Manipulation de microvolumes de liquides en vue d'applications biologiques

Christian Druon, Pierre Tabourier

▶ **To cite this version:**

Christian Druon, Pierre Tabourier. Manipulation de microvolumes de liquides en vue d'applications biologiques. 17e Congrès Français de Mécanique, 2005, Troyes, France. hal-00131354

HAL Id: hal-00131354
https://hal.science/hal-00131354

Submitted on 23 Oct 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Manipulation de microvolumes de liquides en vue d'applications biologiques

Christian Druon, Pierre Tabourier

Institut d'Electronique, de Microélectronique et de Nanotechnologie (IEMN)
UMR CNRS 8520, Avenue Poincaré, Cité Scientifique, BP 60069, 59652 Villeneuve d'Ascq Cedex, France

Résumé :

Ce papier vise à illustrer comment la microfluidique intégrée peut apporter une solution aux problèmes de manipulation de microvolumes d'échantillons liquides contenant des protéines à analyser par spectrométrie de masse (SM) de type ESI ou MALDI. Ces analyses en effet, sont actuellement au cœur des problèmes soulevés en biologie et constituent l'un des champs applicatifs à l'interface physique-biologie. Nous examinons plus particulièrement deux modes d'actuation de microgouttes de liquides biologiques présentant un intérêt pour les lab-on-chips dédiés aux analyses SM : le mode EWOD basé sur l'action d'un champ électrique et le mode SAW basé sur la génération d'ondes acoustiques. Nous indiquons dans quelles conditions il est possible avec de tels modes d'actuation, de réaliser des opérations microfluidiques de base : création de gouttes, fusion, déplacement, indispensables pour l'automatisation de certaines étapes de traitement des échantillons, préalables à l'analyse SM. Nous pointons les très bons résultats obtenus avec des microgouttes contenant des peptides mais aussi les difficultés encore rencontrées avec les protéines pour le mode EWOD par exemple. Les résultats présentés sont à l'état de l'art international et constituent une étape pour la conception de dispositifs intégrés plus avancés (lab-on-a-cell) pour l'étude d'une cellule unique ou d'un réseau organisé de cellules sous test par exemple, ou encore la conception d'interfaces pour la nanofluidique.

Abstract :

This paper is aimed at exemplifying how integrated microfluidics can be a solution to the handling of mirovolumes of liquid samples containing proteins to be analysed by mass spectrometry (MS) in ESI or MALDI mode. Such analysis indeed is currently at the heart of questions raised in biology and is one of the research fields at the interface between physics and biology. Hereafter two actuation modes for microdroplets of biologic liquid are examined in particular as they are of interest for lab-on-chips dedicated to SM analysis: the EWOD mode based on the action of an electric field and the SAW mode based on the generation of acoustic waves. We point out in which conditions basic microfluidic operations (droplet scission, fusion, transport) essential for the automation of sample treatment can be carried out before MS analysis from such actuation modes. We stress the very good results with microdroplets containing peptides but also difficulties still encountered with the EWOD mode for proteins. The results presented are at the state of the international art. They can be considered as a stage for the realization of more advanced integrated systems (lab-on-a-cell) for the study of a single cell or cells arranged in a network for example, or for the realization of interfaces connecting micro and nanofluidics.

Mots clefs :

Microfluidique ; Microgoutte ; EWOD ; SAW ; Biologie ; Lab-on-a-chip

1 Introduction

Les enjeux de la biologie concernent de nombreux domaines. Un domaine particulièrement important est celui de l'analyse de protéines par exemple. L'appareil d'analyse qui offre actuellement une très grande sensibilité est le spectromètre de masse (SM) de type ESI/MS (Electrospray Ionization Mass Spectgrometry) ou de type MALDI/MS (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Mass Spectrometry). Avant d'être analysé l'échantillon biologique doit subir un certain nombre d'opérations (tri, dessalage, concentration…) qui restent essentiellement manuelles, longues et coûteuses en matériel biologique. La tendance actuelle est

d'utiliser le moins possible de matériel et de réaliser en amont de l'analyse par SM ces opérations de préparation de l'échantillon de façon automatique. La microfluidique semble pouvoir apporter une réponse à ces deux préoccupations et à ces besoins. L'objectif ultime serait la mise au point d'un Lab-on-a-chip qui intégrerait les microdispositifs permettant la réalisation de toutes ces opérations. Dans un tel microsystème il est donc impératif de pouvoir transporter des petits volumes de liquide (inférieurs au microlitre).

2 Transport de liquide : flux continu ou flux discret

Le liquide biologique contenant des protéines subit au cours des divers traitements une opération de digestion qui consiste à couper ces protéines à l'aide d'enzymes spécifiques. Les fragments ainsi obtenus sont des peptides et ce sont eux qui sont analysés par le SM. Dans le microsystème, il est donc nécessaire de transporter des microvolumes de liquide contenant suivant le cas des protéines ou des peptides.

2.1 Flux continu

Pour faire circuler le liquide sous forme de colonne il faut organiser un flux. Il existe plusieurs méthodes pour obtenir un flux continu mais deux procédés sont couramment utilisés. On utilise soit l'effet électro-osmotique soit la poussée par pression.

2.1.1 Transport par effet électro-osmotique

Le transport par effet électro-osmotique est obtenu en appliquant une différence de potentiel entre les extrémités d'un capillaire (figure 1). Ce mode d'actuation impose des contraintes et présente certains inconvénients. En effet, il faut effectuer un traitement physicochimique de la paroi interne du capillaire pour obtenir une surface portant des charges fixes. Il faut aussi appliquer un champ électrique important ($>100 V.cm^{-1}$) ce qui entraîne un chauffage du liquide et une électrolyse au niveau des électrodes.

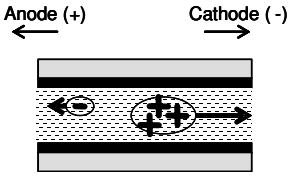

FIG.1 – Effet électro-osmotique obtenu avec la paroi traitée d'un capillaire

2.1.2 Transport par pression

La poussée par pression nécessite une pompe qui peut être soit interne soit externe au dispositif. Dans les microsystèmes les tailles des canaux font que les pressions nécessaires sont très importantes. Ainsi par exemple pour un microcanal de 10µm de diamètre et 1cm de longueur rempli d'eau il faut un différentiel de pression de plus de 6.10^5 Pa pour assurer un débit de $1 \mu L.min^{-1}$. De plus lors de l'utilisation de colonnes de chromatographie (capillaire rempli d'un matériau poreux) il faut des pressions de l'ordre de 10^7 Pa. Il n'existe pas actuellement de micropompes capables d'assurer de telles pressions. On utilise donc classiquement une pompe externe.

2.1.3 Méthode d'analyse actuelle

Les appareils commerciaux utilisent actuellement un système d'analyse en ligne comportant une colonne de chromatographie NanoLC suivie d'un dispositif ESI. La société Agilent vient de mettre sur le marché un système de taille centimétrique (figure 2) comportant une telle colonne où le transport de liquide se fait sous l'action d'une pression externe.

FIG.2 – Photo de la puce Agilent

2.2 Flux discret : transport de gouttes

Le transport de gouttes permet de s'affranchir d'une actuation par pression. L'objectif consiste à prendre en charge une goutte de liquide contenant les peptides et d'effectuer les opérations avant analyse par MALDI/MS. Au départ l'échantillon biologique est soumis à une électrophorèse 2D pour effectuer un premier tri de protéines. Ensuite la goutte contenant les protéines d'intérêt subit des opérations de dessalage puis de digestion. Il faut donc mettre en œuvre un processus d'actuation permettant de manipuler ces microgouttes. Nous nous intéressons ici à deux méthodes pratiques et efficaces pour manipuler ces microgouttes. L'une concerne une actuation par champ électrique, l'autre utilise les ondes acoustiques de surface.

3 Manipulation de microgouttes avec un champ électrique

Un champ électrique est capable de déplacer des particules dans un fluide isolant ou de déplacer un fluide isolant. On parle alors d'effet diélectrophorétique. Un liquide conducteur peut être déplacé par un champ électrique continu. On parle dans ce cas d'électromouillage.

3.1 Effet diélectrophorétique

Lorsqu'on applique un champ électrique E à un milieu isolant une force F apparaît [1]:

$$\vec{F} = -\frac{1}{2} E^2 \cdot \overrightarrow{\text{grad}}\, \varepsilon$$

Cette force existe dès l'instant où il y a un gradient de permittivité dans la zone de champ. Elle permet de déplacer des particules dans un fluide isolant ou de déplacer un liquide isolant entre deux plans. La figure 3 montre le principe de transport d'un volume de liquide.

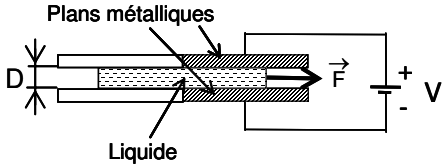

FIG.3 – Schéma de principe de la structure utilisée pour le transport diélectrophorétique d'un liquide

La force électrique agissante par unité de longueur transversale est donnée par :

$$F_e = \frac{\varepsilon_0 (\varepsilon_r - 1) V^2}{D}$$

Dans cette formule ε_0 est la permittivité du vide, ε_r est la permittivité relative du liquide, V est la tension appliquée et D la distance entre plans conducteurs. La force étant proportionnelle au carré du champ électrique, il est possible d'utiliser un champ alternatif. Les liquides d'intérêt biologique ne sont pas isolants

mais on peut travailler à une fréquence suffisamment élevée pour que les déplacements de charges soient négligeables et donc retrouver les conditions diélectrophorétiques.

3.2 Effet EWOD et déplacement de liquides conducteurs

3.2.1 Effet EWOD

Un champ électrique continu peut être utilisé pour déplacer des gouttes de liquide conducteur. le liquide biologique qui peut être considéré comme de l'eau contenant des charges est typiquement un liquide conducteur. Lorsqu'on applique une tension électrique à une goutte d'eau placée sur une surface conductrice (figure4) la goutte s'étale à cause de la modification d'énergie de surface favorable à cet étalement. La figure5 montre les tensions de surface mises en œuvre au niveau de la ligne triple. Cet étalement s'accompagne d'un dégagement gazeux dû à l'électrolyse de l'eau.

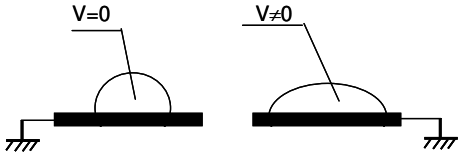

FIG.4 – Etalement d'une goutte sous l'action d'un champ électrique

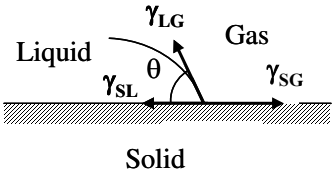

FIG.5 – Angle de contact d'une goutte sur un plan. γ_{SL}, γ_{LG} et γ_{SG} sont respectivement les énergies de surface solide-liquide, liquide-gaz et solide-gaz

Pour s'affranchir de ce phénomène préjudiciable il faut isoler la surface conductrice (figure6), l'effet d'électromouillage a toujours lieu mais on parle alors d'effet EWOD (ElectroWetting On Dielectric).

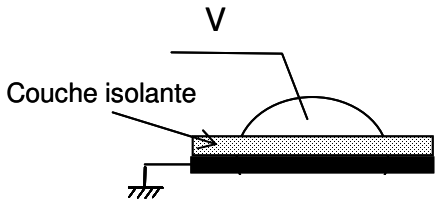

FIG.6 – Utilisation d'une couche isolante sur un plan conducteur pour obtenir l'effet EWOD

La formule de Young-Lipmann [2] donne l'évolution de l'angle de contact de goutte θ en fonction de la tension V appliquée :

$$\cos\theta = \cos\theta_0 + \frac{cV^2}{2\gamma}$$

Dans cette expression θ_0 est l'angle pour V=0, c est la capacité par unité de surface et γ l'énergie de surface liquide-air. La figure7 montre que dans un relevé pratique il existe toujours un phénomène de saturation qui n'est pas encore expliqué par la théorie.

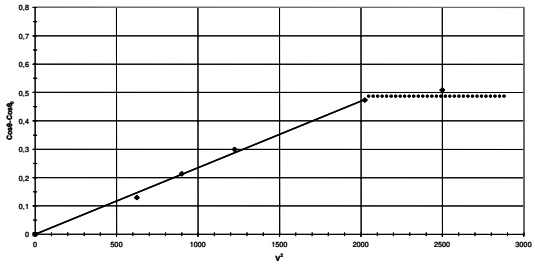

FIG.7 – Evolution pratique de $\cos\theta$-$\cos\theta_0$ en fonction de V^2 . La droite en pointillés indique la saturation

Avant d'appliquer la tension, $\theta=\theta_0$; sous tension, la goutte s'étale et $\theta=\theta_A$; lorsque le tension est mise à zéro, la goutte relaxe et $\theta=\theta_R$. La différence θ_A-θ_R caractérise l'hystérésis du phénomène. La situation est favorable lorsque l'hystérésis est faible. Une application intéressante de cet effet est la lentille à focale commandée par une tension électrique [3].

3.2.2 Transport et manipulation de microgouttes

Le transport de microgouttes peut se faire à l'aide d'une structure comportant des électrodes sur lesquelles on applique le potentiel de commande. Plusieurs dispositifs ont été proposés dans la littérature [4-6]. La figure 8 montre une structure que nous avons réalisée pour le déplacement de gouttes entre deux plans séparés par des cales de 225µm [7]. Sur le plan inférieur, des électrodes interdigitées en nickel sont recouvertes par une couche diélectrique de SU-8 de 2 µm et une couche de Téflon® AF de 200 Å d'épaisseur. Le plan supérieur constitue la contre électrode. La taille des électrodes est de 1.7×1.7 mm², la tension appliquée est de l'ordre de 70 V.

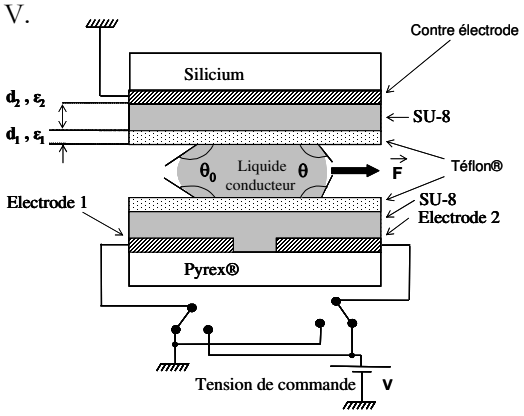

FIG.8 – Schéma de la structure utilisée pour le déplacement de microgouttes conductrices entre deux plans

Lorsqu'une différence de potentiel V est appliquée entre la contre électrode et une électrode de commande, la force électrique mise en jeu est donnée par :

$$F_e = \frac{\varepsilon_0 \varepsilon_r V^2}{4d}$$

Dans cette expression, ε_r est la permittivité relative de la couche diélectrique et d son épaisseur. Ici $\varepsilon_r \sim \varepsilon_2$ et $d \sim d_2$. La figure 9 montre une séquence de déplacement d'une microgoutte de 0.6 µL de volume. La vitesse de déplacement est de l'ordre de 15 $cm.min^{-1}$.

FIG.9 – Séquences de déplacement d'une microgoutte de 0.6 µL dans une structure 2 plans

Il est possible de déplacer des gouttes en utilisant un seul plan. La figure 10 montre le principe du dispositif réalisé.

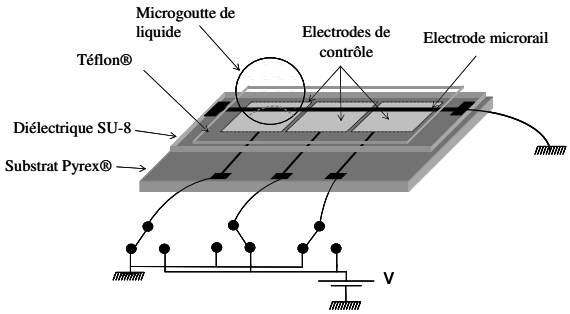

FIG.10 – Schéma de principe de la structure de déplacement de microgouttes sur un plan

Dans cette structure la contre électrode est remplacée par un microrail de largeur 100 µm enterré sous la couche de Téflon® qui reste électroporeuse. La figure 11 montre une situation typique de déplacement. La surface de contact étant très faible, la vitesse de déplacement est 10 fois supérieure à celle obtenue avec la structure 2 plans.

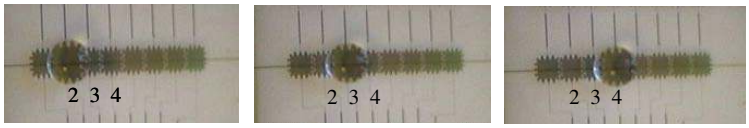

FIG.11 - Séquences de déplacement d'une microgoutte de 5 µL dans une structure un plan

La structure deux plans permet de faire les opérations de base en microfluidique : étirement d'un doigt liquide à partir d'un réservoir, scission de ce doigt et création d'une microgoutte comme le montre la figure12.

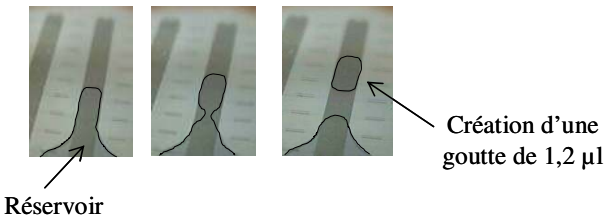

FIG.12 – Extraction d'une goutte de 1.2 µL à partir d'un réservoir dans un système de déplacement 2 plans

Ces dispositifs ont été utilisés pour déplacer des liquides biologiques. Les manipulations de gouttes d'eau contenant des peptides ont été faites avec succès. Le déplacement de gouttes contenant des protéines est beaucoup plus difficile voire impossible dans les conditions décrites ici. Il semble que les protéines s'adsorbent sur la surface ce qui provoque une rétention au niveau de la ligne triple.

D'autres opérations ont été effectuées sur les microgouttes mais les résultats correspondants sont couverts par des demandes de brevets.

Enfin il existe un autre mode d'actuation dont la réserve de puissance est plus grande si elle est bien contrôlée. Il s'agit de l'actuation par ondes acoustiques de surface.

4 Manipulation de microgouttes par ondes acoustiques de surface

Les ondes acoustiques de surface (SAW : Surface Acoustic Waves) ont déjà été utilisées pour déplacer de petits objets solides sur un plan [8]. Récemment [9-11] des auteurs ont montré la possibilité de déplacer des gouttes sur une plateforme. Ces ondes de Rayleigh se propagent à la surface libre d'un substrat piézoélectrique semi-infini [12]. Elles ne sont pas dispersives et leur amplitude est maximale près de la surface où la majeure partie de l'énergie est concentrée. Cette amplitude décroît avec la profondeur pour devenir négligeable au-delà de deux longueurs d'onde acoustiques. En plus de ces avantages, les SAW sont faciles à générer en utilisant par exemple des transducteurs à peignes interdigités (IDT : InterDigital Transducers). Un matériau piézoélectrique classiquement utilisé pour ses bonnes performances est le $LiNbO_3$. Les IDT sont obtenus classiquement par métallisation d'une structure en forme de peigne sur le substrat. Une tension sinusoïdale à une fréquence f_0 appliquée sur un IDT génère les SAW. Si l'écart entre deux doigts d'un peigne est 2d (figure 13), la longueur d'onde correspondante est $\lambda=2d$ et la fréquence de travail f_0 est liée à la vitesse de propagation v par la relation :

$$f_0 = \frac{v}{2d}$$

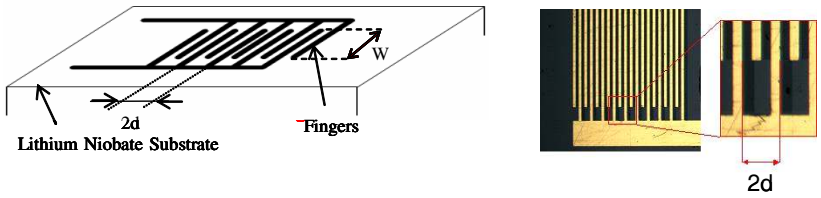

FIG.13 – Transducteur interdigité. Schéma de principe (à gauche) et photographie des doigts (à droite)

La fréquence de résonance dépend du matériau utilisé, de la coupe du substrat et de la direction de propagation.

4.1 Plateforme SAW

La figure 14 montre la plateforme réalisée pour la manipulation de microgouttes de liquide [13]. Le substrat est une tranche de $LiNbO_3$ coupe X de 0.5 mm d'épaisseur et de 75 mm de diamètre.

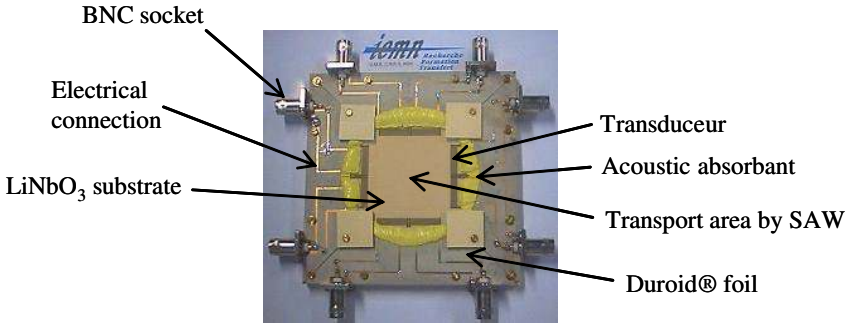

FIG.14 – Photographie de la plateforme comportant deux paires d'IDT pour chaque direction de propagation. La surface de transport est de l'ordre de 60×60 mm².

La fréquence de travail est de l'ordre de 20 MHz et λ de l'ordre de 180 μm. Les IDT utilisés ont 40 doigts (2d=180 μm) et l'ouverture W est de 29 mm pour la direction de propagation Z et 11.8 mm pour la direction Y. Ces IDT sont réalisés en métallisant le substrat en utilisant un procédé « lift-off ». La plateforme réalisée comporte deux paires d'IDT perpendiculaires les unes aux autres dans le but de générer des ondes acoustiques dans les directions Y et Z. Le circuit électrique équivalent d'un IDT (figure15) comporte une résistance de rayonnement R(f) en série avec une capacité statique C et une réactance de rayonnement X(f). A la fréquence de résonance $X(f_0)=0$ et la capacité C peut être compensée par une inductance série. L'impédance vue par le générateur est alors équivalente à $R(f_0)=R_0$ avec :

$$R_0 = \frac{1.4K^2}{2\pi\varepsilon W f_0}$$

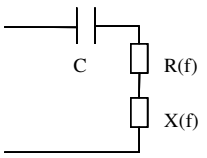

FIG.15 – Schéma électrique équivalent d'un transducteur

Dans cette relation K^2 est le coefficient de couplage électromécanique, ε est la constante diélectrique équivalente, W est l'ouverture de l'IDT. Pratiquement on choisit W et f_0 pour que R_0 soit voisin de 50 Ω. L'amplitude de l'onde de surface a pu être évaluée en utilisant un logiciel développé à l'IEMN [14]. L'amplitude de l'onde pour les deux directions de propagation et le potentiel électrique sont calculés pour une puissance acoustique d'entrée donnée en fonction de la profondeur normalisée. La figure 16 donne les résultats concernant l'amplitude pour une puissance de 1mw/λ.

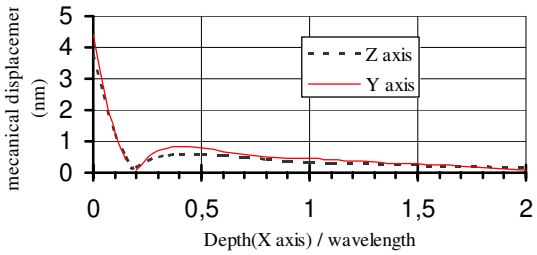

FIG.16 – Amplitude de la composante verticale de l'onde de vibration pour les axes Y et Z en fonction de la profondeur normalisée et pour une puissance acoustique de 1 mW/λ

A partir des résultats de cette simulation numérique on obtient une vitesse de 3714 m.s^{-1} et de 3485 m.s^{-1} pour les directions Y et Z respectivement. On obtient aussi les valeurs de K^2 : 0.031 et 0.05 pour les directions Y et Z respectivement.

4.2 Manipulation de gouttes

Lorsqu'on alimente un IDT à la fréquence f_0 une onde acoustique de surface ayant une amplitude de quelques nanomètres est générée. L'énergie associée à ces nano-vibrations est suffisante pour générer des effets macroscopiques. Pour une puissance faible, un mouvement interne appelé « acoustic-streaming » se produit dans la goutte [15] tandis que pour une puissance plus élevée une pression de radiation acoustique déplace la goutte [16]. Pour des puissances encore plus fortes, il y a formation d'un jet liquide ou possibilité de nébulisation [17]. Le déplacement d'une goutte sous l'effet des SAW n'est pas encore expliqué clairement, à notre connaissance. Cependant une indication sur le transfert d'énergie à la goutte peut être déduite à partir de la formation de jet. Nous avons provoqué la formation d'un jet à l'aide de notre plateforme (figure17) à partir d'une goutte d'eau désionisée.

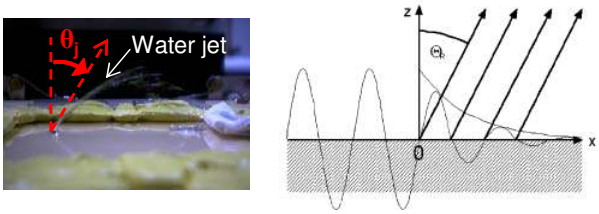

FIG.17 – L'onde acoustique de surface se propage de la gauche vers la droite et atteint la goutte à x=0. Une onde acoustique longitudinale est transmise dans le liquide avec un angle θ_R.

L'angle de jet θ_J qui est d'environ 15° correspond à la valeur calculée pour l'angle de diffraction θ_R de Rayleigh. En effet, comme les vitesses dans le liquide et dans le solide ne sont identiques l'onde de Rayleigh génère une onde longitudinale dans le liquide avec un angle de diffraction [18] donné par la relation :

$$\theta_R = \arcsin\left(\frac{V_{liq}}{V_{sub}}\right)$$

Dans cette relation V_{liq} ~1500 m.s^{-1} et V_{sub} ~3500 m.s^{-1} sont les vitesses dans le liquide et le substrat respectivement.

Les déplacements de goutte sont plus faciles lorsque la surface est hydrophobe. Le substrat $LiNbO_3$ étant hydrophile (θ=15°), un traitement chimique de la surface a été effectué. Il consiste en un dépôt d'une couche monomoléculaire d'OTS (Octa decyl TrichloroSilane). Après cette opération θ=118° et une simulation numérique à l'aide du logiciel précédant montre que cette couche n'affecte pas les propriétés de propagation. L'excitation électrique de l'IDT peut se faire soit de façon continue soit sous forme de pulses RF.

4.2.1 Excitation continue

La figure 18 montre les séquences de déplacement d'une goutte de 1 µL. La puissance envoyée est de l'ordre de 28 dBm. En excitant les IDT placés dans les directions perpendiculaires on réalise facilement un déplacement 2D.

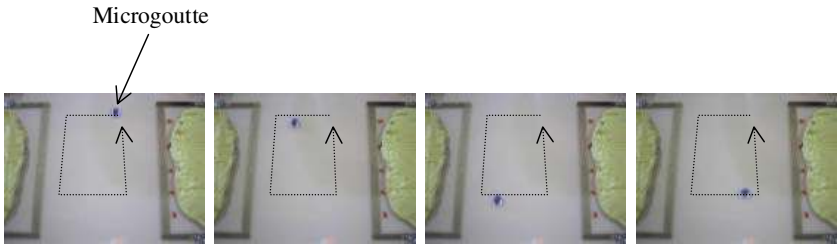

FIG.18 – Trajectoire 2D d'une goutte d'eau de 1 µL contrôlée à l'aide de la tension de commande envoyée sur les IDT

Les SAW permettent de réaliser des mélanges de liquides. La figure 19 montre un mélange en cours de formation. Il résulte de la fusion de deux gouttes. Cette méthode est particulièrement efficace car sous l'action des SAW il existe des mouvements internes à la goutte favorisant un mélange rapide.

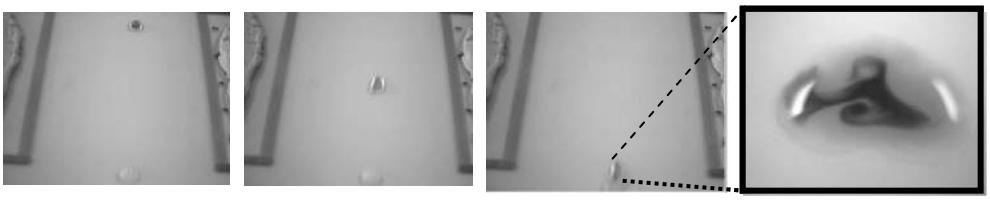

FIG.19 – Séquence montrant la fusion de 2 gouttes puis une photo du mélange en cours.

4.2.2 Excitation par pulses RF

Le déplacement de la goutte peut être contrôlé de manière précise en utilisant une excitation pulsée de l'IDT. Ainsi par exemple si on applique un pulse de 10 ms contenant un signal RF de 30 dBm, une goutte de 1 µL se déplace de 1 mm. Il est donc possible d'ajuster les paramètres du pulse pour obtenir le pas déplacement souhaité.

4.2.3 Transport de goutte entre deux plans

Ces résultats sont mis à profit dans la réalisation d'une structure dédiée à des applications biologiques. Le prototype réalisé est conforme au schéma de la figure 20. Il permet le déplacement d'une goutte entre deux plans. Il comporte une base en $LiNbO_3$ et un couvercle en Pyrex. La face inférieure du couvercle comporte des zones fonctionnalisées en vue d'effectuer un traitement biochimique de la goutte. De telles zones sont généralement hydrophiles. Dans le prototype la distance entre plans est de 300 µm, le diamètre de la zone hydrophile qui simule le comportement d'une zone fonctionnalisée est de 1 mm. Des tests ont été faits avec des gouttes de 1.5 µL. Quand la surface de la base est totalement hydrophobe, la goutte atteint très précisément la zone hydrophile mais lorsqu'elle quitte cette zone sa trajectoire devient imprécise. De plus, une goutte mère peut se diviser en gouttelettes filles. Pour pallier cet inconvénient nous avons réalisé une micropiste hydrophile de 100 µm de largeur traversant la zone hydrophile. Cette micropiste est obtenue simplement en ne traitant pas par OTS la partie correspondante.

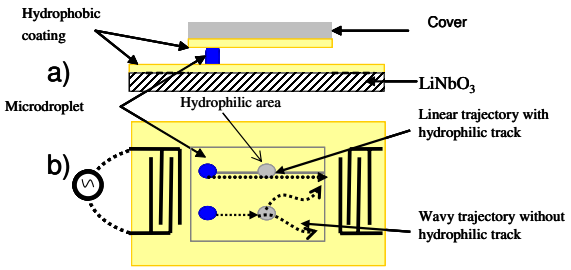

FIG.20 – Schéma de principe du dispositif de déplacement 2 plans comportant une zone hydrophile. a) Vue de côté en coupe. b) Vue de dessus montrant les trajectoires de la microgoutte

Lorsque la goutte sort de la zone hydrophile elle est guidée par cette piste et ensuite sa trajectoire est parfaitement définie. Cette méthode permet donc de transporter une microgoutte contenant le matériel biologique sur la zone fonctionnalisée souhaitée, de l'extraire de cette zone et de la transporter vers une nouvelle zone. Un des avantages de cette actuation par rapport à l'EWOD est que les pulses RF permettant de contrôler la puissance d'actuation sans échauffement excessif du liquide, le contenu biologique de la goutte n'a plus le même impact sur le déplacement.

5 Conclusion

A partir de réalisations particulières, nous avons montré que la microfluidique est probablement un élément clé pour la réalisation de lab-on-chips dédiés aux applications biologiques. Celles-ci soulèvent des problèmes pluridisciplinaires dont l'impact est déterminant pour la conception des microsystèmes et la technologie. La microfluidique est le moyen de contrôler le matériel biologique qui doit pouvoir être manipulé mais aussi traité sur des zones fonctionnalisées spécifiques. Nous avons montré que la manipulation de microgouttes de liquide biologique à l'échelle du microlitre est possible et qu'elle permet d'imaginer l'essor d'une microfluidique digitale se prêtant à la parallèlisation et aux analyses haut débit. Cette perspective concerne aussi les études sur les cellules isolées [19] ou en réseau organisé pour lesquelles la collecte des protéines exprimées suite à un stress expérimental pose de nouveaux défis en termes de sensibilité de détection et de volumes manipulés qui relèvent de la nanofluidique.

Remerciements

Le travail concernant les déplacements de microgouttes par effet EWOD a été financé par le Ministère de l'Industrie : Bio-Engénierie 2001 Réseau GenHomme, avec la collaboration des sociétés Sanofi-Aventis, CEA-LETI et Osmooze.

References

[1]Thomas B. Jones, On the Relationship of Dielectrophoresis and electrowetting, Langmuir, 18, pp.4437-4443, 2002

[2]H. Moon, S.K. Cho, R.L.Garrell, C.J. Kim, Low voltage electrowetting-on-dielectric, J., Appl., Phys., 92, pp.4080-4087, 2002

[3]B. Berge, Lens with a variable focus, brevet WO99/18456, 8 octobre 1997

[4]M.G. Pollack, R.B. Fair, and A.D. Shenderov, Electrowetting-Based actuation of liquid droplets for microfluidic applications, Applied Physics Letters, Vol. 77, No. 11, pp. 1725-1726, 2000

[5]S.K. Cho, H. Moon and C.J. Kim, Creating, transporting, cutting, and merging liquid droplets by electrowetting-based actuation for digital microfluidic circuits, J. Microelectromech. Syst., 2003, 12, pp. 70-80

[6]Y. Fouillet, H. Jeanson, D. Jary, O. Constantin and C. Vauchier, Moving droplets with microcatenaries, 7th Int. Conf. on Micro Total Analysis Systems, Oct. 5-9, Ca, USA, 2003, Proceedings of μTAS pp. 61-64

[7]F. Caron, J.C. Fourrier, J. Carlier, V. Thomy, J.C.Camart, C. Druon, P. Tabourier, Eléments de microfluidique EWOD en technologie multi-matériaux pour microsystème à vocation biologique, 2ème Congrès Français de Microfluidique, Toulouse 14 au 16 décembre 2004

[8]P. Hélin, V. Sadaune, C. Druon, Theoritical and experimental study of linear motors using surface acoustic waves, Sensors and Actuators A, 70, pp.67-74, 1998

[9]C. J. Strobl, A. Rathgeber, A. Wixforth, C. Gauer and J. Scriba, Planar microfluidic processors, International Ultrasonic Symposium, Munich, october 2002

[10]J. Scortesse, J.M. Manceau, F. Bastien, Interaction between a liquid layer and vibrating plates: application to the displacement of liquid droplets, Journal of Sound and Vibration, 254, pp. 927-938, 2002

[11]Voir le site Web de Advalytix

[12]D. Royer, E. Dieulesaint, Ondes élastiques dans les solides, Masson, Paris, 1996

[13]A. Renaudin, V. Zhang, P. Tabourier, J.C. Camart, C. Druon, Droplet manipulation using SAW actuation for integrated microfluidics, μTAS 2004 Malmö, Sweden, 26-30 september 2004, pp.551-553, 2004

[14]V.Y. Zhang, J.E. Lefebvre, C. Bruneel, T. Gryba, A unified formalism using effective surface permittivity to study acoustic waves in various anisotropic and piezoelectric multilayers, IEEE Trans. Ultrason. Ferroelect. Contr., 48, 5 , pp.1449-1461, 2001

[15]W.L.M. Nyborg, Acoustic streaming field structure, Physical Acoustics, Edt. W.P. Mason, Vol. 2B, 1965

[16]J. Scortesse, J.F. Manceau, F. Bastien, Interaction between a liquid layer and vibrating plates: application to the displacement of liquid droplets, Journal of sound and vibration, 254, pp.927-938, 2002

[17]M. Kurosawa et al, Surface acoustic wave atomizer, Sensors and Actuators A 50, 69-74, 1995

[18]A. Toegl, J. Scriba, Achim Wixforth, Christoph Strobl, Ch. Gauer, Z. v. Guttenberg, Acoustic manipulation of small droplets, Anal Bioanal Chem, 379: 982–991, 2004

[19]H. Andersson, A. van den Berg, Microtechnologies and nanotechnologies for single-cell analysis, Current Opinion in Biotechnology, 15, pp.44-49, 2004