



Fabrication et caractérisation d'une peau humaine artificielle vascularisée

Aurélie Passot, Gonzalo Cabodevila

► To cite this version:

Aurélie Passot, Gonzalo Cabodevila. Fabrication et caractérisation d'une peau humaine artificielle vascularisée. CFM 2011 - 20ème Congrès Français de Mécanique, Aug 2011, Besançon, France. <hal-03421256>

HAL Id: hal-03421256

<https://hal.science/hal-03421256v1>

Submitted on 9 Nov 2021

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.



HAL Authorization

Fabrication et Caractérisation d'une Peau Humaine Artificielle Vascularisée

A. Passot^a, G. Cabodevila^a

a. Institut FEMTO ST, Département Micro Nano Sciences et Systèmes, 32 rue de l'Observatoire,
25044 BESANÇON

Résumé :

La déontologie interdisant des essais de prélèvement directs sur les nouveaux nés, le but de notre travail est de réaliser de la peau artificielle vascularisée similaire à celle du talon du bébé et d'en étudier les propriétés mécaniques. Cette peau artificielle représente les différentes strates de la peau humaine (épiderme et derme) et son réseau sanguin le plus superficiel grâce à l'utilisation de polymères. Ces derniers sont choisis pour leurs propriétés viscoélastiques et pour leurs modules d'élasticité proches de ceux des différentes strates de la peau humaine. Les capillaires sont modélisés sur un wafer en silicium et reproduits par moulage du polydiméthylsiloxane (PDMS). Les différentes couches de peau artificielle sont déposées par spin-coating. Un test de l'efficacité du réseau microfluidique obtenu est alors effectué et les propriétés de ce fantôme de peau sont vérifiées par des essais de traction uniaxiale.

Abstract:

In order to make blood sample tests an artificial skin similar to that of the baby's heel is modeled and realized. The most superficial bloodstream and the two main layers of the skin -epidermis and dermis- have to be recreated. The skin is viscoelastic, but the choice of materials that will be used is based on the Young's modulus. The artificial skin is an assembly of several layers including a layer of PDMS that is structured by a mold representing the capillary network and adapted to manufacturing processes in a clean room. Each layer is deposited by spin coating and is combined with the other through adhesion. Mechanical tests such as traction are performed to verify the mechanical properties of the artificial skin and the microfluidic network is observed.

Mots clefs : microfluidique ; peau artificielle ; test de traction

1 Introduction

Le dépistage néonatal de certaines maladies génétiques est réalisé au troisième jour de vie. Ce test nécessite l'utilisation d'une lancette qui perce la peau du talon du bébé afin de recueillir des gouttes de sang sur du papier buvard.

Toutefois, les nouveau-nés peuvent ressentir la douleur lors du prélèvement de sang, il a donc été proposé de remplacer cette lancette par des matrices de microaiguilles [Wacogne *et al.*09].

La déontologie ne permet pas de tester ces aiguilles en cours de développement directement sur le talon du bébé. Le but de notre travail est donc de créer une réplique de la peau qui peut être vascularisée par un réseau microfluidique reproduisant les capillaires sanguins. En outre, cette peau artificielle doit reproduire des propriétés mécaniques similaires à la vraie peau et doit être transparente. Ce fantôme de peau sera très utile à l'avenir afin de réaliser des tests de pénétration et de prélèvement sanguin avec une reproductibilité et une visibilité optimale.

2 Description de la peau au talon du nouveau né

2.1 Constitution de la peau

La peau humaine est composée de deux couches principales (figure 1) : l'épiderme qui est la couche superficielle de la peau et le derme situé juste au-dessus de l'hypoderme. Ce dernier n'est pas classiquement considéré comme une couche de la peau, il permet de faire la jonction entre les couches sus-jacentes et les organes internes.

L'épaisseur de la peau dépend de sa position sur le corps, du sexe, du type de peau et de pigmentation, de l'âge... [Sandby *et al.*01]. Elle varie d'une dizaine de microns à quelques millimètres et dépend surtout de la couche la plus superficielle de l'épiderme : le stratum corneum. Son épaisseur est d'environ 10 μm sur le talon du bébé mais peut atteindre plusieurs millimètres sur le talon d'un adulte.

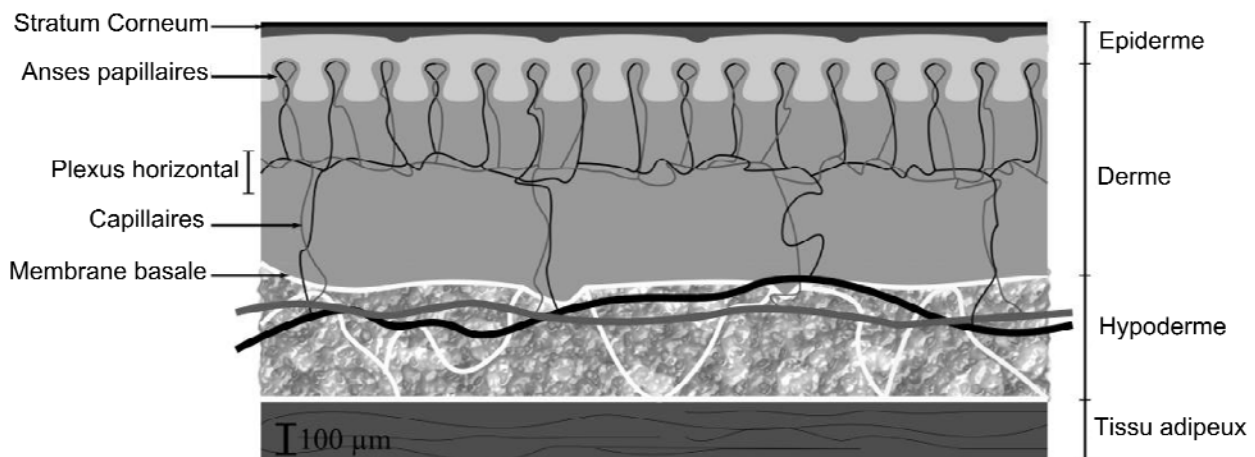


FIG. 1 : Coupe de la peau humaine

Le derme quant à lui a une épaisseur allant de 1 à 4 mm. Il est composé de deux couches : le derme papillaire d'épaisseur 20 μm et le derme réticulaire plus dense, d'épaisseur d'un millimètre. Le réseau sanguin que nous voulons reproduire est situé dans le derme papillaire. Les vaisseaux sanguins sont composés d'anses papillaires et d'un réseau capillaire situé dans le plexus horizontal (figure 1) à environ 500 μm de profondeur. L'étude de capillaroscopies effectuées au talon de nouveaux nés montre que le réseau des capillaires est plus dense et plus organisé sur la face externe du talon. Ces capillaires sont espacés de 155 μm en moyenne, sont parallèles à la surface de la peau et leur diamètre est de l'ordre de 15 μm .

2.2 Propriétés mécaniques de la peau

La peau est un matériau non-linéaire, anisotrope et viscoélastique. Plusieurs modèles basés sur l'hyperélasticité permettent d'approcher la modélisation de son comportement (Néo-Hookéen, Ogden ou Mooney-Rivlin) [Geerligts 2006]. Cela signifie que le module d'Young ne suffit pas à décrire le comportement de la peau et dépend grandement des méthodes de caractérisation et de la localisation de la peau sur le corps humaine. Le module d'Young de la peau est en général compris entre 0,06 MPa et 4 MPa [Wijn *et al.* 1981] pour des tests de succion et de traction. Les tests d'indentation *in vivo* donnent des valeurs plus faibles : de l'ordre de 4,5 kPa [Pailler-Mattei *et al.* 2008]-5,57 kPa [Delalleau *et al.* 2006]. L'indentation *in vivo* de la peau permet d'estimer un module d'élasticité de 35 kPa pour le derme [Pailler-Mattei *et al.* 2008], la propagation ultra sonore donne une estimation à 13 MPa pour le stratum-corneum [Dahlgren *et al.* 1984].

3 Fabrication de la peau artificielle

3.1 Choix des polymères

La peau artificielle doit être composée d'une épaisse couche inférieure qui modélise le derme et d'une couche superficielle plus fine et plus dure qui représente l'épiderme. Ces deux parties sont isotropes, viscoélastiques et doivent être transparentes. Les polymères sont connus pour avoir un comportement viscoélastique.

La couche la plus superficielle représentant essentiellement le stratum corneum est constituée d'un polymère très dur comme l'Elastosil®601 [Jansen 1995] dont le module d'Young est de 10 MPa. La couche représentant le derme est constitué d'un mélange basé sur un polymère très collant et très visqueux : le Silgel®612. Ce matériau utilisé seul est bien trop visqueux et mou pour modéliser la peau. On se propose donc de le mélanger à du polydiméthysiloxane (PDMS) afin de le rendre plus « dur ». Le PDMS choisi est le Sylgard®184 dont le module d'Young est de l'ordre de 4 MPa. La figure 2 présente les résultats obtenus lors de test d'indentation de plusieurs mélanges de Silgel®612/Sylgard®184. Le module d'Young du mélange Silgel®612 + 5% Sylgard®184 est de 48 kPa ce qui est proche de celui du derme réel.

Le réseau microfluidique représentant les capillaires sanguins est moulé dans le Sylgard®184. En effet ce matériau est souvent utilisé en MEMS pour réaliser des canaux fluidiques avec une grande précision, son collage est facile et peut être réversible ou non.

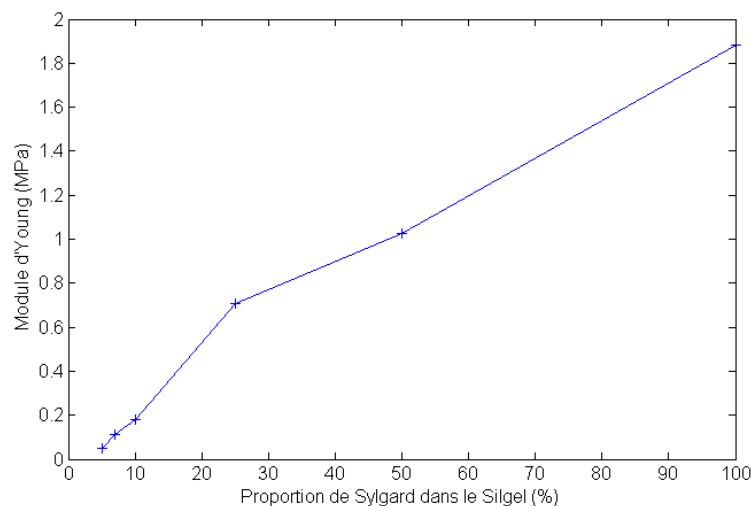


FIG. 2 : Courbe du module d'Young mesuré en indentation en fonction de la proportion de Sylgard®184 dans le Silgel®612

3.2 Process de fabrication

La peau artificielle est constituée d'un assemblage de plusieurs couches de polymères dont une de PDMS structuré par un moule représentant le réseau des capillaires. Ce moule doit représenter la distribution des capillaires sanguins au talon du bébé mais doit être aussi adapté aux procédés de fabrication en salle blanche. Les canaux ne sont donc pas cylindriques mais rectangulaires, leurs dimensions sont 10 μm en largeur, 15 μm en profondeur et 22 mm en longueur, ils sont espacés de 150 μm . La figure 3 présente chaque étape de fabrication de ce moule. Une résine S1813 est déposée par spin-coating sur un wafer silicium puis est exposée aux ultra-violets à travers un masque représentant les réseaux fluidiques à réaliser. La résine insolée est ensuite développée : il reste alors sur le wafer la résine représentant les canaux. Le silicium non protégé par la résine est ensuite gravé à une profondeur de 15 μm dans la DRIE (Deep Reactive Ion Etching). Après nettoyage du wafer gravé, une couche de Téflon est déposée (elle permettra un démoulage du PDMS beaucoup plus aisé).

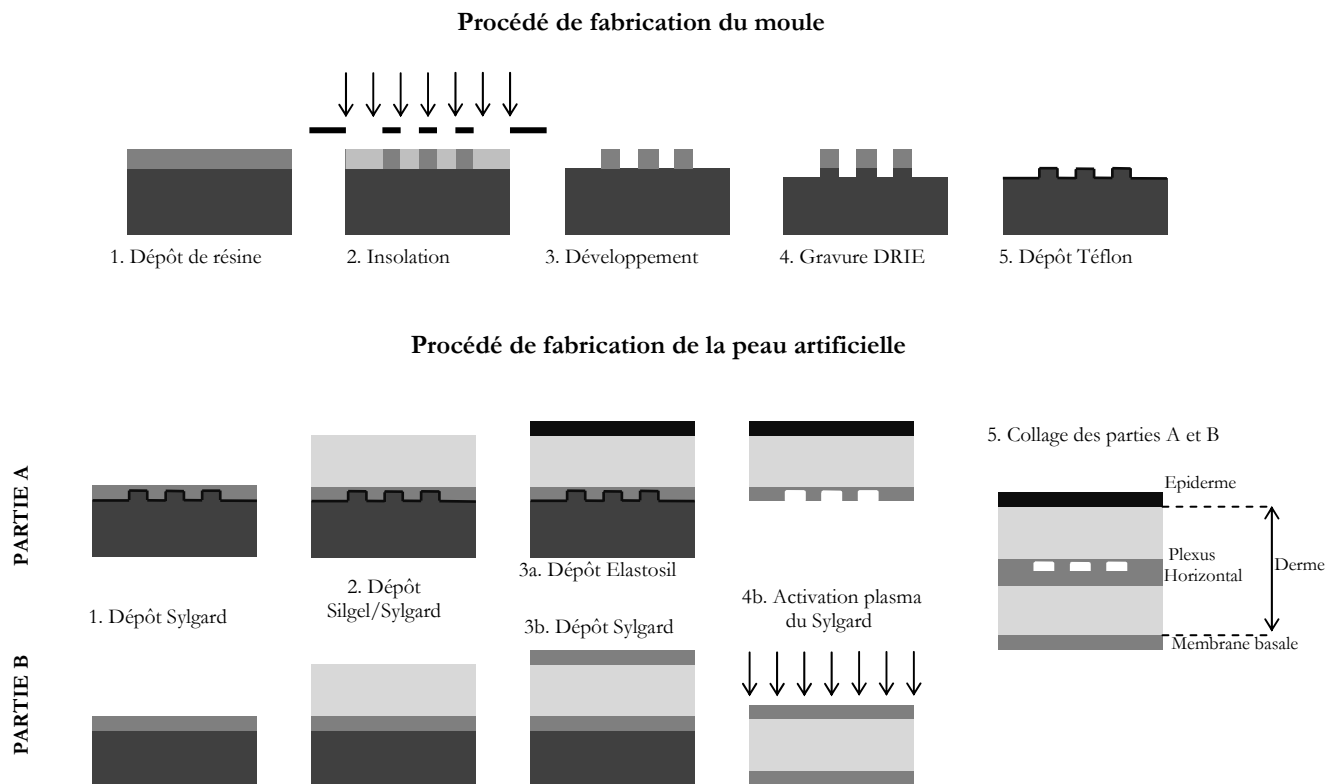


FIG. 3 : Procédé de fabrication du moule des capillaires et de la peau artificielle

Les couches de polymères sont ensuite déposées par spin-coating sur le wafer moule d'une part (Partie A) mais aussi sur un wafer vierge d'autre part (Partie B). Les deux parties de peau seront ensuite assemblées. Une couche de Sylgard®184 d'épaisseur 20 μm est déposée sur le moule pour la Partie A et sur le wafer vierge pour la Partie B. Pour cette couche les paramètres de spin-coating sont calculés à partir des données de Mata [Mata *et al.* 2005] : rotation à 2600 tr/min, accélération de 100 tr/min/s et un temps de 30s. La couche du mélange Silgel®612/5% Sylgard®184 est ensuite déposée avec une vitesse de 100 tr/min, une accélération de 100 tr/min/s et un temps de 2 minutes. Enfin la couche d'Elastosil®601 représentant l'épiderme est déposée sur la Partie A et une couche de Sylgard®184 est déposée sur la Partie B, avec les mêmes paramètres que la première couche de Sylgard®184. Après chaque dépôt de polymère, chaque partie subit un recuit de 100°C pendant 20 minutes.

La surface de la dernière couche de Sylgard®184 déposée sur la Partie B est ensuite activée par un plasma oxygène et collée à la Partie A.

4 Caractérisation de la peau artificielle

Les propriétés mécaniques de la peau artificielle sont vérifiées par des tests de traction uniaxiale grâce au système DMA (Dynamic Mechanical Analyzer). Des échantillons de longueur 20 mm et de largeur 10,85 mm sont découpés dans la peau artificielle au travers des réseaux microfluidiques moulés dans le polymère. Lors des tests de traction, les échantillons de peau sont étirés à la vitesse de 0,05 m.s^{-1} . La contrainte est alors mesurée par un capteur de force.

La figure 4 présente les courbes de contrainte-déformation obtenues à partir de ces essais. Nous remarquons que le comportement mécanique de la peau artificielle reste dans le domaine élastique pour de faibles déformations. En effet, le DMA ne permet pas ici une déformation supérieure à 15%, nous ne pouvons donc pas vérifier le comportement non-linéaire de la peau.

Les courbes de contrainte-déformation obtenues permettent cependant de déterminer le module d'Young : il est compris entre 370 et 390 kPa pour les échantillons de peau artificielle testés, ce qui rentre dans les intervalles donnés par la littérature.

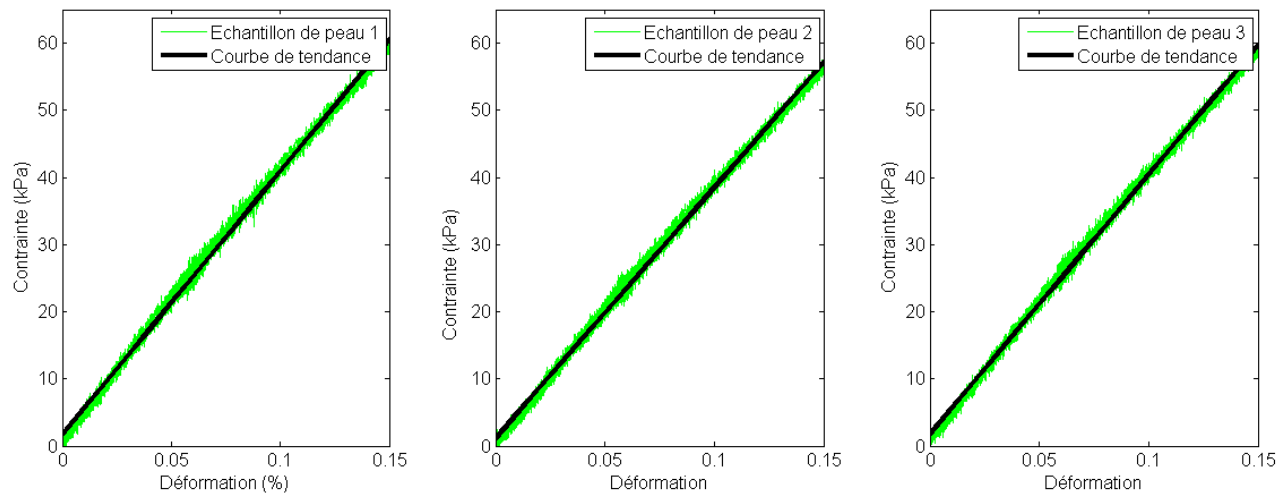


FIG. 4 : Résultats des essais de traction uniaxiale sur trois échantillons de peau artificielle

5 Conclusion

A première vue, la peau artificielle obtenue semble réagir comme la peau humaine (élasticité, étirement, touché). De plus dans le domaine des petites déformations, les tests de traction confirment que le module d'Young de la peau artificielle est proche de celui de la peau humaine.

Le comportement mécanique du fantôme de peau n'est néanmoins pas totalement vérifié, il serait utile d'effectuer des tests de traction à des déformations plus élevées pour comparer les comportements non-linéaires de la peau artificielle et de la peau réelle. De plus, des tests d'indentation pourraient compléter la caractérisation et permettre une comparaison avec les modules d'Young obtenus par indentation sur la peau *in vivo*. Ces tests permettraient d'affiner la modélisation de la peau artificielle et d'adapter le procédé de fabrication.

La partie fluide est vérifiée grâce à un système de cathéter : un fluide est alors acheminé à travers le réseau microfluidique représentant les capillaires sanguins. La figure 5 montre le liquide traversant les plus petits canaux du réseau. Les tests fluidiques ont montré la nécessité d'optimiser le collage des deux parties de peau pour éviter toute obstruction des canaux. Le procédé de fabrication demandera donc certaines modifications pour que la peau artificielle modélise au mieux la peau humaine notamment lors de la pénétration d'aiguilles.

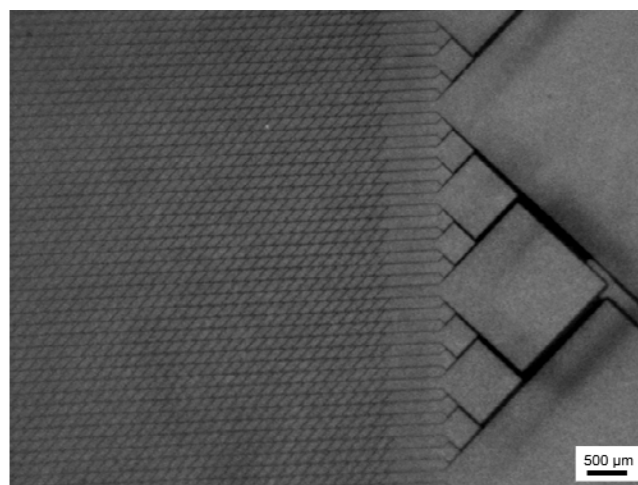


FIG. 5 : Peau artificielle obtenue avec son réseau microfluidique

Remerciements

Ce travail est soutenu par le Ministère de la Santé grâce à un protocole hospitalier de recherche clinique. Les auteurs tiennent également à souligner l'aide de Jean Marie Sainthillier et le personnel de la société Skinexigence (Besançon, France) pour les capillaroscopies. Les essais de traction uniaxiale ont été effectués au sein du Département de Mécanique Appliquée (FEMTO-ST).

Références

- Dahlgren, R.M., et Elsnau, W.H., 1984. Measurement of skin condition by sonic velocity, *Journal of the society of Cosmetic Chemists*, **35**, 1-19
- Delalleau, A., Josse, G., Lagarde, J., Zahouani, H., et Bergheau, J., 2006. Characterization of the mechanical properties of skin by inverse analysis combined with the indentation test, *Journal of Biomechanics*, **39**, 1603-1610
- Geerligs, M., 2006. A literature review of the mechanical behavior of the stratum corneum, the living epidermis and the subcutaneous fat tissue. Philips Research Technical Note
- Jansen, M., 1995. An artificial skin for shaving applications, a first investigation. *Practical Training at Philips Research Laboratories*
- Mata, A., Fleischman, A., et Roy, S., 2005. Characterization of polydimethylsiloxane (PDMS) properties for biomedical micro/nanosystems, *Journal Applied Physics*, **56**, 1199-1206
- Pailler-Mattei, C., Bec, S., et Zahouani, H., 2008. In vivo measurements of the elastic mechanical properties of human skin by indentation tests, *Medical Engineering & Physics*, **30**, 599-606
- Sandby-Moller, J., Wulf, H.C., et Poulsen, T., 2001. Epidermal Thickness at Different Body Sites: Relationship to Age, Gender, Pigmentation, Blood Content, Skin Type and Smoking Habits. *Acta Dermato-Venereologica*, **83**, 410-413
- Wacogne, B., Pieralli, C., Cabodevila, G., Baron, N., Marioli, S. et Pazart, L., 2009. Pain and efficiency in neonatal blood sample screenings. *Biodevices - International Conference on Biomedical Electronics and Devices*, 290-295
- Wijn, P.F.F., Brakkee, A.J.M., Kuiper, J.P., et Vendrik, A.J.H., 1981. The alinear viscoelastic properties of human skin in vivo related to sex and age, In : Marks R & Payne PA (eds) *Bioengineering and the skin*, MTP Press, Lancaster, 135-146