisées dans les dosages à flux latéral [16]

Étiquettes \ Résultats	Quantitatif	Semi- quantitatif	Qualitatif
Étiquettes de couleur, par ex. nanoparticules d'or, latex coloré	Lecteurs de bande optique ou caméra (avec logiciel d'imagerie) pour la mesure de l'intensité des couleurs produites sur la ligne de test et de contrôle	Inspection visuelle de la barre d'échelle, où le nombre de lignes colorées est une indication de la concentration d'analyte	Inspection visuelle des couleurs de ligne
Étiquettes fluorescentes, par ex. points quantiques, complexes de ruthénium	Lecteur de bandelettes fluorescentes, enregistrant l'intensité de fluorescence		
D'autres étiquettes, par ex. étiquettes paramagnétiques, étiquettes enzymatiques, nanoparticules de carbone	Lecteurs de bandes magnétiques; détecteurs électrochimiques; lecteurs à chimiluminescence		

6. Nouvelles stratégies dans les IAFL

Ces dernières années, les avancées majeures dans le développement de IAFL ont inclus de nouvelles stratégies d'amplification du signal, des applications de nouveaux marqueurs, des systèmes de quantification améliorés et une détection simultanée. Certaines des nouvelles stratégies utilisées pour améliorer le signal des nanoparticules d'or colloïdales

(NPD) ont adopté la technologie d'amélioration de l'argent ou des combinaisons de NPD avec une enzyme (telle que la peroxydase de raifort), ce qui entraîne une amplification catalytique du signal [17]. Pour améliorer la sensibilité de détection, de nouveaux réactifs ont été identifiés, notamment des particules magnétiques telles que des nano-microsphères d'or, ou des immuno-nanoparticules, qui réduisent les limites de détection à au moins 0,1 ng/ml. Une autre façon d'augmenter la sensibilité du dosage est la mise en œuvre d'un système de quantité approprié tel qu'un contraste thermique, un laser ou une diode électroluminescente (LDE), qui peut entraîner une amplification du signal jusqu'à 1000 fois. Certains développements réussis de techniques de détection simultanée ont été décrits. Ceux-ci incluent une combinaison de nanoparticules d'or colloïdal et d'oligonucléotides pour la détection simultanée d'antigènes et d'anticorps et l'utilisation de deux tampons conjugués pour la détection simultanée de deux protéines. De plus, des combinaisons de IAFL avec des méthodes de calcul ont conduit au premier exemple de combinaisons avec portes logiques électroniques telles que « OU » et « ET », fournissant une nouvelle plate-forme de détection logique [18]-[16].

7. Conclusion

La technologie des biocapteurs MEMS est devenue un outil essentiel pour les applications médicales permettant, grâce à une approche multidisciplinaire, de développer des dispositifs portables pour le diagnostic et le pronostic médical. Les outils de détection existants utilisés en routine étant encombrants, chers à l'achat et surtout avec des temps d'analyse longs, les biocapteurs offrent des solutions rapides, sensibles, simples à mettre en œuvre, peu coûteuses et faciles à produire en masse pour la commercialisation.

CHAPITRE II

PRINCIPE DE FONCTIONNEMENT ET METHODES DE SIMULATION

1. Introduction:

Biocapteur contient un réseau de micropiliers utilisés pour détecter des biomolécules, par exemple des anticorps dans des solutions aqueuses. Les piliers sont recouverts d'un matériau actif qui adsorbe sélectivement les biomolécules dans le flux d'échantillons et les nanoparticules d'or (NPD) ont été utilisées comme matériau optiquement actif. Ces biomolécules réagissent alors en surface. Un signal proportionnel à la couverture de surface peut être détecté dans un capteur. La géométrie et les conditions de fonctionnement ont un impact sur la force et la diffusion du signal qui est visualisé dans les tracés. Egalement, des contraintes de fabrication, fixées par une distance minimale entre piliers.

Les nanoparticules ont plusieurs applications biomédicales et industrielles dans le diagnostic de maladies, la chimiothérapie ciblée et l'administration de médicaments. La multifonctionnalité et la taille submicronique sont les principales caractéristiques des nanoparticules. Les nanoparticules peuvent être intégrées à des ligands, des marqueurs d'imagerie, des agents thérapeutiques et d'autres fonctionnalités pour l'administration de médicaments et l'absorption cellulaire spécifiques à un site. Pour cette raison que, nous discutons l'application et la synthèse des nanoparticules d'or parmi toutes les métallo-nanoparticules.

2. Principe de modélisation par MEF sous COMSOL Multiphysique

2.1. Introduction sur COMSOL Multiphysics

COMSOL Multiphysics est un environnement intégré pour la résolution de systèmes d'équations aux dérivées partielles dépendant du temps ou stationnaires dans l'espace en une, deux et trois dimensions. De plus, de telles équations peuvent être couplées de manière presque arbitraire. COMSOL Multiphysics fournit des outils sophistiqués (et pratiques) pour la modélisation géométrique. Par conséquent, pour de nombreux problèmes standards, il existe des modes d'application prédéfinis qui agissent comme des modèles afin de masquer

une grande partie des détails complexes de la modélisation par équations. Les modes d'application utilisent le langage utilisé dans la discipline d'ingénierie respective [14].

COMSOL (anciennement connu sous le nom de FEMLAB) est un progiciel d'analyse et de résolution par éléments finis pour diverses applications de physique et d'ingénierie, en particulier les phénomènes couplés ou multiphysique. Il comprend un environnement complet pour modéliser tout phénomène physique pouvant être décrit à l'aide d'EDP. Il est devenu la norme de l'industrie pour la modélisation, la recherche, la conception et le développement multiphysiques (COMSOL 2008b ; Zimmerman 2006). Le progiciel prend en charge presque toutes les plates-formes (par exemple, Windows, Mac, Linux et UNIX). COMSOL permet de construire des systèmes couplés d'EDP. [15].

2.2.Résolution des EDP par la méthode des éléments finis (MEF)

COMSOL Multiphysics compile en interne un ensemble d'EDP représentant l'ensemble du modèle. Accéder à la puissance de COMSOL Multiphysics en tant que produit autonome via une interface utilisateur graphique flexible, ou par la programmation de scripts dans le langage MATLAB. Comme indiqué, la structure mathématique sous-jacente de COMSOL Multiphysics est un système d'équations aux dérivées partielles. En plus du mode physique et des modules, ceux-ci fournissent trois façons de décrire les EDP à travers les modes EDP suivants:

- Forme de coefficient, adaptée aux modèles linéaires ou presque linéaires.
- Forme générale, adaptée aux modèles non linéaires.
- Forme faible, pour les modèles avec des EDP sur les frontières, les arêtes ou les points, ou pour les modèles utilisant des termes avec des dérivées spatiales et temporelles mixtes.

En utilisant les modes d'application de COMSOL Multiphysics, qui peuvent effectuer différents types d'analyses, notamment:

- Analyse stationnaire et dépendante du temps.
- Analyse linéaire et non linéaire.
- Fréquence propre et analyse modale.

Pour résoudre les EDP, COMSOL Multiphysics utilise la méthode des éléments finis (MEF) éprouvée. Le logiciel exécute l'analyse par éléments finis avec le maillage adaptatif et le contrôle des erreurs à l'aide de divers solveurs numériques [13].

2.3. Procédure d'introduction du model sous COMSOL Multiphysics

Pour configurer et exécuter une simulation avec COMSOL Multiphysics, le flux de travail suivant doit être effectué comme indiqué sur la figure (2.1)



Figure (2.1) : Organigramme de simulation par COMSOL Multiphysics [19]

Une analyse complète d'un microdispositif par la méthode des éléments finis sous COMSOL Multiphysics doit comporter une série d'étapes séparées. En effet, une interface interactive permet de guider l'utilisateur novice ou même l'utilisateur expérimenté afin de ne rien omettre le long de cette procédure pouvant causer des problèmes de convergence ou des erreurs lors du lancement de l'opération de calcul [20].

La figure(2.1) résume ces étapes qui sont comme suit :

- Définition de la géométrie du microdispositif : On définit, en premier lieu, les formes et grandeurs géométriques constituant le modèle. Nous pouvons même entrer des géométries paramétrées afin de faciliter le balayage d'une large gamme de dimensions possibles à notre géométrie.
- Définition de la physique : Dans cette étape, nous pouvons choisir une physique unique adaptée à notre problème tel que: dynamique des fluides, structures mécanique, électrostatique, électromagnétisme, etc... Mais d'un autre côté, nous pouvons se rapprocher encore plus de la réalité en introduisant plusieurs physiques en même temps. L'exemple typique est celui du FSI où un couplage est nécessaire entre les équations décrivant les écoulements de fluides et le comportement de la structure mécanique. Nous pouvons enrichir notre analyse par l'adjonction de plusieurs physiques en même temps, nous permettons de prendre en compte tous les aspects du comportement de notre microdispositif :C'est l'approche multiphysique.

- Définition des paramètres des matériaux : Selon la ou les physiques sélectionnées auparavant, la liste des matériaux utilisés et leurs propriétés devront être introduites. Les propriétés d'homogénéité, d'isotropie, orthotropie, d'anisotropie peuvent être introduites. Une base de données conséquente alimente le programme. Si d'autres valeurs sont désirées, elles peuvent être introduites manuellement en remplissant les tenseurs appropriés (tenseurs d'élasticité, de permittivités électriques, de piézoélectricité, etc...).
- Définition des conditions aux limites : Afin de permettre aux simulations d'être le plus près possible de la réalité expérimentale et de limiter le nombre de solutions éventuelles, il est impératif de fixer des conditions aux frontières. Ces conditions peuvent être la valeur d'une grandeur physique imposée sur des surfaces ou des lignes ou même des points tel que le module de la vitesse à l'entrée d'un microcanal, la valeur de la pression appliquée sur une surface, la valeur de la tension électrique sur une face d'un dispositifs, etc ... Par contre, ces conditions peuvent être un type de comportement imposé sur une frontière tel que le mode de fixation d'une poutre (encastrée, libre, ressort,), périodicité sur une face pour la propagation d'une vibration (Bloch, continue, semi-infinie), etc ...
- Sélection du type d'analyse : Afin de fixer la méthode numérique de résolution, il est important de définir le type d'analyse demandé. En premier, nous trouvons l'analyse stationnaire qui calcule les solutions indépendantes du temps, autrement dit, les solutions en régime statique. Il y a ensuite le calcul des solutions dépendantes du temps. Finalement, il y a la résolution fréquentielle qui peut demander le calcul des valeurs propres à notre système ou bien le calcul en fonction de la fréquence.
- Maillage de la géométrie : Le maillage de la structure est l'étape la plus critique de la simulation car c'est du choix des dimensions et de la nature des éléments du maillage que peut dépendre la convergence ou pas vers une solution exacte, la mémoire vive nécessaire au sein de l'ordinateur pour calculer sans problème le dépassement, la vitesse de convergence et la précision de calcul.
- La phase du calcul et de l'exploitation des résultats : Une fois les étapes précédentes terminées, on pourra lancer l'étape de calcul qui peut être plus ou moins lente. Ceci dépend fortement de la complexité de la géométrie du système à étudier, de la puissance de calcul de l'ordinateur (carte mère unique ou plusieurs cartes mères multi-cœurs) et de la capacité de la mémoire vive (RAM). Une fois le calcul terminé, l'interface d'exploitation des résultats est très intéressante. En effet, les résultats de

simulations sont stockés en mémoire et n'importe quelle exploitation est possible.

Enfin, la solution est obtenue en résolvant le système discrétisé et les systèmes d'équations des variables du champ aux nœuds du maillage. Cette méthode à élément finis est très sollicitée dans l'utilisation pratique [21-22].

3.Méthodologie de simulation

Les méthodes utilisées pour concevoir le modèle de biocapteur en tant que bandelette de dosage immunologique à flux latéral à l'aide du logiciel COMSOL Multiphysics sont définies, comme le montre la figure (2.2), la modélisation informatique du Biocapteur basée sur des nanoparticules d'or (NPD) et introduire des NPD fonctionnels dans le Biocapteur maquettes.

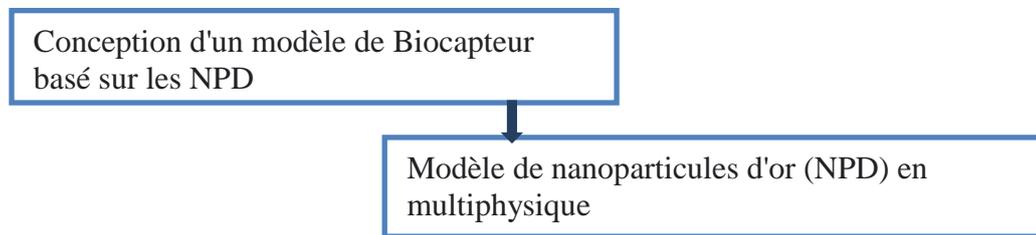


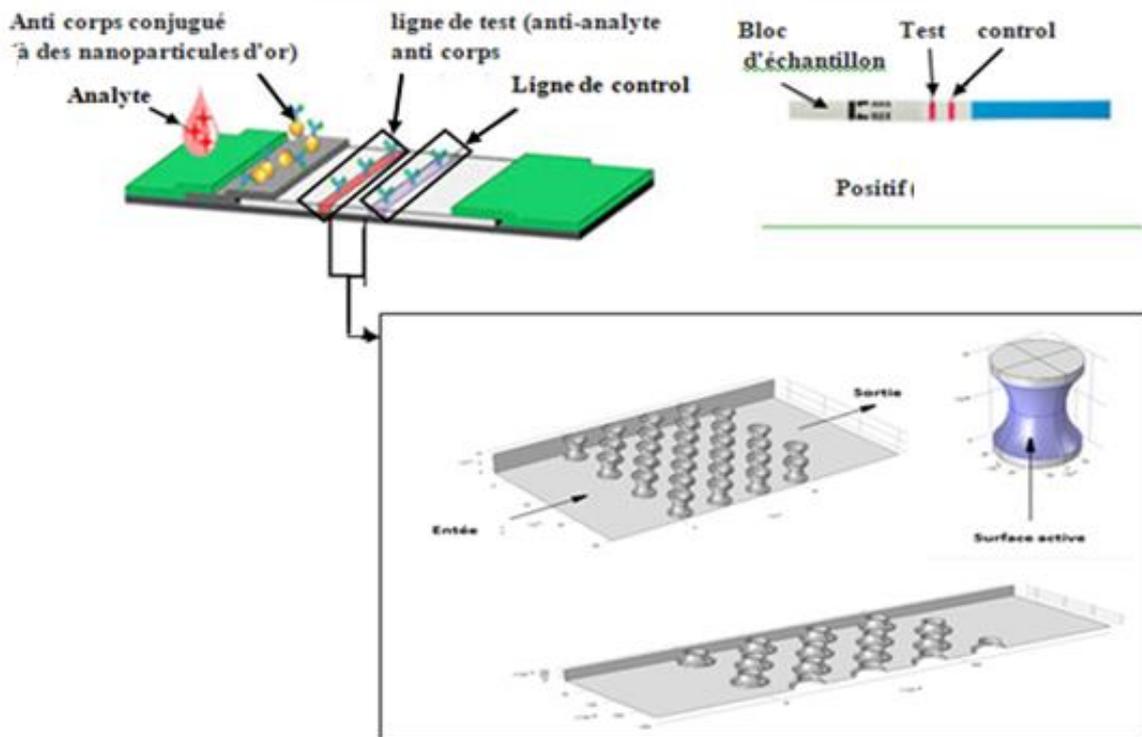
Figure (2.2) : Schéma de la méthodologie de travail

3.1.Conception et principe de fonctionnement du biocapteur

Le principe d'utilisation de ces dispositifs est relativement simple. Une cuve à écoulement dans un biocapteur contient un réseau de micropiliers utilisés pour détecter des biomolécules, par exemple des anticorps et des antigènes dans des solutions aqueuses. Les piliers sont recouverts d'un matériau actif. Les nanoparticules d'or (NPD) sont utilisées comme le matériau optiquement actif qui adsorbe sélectivement les biomolécules dans le flux d'échantillons. Ces biomolécules réagissent alors en surface. Un signal proportionnel à la couverture de surface peut être détecté dans un capteur. La géométrie et les conditions de fonctionnement ont un impact sur la force et la diffusivité du signal qui sont visualisées dans les graphiques. Egalement, des contraintes de fabrication, fixées par une distance minimale entre piliers. La taille de la grille est spécifiée par l'utilisateur de l'application. Les surfaces courbes du les piliers sont les seules surfaces actives à adsorber les molécules d'analyte [23]. le biocapteur porte des piliers, le rayon d'un pilier égal à 0.4mm, la grille de piliers à de Largeur totale de 0.0068 m et de longueur total de0.0056 m

La figure (2.3) illustre le principe de fonctionnement de ce biocapteur. Le fluide est déposé sur la zone d'analyse qui s'écoule dans le capteur de la zone d'entrée vers la zone de sortie, puis le fluide s'écoule dans la zone de conjugaison ou des anticorps liés aux

nanoparticules d'or tandis que le fluide entre en contact avec la surface active des piliers, ce dernier absorbe les particules d'analyte et cette application se fait dans la ligne de test après ce processus les nanoparticules donnent des lignes rouges au résultat.



Figure(2.3): Le principe de fonctionnement du mirtocapteur biologique et le sens de circulation du fluide.

➤ **Paramètre de biocapteur sous COMSOL Multiphysics**

Le tableau (2.1) et le tableau (2.2) montrent les paramètres et les variables du modèle de Biocapteur obtenu à partir de COMSOL Multiphysics qui contiennent l'abréviation, l'expression, la valeur et la description de données.

Tableau (2.1) : Paramètre du modèle de biocapteur.

Nom	Expression	Valeur	La description
k_ads	1e-2[m/s]	0.01 m/s	Constante de taux à terme
k_des	0.5[mol/m ² /s]	0.5 mol/(m ² ·s)	Constante de taux de retour
D	5 ^e -9[m ² /s]	5E-9 m ² /s	Diffusivité des gaz
Kf	2e-7[mol/m ² /s]	2E-7 mol/(m ² ·s)	Constante de taux à terme
Kr	4e-8[mol/m ² /s]	4E-8 mol/(m ² ·s)	Constante de vitesse inverse
u_in	2e-4[m/s]	2E-4 m/s	Vitesse d'entrée
N_w	4	4	Nombre de piliers à travers
R_pillar	0.4[mm]	4E-4 m	Rayon du pilier

R_c	6e-4[m]	6E-4 m	Rayon de carve-out
d_c	1.5e-4[m]	1.5E-4 m	Profondeur de coupe de la sculpture
x_c	R_pillar + R_c - d_c	8.5E-4 m	Position x du cercle de sculpture
R_c_1	6e-4[m]	6E-4 m	Rayon de carve-out
d_c_1	1.5e-4[m]	1.5E-4 m	Profondeur de coupe de la sculpture
x_c_1	R_pillar + R_c - d_c	8.5E-4 m	Position x du cercle de sculptur
W_tot	6.8e-3[m]	0.0068 m	Largeur totale de la grille de piliers
L_tot	5.6e-3	0.0056	Longueur totale de la grille de piliers (rangée extérieure)
d_wall	0.5e-4[m]	5E-5 m	Distance entre le bord du pilier et la paroi latérale de la cellule
d_z	$(W_{tot} - 2*R_{pillar}) / (N_w - 1)$	0.002 m	Espacement z entre les piliers
d_x	$(L_{tot} - 2*R_{pillar}) / (N_w - 1)$	0.0016 m	espacement x entre les pilier
W_box	12e-3[m]	0.012 m	Largeur de la cellule
D_box	1e-3[m]	0.001 m	Profondeur de cellule
H_box	6.9e-3[m]	0.0069 m	Hauteur de la cellule
d_pillar	$\sqrt{d_z^2 + d_x^2} / 2 - 2*R_{pillar}$	4.8062E-4 m	Distance actuelle la plus proche entre deux bords de pilier
d_pillar_allowed	0.1e-3[m]	1E-4 m	Distance minimale autorisée entre deux bords de pilier
R_max_allowed	$\sqrt{d_z^2 + d_x^2} / 4 - d_{pillar_allowed} / 2$	5.9031E-4 m	Rayon de pilier maximal autorisé
c_00	400[mol/m ³]	400 mol/m ³	Amplitude de l'impulsion d'injection
sol_tol	0.01	0.01	Tolérance relative des solveurs
end_time	250	250	Heure de fin de la simulation
d_time_value	0.5	0.5	Temps sans dimension pour le graphique de concentration
time_value	35	35	Temps pour les tracés dépendant du temps

Tableau (2.2) : Variable du modèle Biocapteur

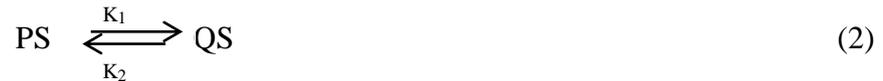
Nom	Expression	Unité	La description
r_ads	$(k_{ads} * c_p * sr.theta_free)$	mol/(....	Taux d'adsorption
r_des	$(k_{des} * sr.theta_{i_cs_p})$	mol/(...	Taux de désorption
r_éteindre	$(kf * sr.theta_{i_cs_pkr} * sr.theta_{i_cs}Q)$	mol/(...	Taux de trempe
C0	$C_{00} * gp1(t[1/s])$	mol/m ³	Concentration d'entrée

- **Définition du modèle**

Les réactions de surface des molécules d'analyte (P) peuvent adsorber et désorber des sites de surface (S) sur les surfaces des micropiliers selon :



L'analyte adsorbé (PS) peut se transformer en un état d'extinction (QS) qui ne contribue pas au signal du capteur. La réaction de trempe est réversible:



Le taux d'adsorption se montre avec l'équations :

$$r_{ads} = k_{ads} C_P \quad (3)$$

Où C_P est la concentration de P dans le cours d'eau. Le taux de désorption est linéaire en concentration d'espèces adsorbées en surface, C_{PS} :

$$r_{des} = k_{des} C_{ps} \quad (4)$$

La vitesse de la réaction de trempe réversible est donnée par :

$$r_{éteindre} = k_1 C_{ps} + k_2 C_{QS} \quad (5)$$

- **Transport de masse dans le flux d'analyte**

Les équations de l'interface Transport de Dilued Species décrivent le transport de l'espèce P dans le flux d'analyte selon :

$$\frac{\partial cp}{\partial t} + \nabla \cdot (-Dp \nabla cp) + u \cdot \nabla cp = 0 \quad (6)$$

Ici, D_p désigne le coefficient de diffusion (unité SI : m^2/s), cp désigne la concentration en espèces (unité SI : mol/m^3) et u est le vecteur vitesse (unité SI : m/s). La concentration de l'échantillon injecté est de $400 mol/m^3$ pendant 2,5ms. En raison de la diffusion juste avant la section d'entrée, une impulsion douce entre dans le capteur, qui est décrite par une distribution gaussienne à l'entrée de la cuve d'écoulement avec une concentration maximale de $80 mol/m^3$ (aux paramètres d'entrée par défaut) et un écart type de 2.

L'adsorption et la désorption de l'analyte sur les surfaces des piliers actifs donnent lieu à un flux net aux limites correspondantes à :

$$N_P = -r_{ads} + r_{des} \quad (7)$$

Ce flux massique dû à la désorption dépend de la concentration locale des espèces de surface adsorbées et est donc couplé aux équations des réactions de surface, décrites dans la section ci-après.

- **Transport de masse et réactions sur les surfaces actives:**

La diffusion surfacique est ignorée sur les surfaces actives. Par conséquent, en utilisant les réactions décrites par l'équation 1, l'équation 2 et l'équation 3, les équations d'équilibre pour les espèces de surface P et Q seront :

$$\frac{dcs.p}{dt} = rads - rdes - r\acute{e}teindre \quad (8)$$

$$\frac{dcsQ}{dt} = r\acute{e}teindre \quad (9)$$

Le taux d'adsorption dépend de la concentration des espèces P dans le flux d'analyte et donc les équations décrivant les réactions de surface (ci-dessus) sont couplées à celle du flux d'analyte libre, équation 4. L'écoulement d'un fluide: Le régime d'écoulement est laminaire dans la cellule, Le champ d'écoulement calculé sert d'entrée à l'équation 4, pour décrire le transport de masse convectif.

II.3.2. Modèle de nanoparticules d'or (NPD) en multiphysique

Une sphère nanoparticule d'or de rayon $r = 100$ nm est éclairée par une onde plane. La gamme de longueurs d'onde en espace libre est de 400 nm à 700 nm sera simulée dans le modèle . L'indice de réfraction complexe de la nanoparticule l'or est tiré de la base de données des matériaux optiques, où l'on trouve des fonctions d'interpolation pour un grand nombre de matériaux optiques couramment utilisés. Cette figure (2.4) montre l'évolution de la partie réelle et la partie imaginaire de l'indice de réfraction des nanoparticule d'or en fonction de la longueur d'onde en espace libre.

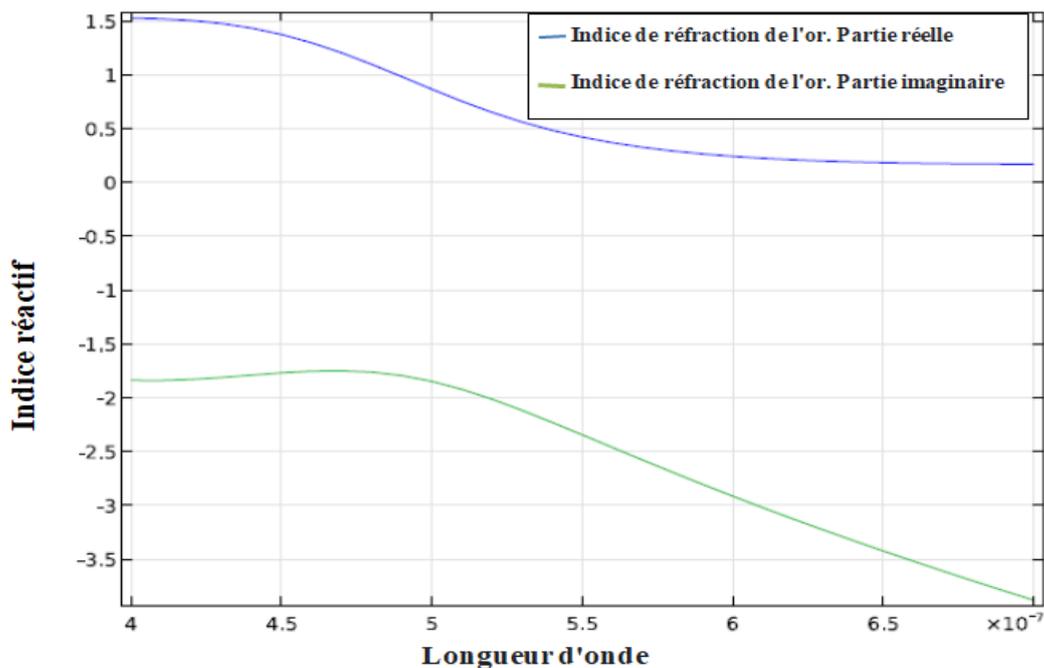


Figure (2.4) : Indice de réfraction de l'or.

A partir de l'indice de réfraction, la permittivité relative en fonction de la longueur d'onde est illustrée dans la figure (2.5), elle a été trouvée à partir de la relation donnée dans l'équation suivante:

$$\epsilon_r = \epsilon' - j\epsilon'' = (n' - jn'')^2 \quad (10)$$

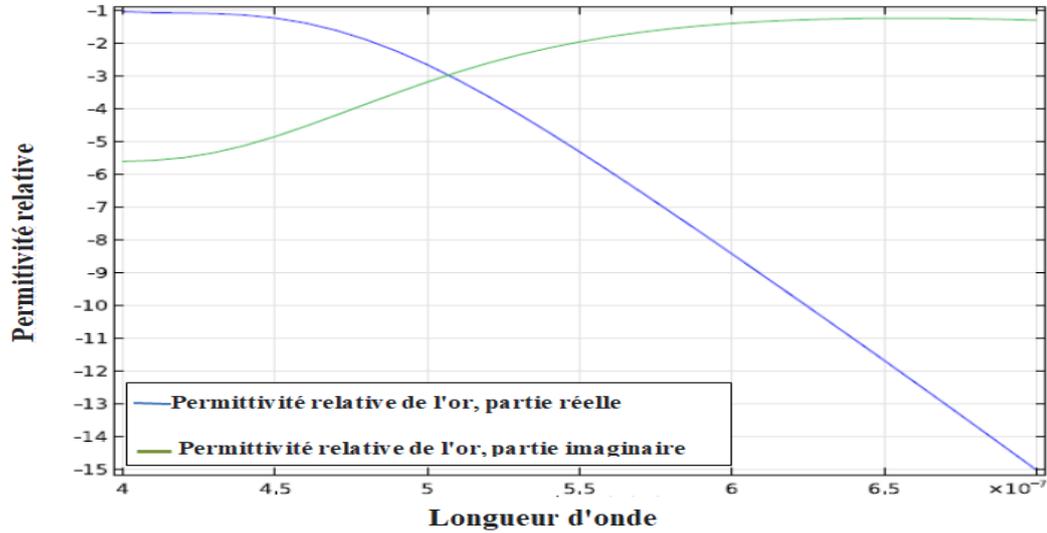


Figure (2.5) : permittivité relative de l'or.

Sur la plage de longueurs d'onde d'intérêt, il est possible de calculer la profondeur de la peau via la relation de l'équations (11) suivante :

$$\delta = \frac{1}{Re\sqrt{k^2_{0\epsilon r}}} \quad (11)$$

Où k_0 est le nombre d'onde en espace libre et ϵ_r est la permittivité relative à valeur complexe.

La figure (2.6) montre la permittivité relative toujours en fonction de la longueur d'onde.

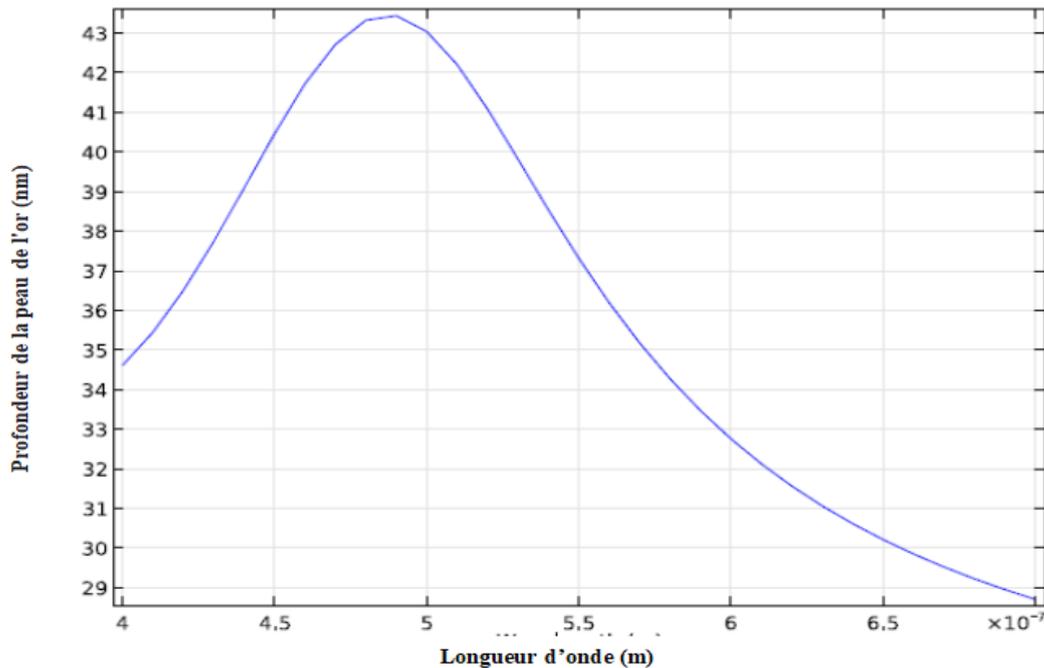


Figure (2.6) : Profondeur de la peau de l'or.

Le tableau (2.3) et le tableau (2.4) montrent les paramètres et les variables du modèle de nanosphère d'or obtenu à partir de COMSOL Multiphysics qui contiennent l'abréviation, l'expression, la valeur et la description de l'entrée.

Tableau (2.3) : Variable du modèle de NPD

Nom	Expression	Valeur	La description
r0	100[nm]	1E-7 m	Rayon de la sphère
Lda	400[nm]	4E-7 m	Longueur d'onde
t_air	lda/2	2E-7 m	Épaisseur d'air autour de S...
t_pml	lda/2	2E-7 m	Épaisseur de PML
h_max	lda/6	6.6667E-8 m	Taille maximale de l'élément, air

Tableau (2.4) : Variable du modèle de NPD

Nom	Expression	Unité	La description
l_or	int_L(ewfd.Qrh)	W	Pertes de chaleur
n_or	int_L(ewfd.nxxj*ewfd.kixx)/(pi*r0^3/3)		Indice de réfraction de l'or
epsilon_or	n_or^2		Permittivité réfractive de l'or
deltaS_or	1/real(sqrt(-(ewfd.k0*n_or)^2))	M	Profondeur de peau d'or

4. Conclusion

Dans les étapes précédentes, nous avons traité le modèle de simulation du biocapteur à base de nanoparticules d'or conçu en utilisant un progiciel (COMSOL Multiphysics), dans cette partie on a discutées à partir du modèle, la distribution de la concentration dans le flux d'analyte et la couverture de surface de l'adsorbé. Espèces et la couverture de surface fractionnaire moyenne de l'analyte adsorbé. Nous verrons les résultats dans la prochaine étape.

CHAPITRE 3

RESULTATS ET DISCUSSION

1. Introduction

Les capteurs dans le domaine biologique sont des dispositifs clés des techniques analytiques de détection et de mesure des biomolécules. L'application prédit les résultats des mesures de la concentration (ou l'activité) d'une biomolécule à partir d'une compréhension de simulation peut être utilisée comme exemple d'optimisation de la conception du détecteur afin d'obtenir un signal bien défini. Dans ce dernier chapitre, nous présentons d'abord la description géométrique des modèles du biocapteur ainsi que les nanoparticules d'or. Plusieurs simulations ont été effectuées, par la suite, pour différentes valeurs de concentration afin d'étudier le comportement d'un fluide biologique dans un biocapteur et aussi le comportement du modèle de nanoparticule d'or (NPD). En effet, les discussions des résultats de simulation vont nous permettre de comprendre et prédire le fonctionnement de ce dispositif.

2. Description géométrique des modèles simulés

2.1 La géométrie du biocapteur

La structure du Biocapteur MEMS proposée est composée d'un réseau de micropiliers. Les surfaces des piliers sont incurvées et recouvertes aux parois d'un matériau actif sélectif en nanoparticule d'or, qui permet l'adsorption des biomolécules d'analyte. Le modèle géométrique du dispositif complet intégrant la conception en 3 dimensions pris en compte pour la simulation est présenté dans la figure (3.1). Pour optimiser le calcul, la géométrie de modélisation se réduit à un quart de la géométrie complète grâce à la symétrie miroir.

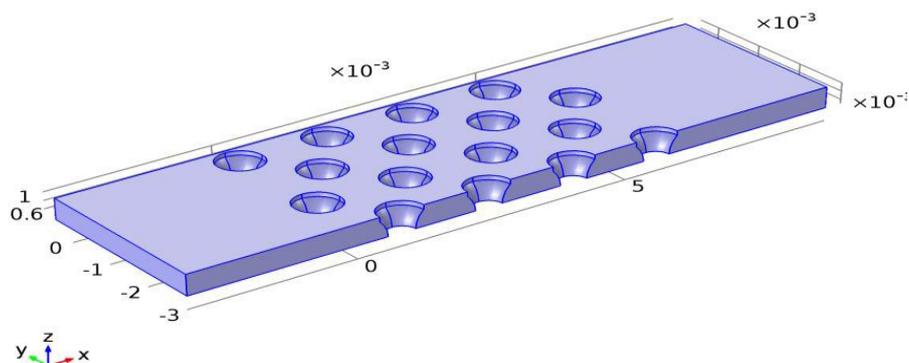


Figure (3.1) : La conception du biocapteur 3-D

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 de dispositifs. Pour cette simulation, nous avons sélectionné un maillage prédéfini grossier pour la géométrie entière comme il est montré dans la figure (3.2).

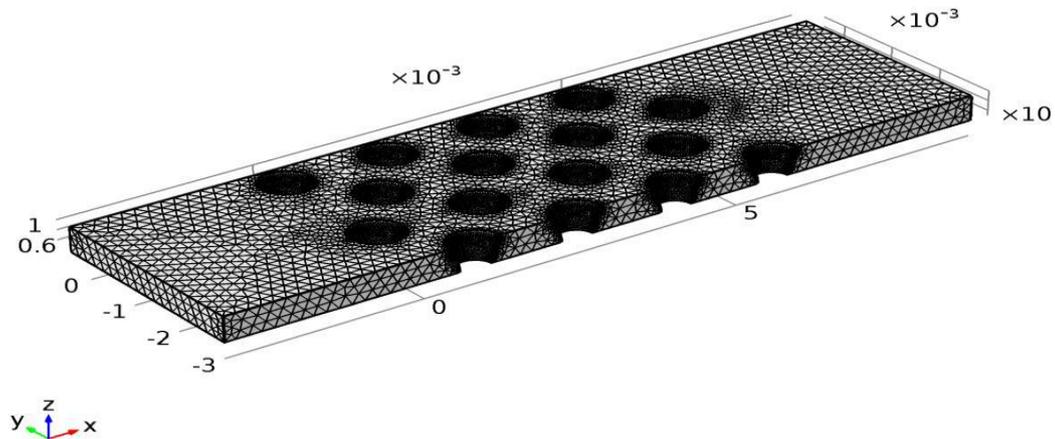


Figure (3.2) : Le maillage du biocapteur.

2. 2 La géométrie du NPD

Avec la géométrie du biocapteur en réseau de micropiliers, on opère un tri en fonction de la taille des pilier, des biomolécules et la surface actif utilisé. La géométrie du nanoparticule d'or NPD composé d'une sphère d'or de rayon $r = 100$ nm en 3 dimensions nécessite une étude pour avoir le model optimale. Cette géométrie de modélisation réduite à un quart de la géométrie complète grâce à symétrie miroir comme le montre la figure (3.3)

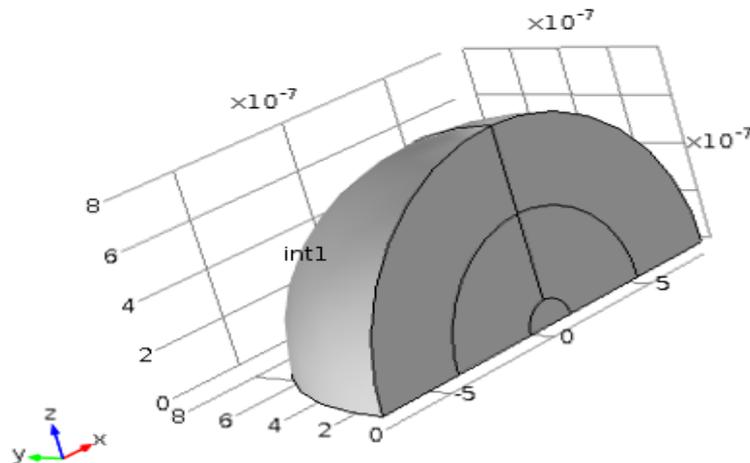


Figure (3.3) : Modèle 3D des NPD.

Un maillage régulier et adapté à la dimension du Nanoparticule d'or doit être utilisé. Pour cette simulation, nous avons sélectionné un maillage prédéfini grossier pour la géométrie entière comme il est montré dans la figure (3.4).

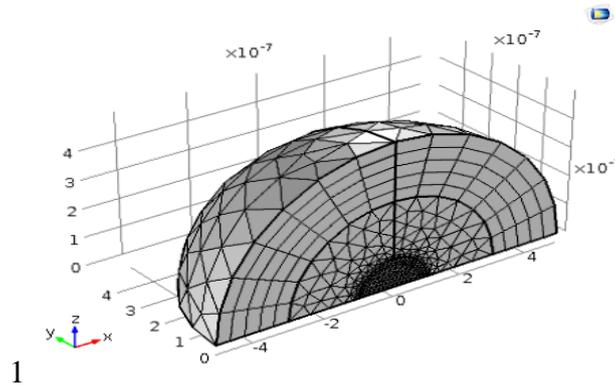


Figure (3.4) : Maillage des NPD

3. Etude et analyse du comportement d'un fluide biologique dans un biocapteur

3.1. L'amplitude du champ de vitesse laminaire dans la cellule d'écoulement :

En effet, nous avons mené des simulations afin d'analyser le comportement du fluide biologique dans le système de détection des biomolécules. Ainsi la figure (3.5) montre l'évolution de l'amplitude de la vitesse fluide biologique le long du dispositif biocapteur de l'entrée à la sortie à l'instant $t=100s$. Nous remarquons que la vitesse qui est maximale autour de la surface active des NPD piliers et diminue progressivement en se rapprochant des parois du champ

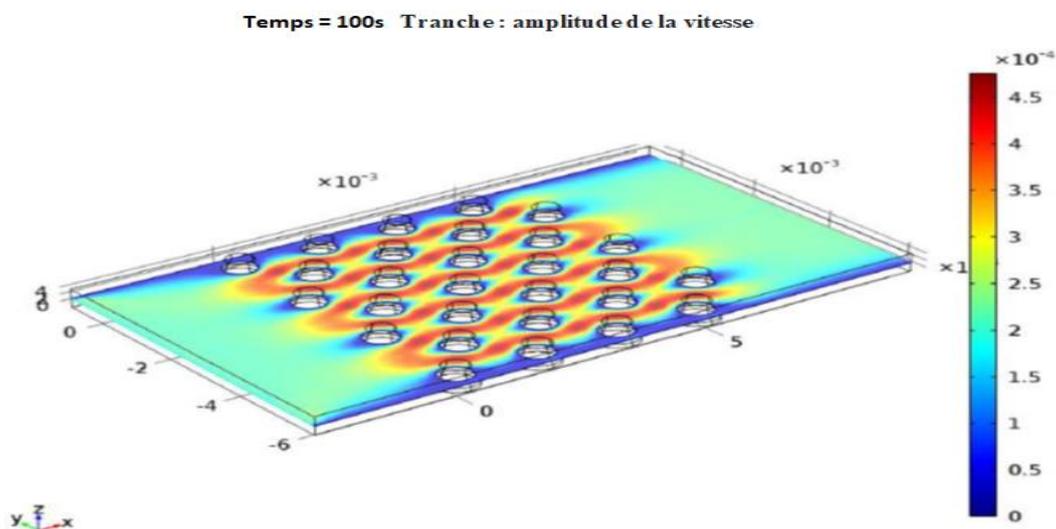


Figure (3.5) : L'amplitude du champ de vitesse laminaire dans la cellule d'écoulement.

3.2. Distribution de la concentration dans le flux d'analyte

Dans le but de l'étude de distribution de la concentration dans le écoulement d'analyte, nous avons pris quatre figure dans quatre périodes de temps différents figure (3.6-a) à $t=35s$, figure (3.6-b) à $t=45s$, figure (3.6-c) à $t=55s$ et figure (3.6-d) à $t=75s$. Le champ de concentration d'une biomolécule dans l'analyte balayant les piliers comme une vague de

l'entrée vers la sortie en fonction du temps. La colorimétrie et la hauteur de la vague représentent la concentration en mol/m³.

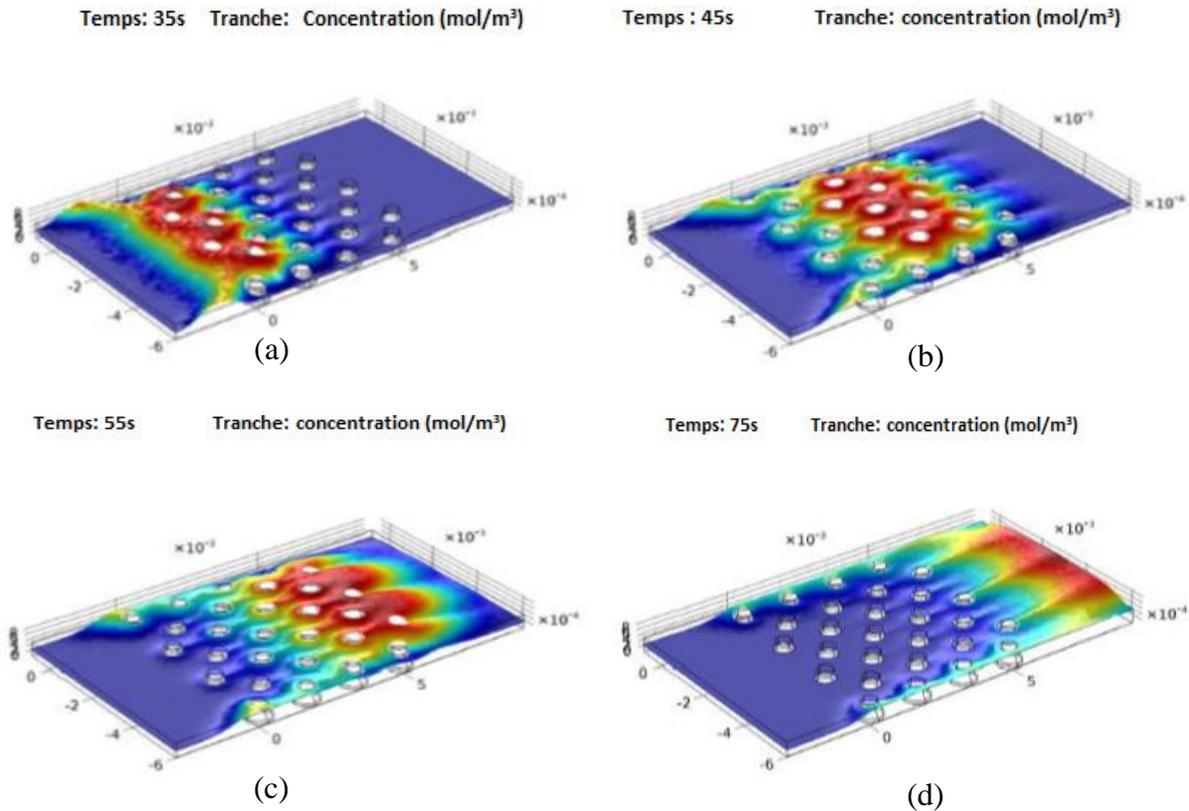


Figure (3.6) : Distribution de la concentration dans le flux d'analyte (a) à t=35s, (b) à t=45s, (c) à t=55s, (d) à t= 75s.

Les figures (3.6) montrent la distribution de la concentration de l'espèce, P, dans l'écoulement ainsi que la couverture relative des espèces adsorbées en surface active des pilier en NPD lorsque l'impulsion d'analyte traverse la cuve d'écoulement.

3.3. Distribution de la couverture de surface des espèces adsorbées

La distribution du champ de vitesse d'écoulement amène les piliers près de la paroi à atteindre leur niveau d'adsorption maximale à un moment ultérieur par rapport aux piliers du centre lorsque fluide biologique traverse la cuve d'écoulement. Les piliers près de la paroi mettent également plus de temps à libérer l'analyte adsorbé. La position d'un pilier dans un réseau a également un effet sur le niveau d'adsorption maximal et le moment où il est atteint. Les figures (3.7-a,b,c et d) montrent la distribution de la couverture relative de surface des espèces adsorbées par pilier en NPD lorsque le fluide biologique traverse la cuve d'écoulement en fonction du temps dans quatre périodes de temps différents (a) à t=35s, (b) à t=45s, (c) à t=55s, (d) à t=75s.

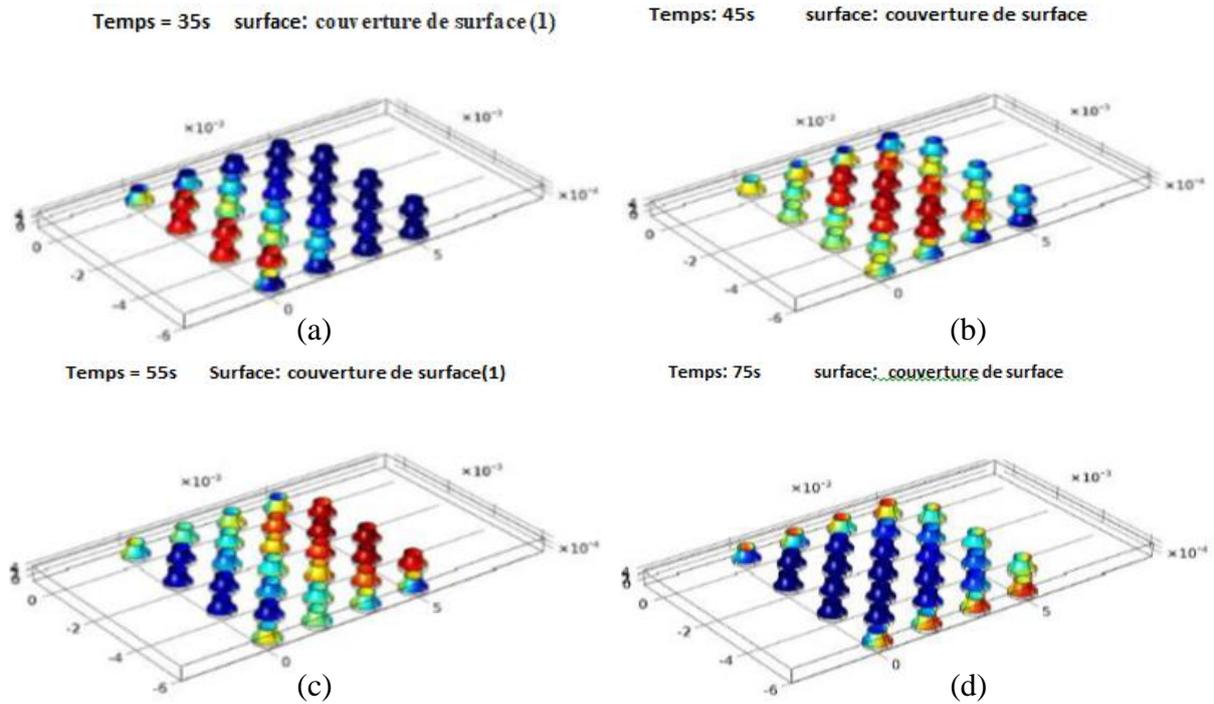


Figure (3.7): Distribution de la concentration dans couverture de surface des espèces adsorbées : (a) à $t = 35$ s, (b) à $t = 45$ s, (c) à $t = 55$ s, (d) à $t = 75$ s.

3.4. Couverture surfacique fractionnaire moyenne de l'analyte adsorbé PS

Les effets géométriques sur le niveau d'absorption maximal font que le signal du capteur devient relativement diffus, comme le montre la figure (3.8) les courbe de couverture de surface fractionnaire moyenne de l'analyte adsorbé PS en fonction de temps.

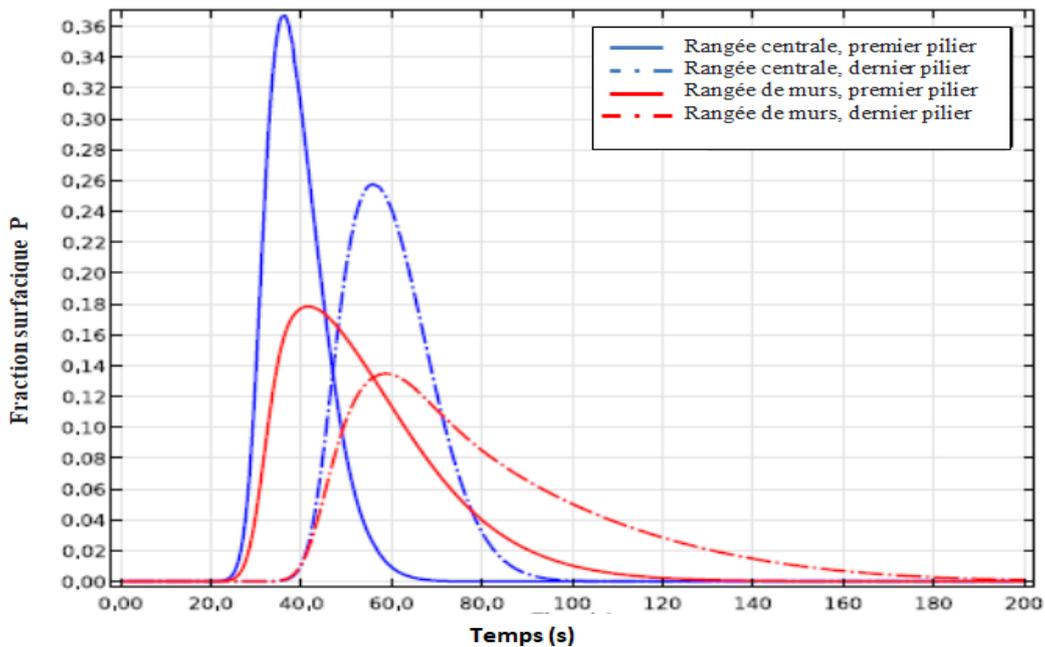


Figure (3.8) : Couverture de surface fractionnaire moyenne de l'analyte adsorbé PS.

Dans le modèle de biocapteur La distribution de vitesse du champ d'écoulement amène les piliers près de la paroi à atteindre leur niveau d'adsorption maximum plus tard par rapport aux piliers au centre lorsque fluide biologique traverse la cuve d'écoulement et les effets géométriques rendent le signal du capteur relativement diffus.

4. Etude du comportement du modèle de nanoparticule d'or (NPD)

Les résultats suivants se réfèrent au modèle de nanoparticule d'or qui représente la surface active sur le réseau des micropilières dans le biocapteur. Les pertes de chaleur dans les nanoparticules d'or sont montrés dans la figure (3.9) en fonction de la longueur d'onde Dans ce modèle de nanoparticules d'or à courtes longueurs d'onde, la particule absorbe préférentiellement les longueurs d'onde les plus courtes. Le rayon de la sphère peut également être modifié pour voir comment l'absorption dépend de la géométrie, selon les propriétés optiques des nanoparticules d'or, la diminution des pertes de chaleur commence à partir de 500 nm.

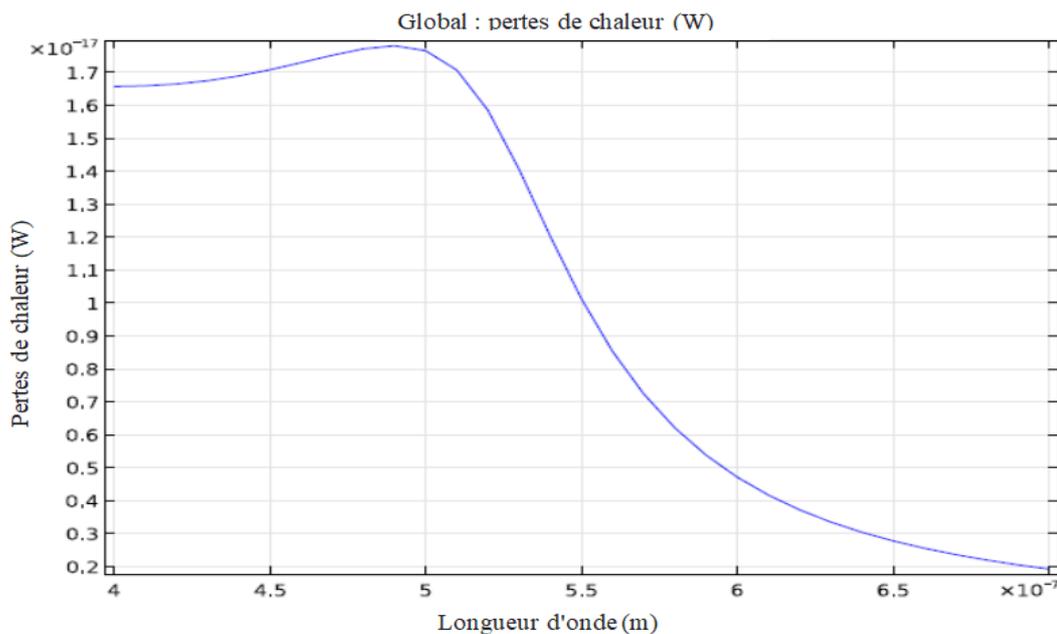


Figure (3.9) : Les pertes thermiques résistives dans la sphère d'or.

La figure (3.10) montre la distribution volumique des pertes thermiques résistives dans le sphère de nanoparticule d'or de l'écoulement du fluide biologique le long du volume de la NPD dans le biocapteur fonctionnant à la longueur d'onde $\lambda=0.7\mu\text{m}$. Nous obtiendrons un maximum de perte de chaleur autour de 7 mW/m³ au niveau des bords de la sphère d'or et un minimum au centre de la sphère.

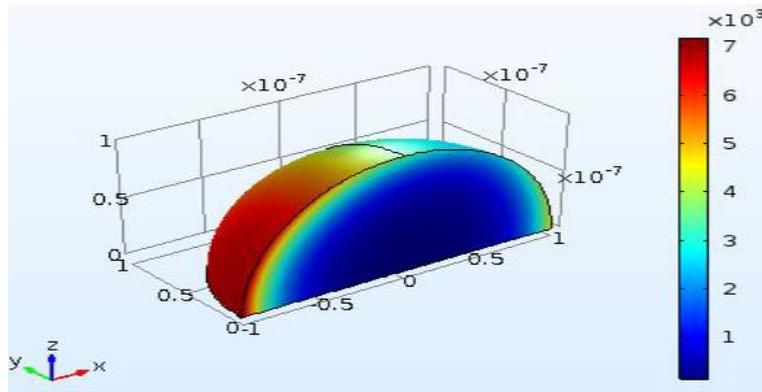


Figure (3.10) : Pertes résistives (w/m^3).

6. Conclusion

Le biocapteur était un outil utile utilisé pour caractériser l'interaction thermodynamique et cinétique des biomolécules. La distribution de la vitesse du champ d'écoulement fait que les piliers proches de la paroi atteignent leur niveau d'adsorption maximum à un moment plus tardif par rapport aux piliers au centre du flux. Dans le modèle des nanoparticules d'or à courte longueur d'onde, une seule sphère d'or diffuse la lumière vers l'avant, dans la direction de propagation de la lumière incidente

CONCLUSION GENERALE

Un microcapteur biologique ou le biocapteur MEMS est un dispositif confiné de dimensions inférieures à 1 mm dont il est capable de détecter certains éléments biologiques est capable de produire une perturbation avec un transducteur conventionnel qui est capable de générer un signal mesurable électrique ou optique. Les enzymes, les anticorps, les tissus et les micro-organismes ont été principalement utilisés comme éléments biologiques, bien que l'ADN et les récepteurs cellulaires aient également trouvé des applications. Cela permettra l'étude détaillée et le contrôle automatique de certains procédés, principalement dans les domaines de l'analyse clinique, de la fermentation, de la technologie alimentaire et du traitement des eaux usées. La conception et le modèle de biocapteur à base de nanoparticules d'or ont été réalisés à l'aide d'une analyse par éléments finis qui était un progiciel de solveur via le simulateur COMSOL Multiphysics. Le biocapteur était un outil utile utilisé pour caractériser l'interaction thermodynamique et cinétique des biomolécules afin que le biocapteur offre des avantages en termes de faible coût, de simplicité, de rapidité, de stabilité et de portabilité.

Deux étapes méthodologiques ont été proposées. La première étape a été modélisée de nanoparticules d'or à base de biocapteurs, tandis que la deuxième étape a été modélisée de nanoparticules d'or dans Multiphysics pour mesurer le diagramme de rayonnement en champ lointain qui montre qu'à de courtes longueurs d'onde, une seule sphère d'or diffuse la lumière vers l'avant, dans la direction de propagation de la lumière incidente. Et les pertes de chaleur dans les nanoparticules d'or via l'indice de réfraction, la permittivité relative et la profondeur de peau de l'or et qui indiquent que la particule absorbe préférentiellement les longueurs d'onde les plus courtes. La distribution de la concentration dans le flux d'analyte et la couverture de surface d'espèces adsorbées et Couverture surfacique fractionnaire moyenne de l'analyte adsorbé concerné dans le modèle de biocapteur basé sur des nanoparticules d'or NPD en multiphysique.

REFERENCES

- [1] M. Galindo, E. Institute of Biotechnology, National University of Mexico, Cuernavaca, “BIOSENSORS,” vol. II, no. BIOTECHNOLOGY – Vol. II-Biosensors.
- [2] <http://www.theautochannel.com/news/2009/10/06/480308.html>
- [3] Les Technologies MEMS Edité le 18/12/2014 Hélène HORSIN MOLINARO – Olivier FRANÇAIS
- [4] <http://www.geekmomprojects.com/gyroscopes-and-accelerometers-on-a-chip/>
- [5] [https://www.news-medical.net/health/Biosensor-Principles-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Biosensor-Principles-(French).aspx)
- [6] D. Newman, S. J. Setford. Enzymatic biosensors. *Molecular biotechnology*, “No Title,” vol. 1385/MB:32.
- [7] V. A  eris, “COMPUTATIONAL MODELLING OF BIOSENSORS UTILIZING INTERMEDIATE SUBSTANCES ,Doctoral dissertation Physical sciences, informatics (09 P),” 2013.
- [8] J. Davis, D. H. Vaughan, M. F. C. E. of biosensor construction “Elements of biosensor construction,” *Enzyme Microb. Technol.*, no. 17(12):1030–1035.
- [9] B. Advances, “Nanotechnology and biosensors. *Biotechnol Adv*,” no. OCTOBER 2004, 2016.
- [10] Nikhila P. Nambiar, Christy Paul, Greeshma Girish Aiswarya Velayudhan, S.D. Baby Sreeja  , P.R. Sreenidhi, *Materials Today: Proceedings journal homepage .Simulation study of micro fluidic device for biosensor application*
- [11] Q. W. Thesis, “Mathematical Methods for Biosensor Models Mathematical Methods for Biosensor Models,” 2011.
- [12] M. W. Al-mufti, U. Hashim, and T. Adam, “Simulation of Nano lab on chip devices by using COMSOL Multiphysics,” vol. 9, no. 2, pp. 1056–1061, 2013
- [13] COMSOL AB., *M ultiphysics C OMSOL Q UICK S TART AND Q UICK R EFERENCE*
- [14] M. Hanke, “Short Introduction to Comsol Multiphysics Starting Comsol Multiphysics,” pp. 1–6, 2006.
- [15] Q. Li, K. Ito, Z. Wu, C. S. Lowry, and S. P. L. Ii, “COMSOL Multiphysics : A Novel Approach to Ground Water Modeling,” vol. 47, no. 4, 2009.

[16] K. M. Koczula and A. Gallotta, "Lateral flow assays," no. June, pp. 111–120, 2016.

[17] A. Parolo, C. de la Escosura-Muniz, A. and Merkoci, "Enhanced lateral flow immunoassay using gold nanoparticles loaded with enzymes," *Biosens. Bioelectron.* *40*, 412–416 *CrossRef PubMed*, 2013.

[18] L. Chen, J., Fang, Z., Lie, P. and Zeng, "Computational lateral flow biosensor for proteins and small molecules: a new class of strip logic gates," *Chem.* *84*, 6321–6325 *CrossRef PubMed*, 2012.

[19] J. O. Wilkes, "Introduction to COMSOL Multiphysics," p. 168.

[20]. COMSOL Multiphysics 4.3a User's Guide, Copyright. (1998-2012), COMSOL. <http://www.mscs.dal.ca/cluster/manuals/comsol/modeling.pdf>

[21] Liu G. R., Quek S. S., "Finite Element Method - A Practical Course", Butterworth Heinemann, (2003).

[22] Grandin Jr. H., "Fundamentals of the Finite Element Method", Macmillan Publishing Company, New York, (1986).

[23] M. Weber, M. Reed, "Analyte Capture from Liquid Samples: Size Matters", *Proceedings of the COMSOL Conference 2013, Boston, MA*. Available from www.comsol.com/paper/analyte-capture-from-liquid-samples-size-matters-15985