



**HAL**  
open science

# Étude et conception d'une plateforme microfluidique pour la détection de séquence ADN par spectroscopie d'impédance

Ayoub Bourjilat

► **To cite this version:**

Ayoub Bourjilat. Étude et conception d'une plateforme microfluidique pour la détection de séquence ADN par spectroscopie d'impédance. Electronique. Université de Lorraine, 2017. Français. NNT : 2017LORR0343 . tel-01820630

**HAL Id: tel-01820630**

**<https://theses.hal.science/tel-01820630>**

Submitted on 22 Jun 2018

**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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

# THÈSE

Pour l'obtention du titre de :

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Mention : *Systèmes électroniques*

Présenté par :

**Ayoub BOURJILAT**

---

## **Étude et conception d'une plateforme microfluidique pour la détection de séquence ADN par spectroscopie d'impédance**

---

Thèse soutenue publiquement le 17 novembre 2017 à Nancy devant le jury composé de :

M. LAURENT BERQUEZ	Professeur, Université de Toulouse	Rapporteur
M. CLAUDE DELPHA	MCU HDR, Université Paris-Sud	Rapporteur
M. OLIVIER ROMAIN	Professeur, Université de Cergy Pontoise	Examineur
Mme. FRÉDÉRIQUE GADOT	Professeur, Université Paris Nanterre	Examineur
M. MUSTAPHA NADI	Professeur, Université de Lorraine	Examineur
M. DJILALI KOURTICHE	Professeur, Université de Lorraine	Directeur de thèse
M. FRÉDÉRIC SARRY	Professeur, Université de Lorraine	Co-directeur de thèse



*Je dédie ce manuscrit*

*à la mémoire de mon père Abdelaziz  
et de Amina Khaldane*

*à ma Mère Fatiha*

*à mes sœurs Hind et Wafae*

*à ma Famille*

# Remerciement

Je tiens tout d'abord à remercier sincèrement les membres du jury **Laurent Berquez**, **Claude Delpha**, **Olivier Romain**, **Frédérique Gadot** et **Mustapha Nadi** pour avoir accepté d'examiner mon travail.

Je voudrais remercier les membres de l'équipe mesures et architectures électroniques d'avoir contribué à mes travaux de recherche durant cette thèse. J'aimerais remercier en premier lieu **Djilali Kourtiche** et **Frédéric Sarry** pour leur encadrement et leur soutien permanent tout au long de ma thèse. Je tiens également à remercier **Julien Claudel** pour sa contribution. Merci à **Mourad Oudich** pour l'initiation aux FEM-COMSOL. Je remercie **Iouri Motorine** et **Ayadi Lilia** du Biopôle de Nancy pour la préparation des échantillons ADN. Merci à **Denis BEYSSEN** de l'équipe micro et nano système pour son aide dans l'imagerie thermique.

Mes remerciements vont ensuite à toutes les personnes avec qui j'ai travaillé pendant ma thèse. Je remercie vivement **François Montaigne** et **Gwladys Legnagne** d'avoir très précieusement contribué à la réussite de cette thèse. Merci à **Laurent Badie** pour ses conseils et pour la préparation des échantillons. Je tiens ensuite à remercier tous les doctorants de l'équipe passés ou actuels : **Andrianiaina ravelomanantsoa**, **Florent Becker**, **Thanh-Tuan Ngo**, **Eber Espino Garibay**, **Hamidreza Shirzadfar**, **Jinmi Gregory Lezama**, **Saima Siouane**, **Jean baptiste humbert**, **Cihan Gercek** et **Arthur Luiz ALVES DE ARAUJO**. Je tiens spécialement à remercier **Patrice Roth** d'avoir rendu nos journées pétillantes.

Un grand merci se doit à ma famille à Nancy : **Mohammed Salah El Hadri**, **Hamza Bouhani**, **Florent Hild**, **Lucas Eichenberger**, **Mathilde Blaise**, **Vincent Polewczyk**, **Yassine Quessab** et **Rita El Kabbaj**.

Pour finir je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont encouragé, et à tous ceux que j'ai croisé durant la thèse et que je n'ai pas cités.

# Table des matières

<b>Introduction</b>	<b>1</b>
<b>1 Caractéristique des systèmes biologiques</b>	<b>5</b>
1.1 Introduction	5
1.2 L'électrolyte	5
1.2.1 L'ionisation	5
1.2.2 Les liaisons moléculaires	6
1.2.3 Contributions des ions à la conductivité	6
1.3 Diélectrique	8
1.3.1 Polarisation électrique	8
1.3.1.1 Polarisation dans un champ électrique statique	8
1.3.1.2 La polarisation dans les diélectriques à l'échelle atomique et moléculaire	9
1.3.2 Propriétés diélectriques	10
1.3.2.1 Permittivité et conductivité complexe d'un diélectrique	10
1.3.2.2 Fonction de relaxation	12
1.3.3 Polarisation et relaxation de Maxwell-Wagner	14
1.3.3.1 Origine de la polarisation d'interface : couches diélectriques	14
1.3.3.2 Dispersion et spectroscopie diélectrique	16
1.4 Polarisation de l'électrode	17
1.4.1 Introduction du phénomène de formation de couches ioniques	17
1.4.1.1 Loi de Faraday	18
1.4.1.2 Migration et diffusion	18
1.4.1.3 Interface électrode-électrolyte	19
1.4.1.4 Couche de Helmholtz simple	19
1.4.1.5 Théorie générale de Gouy-Chapman	20
1.4.1.6 Théorie de Stern	21
1.4.1.7 Réduction des effets de la polarisation	21
1.5 Spectroscopie d'impédance	22

1.5.1	Représentation de l'impédance complexe . . . . .	22
1.6	Circuit équivalent et modélisation de l'impédance . . . . .	26
1.6.1	Éléments du circuit . . . . .	26
1.6.1.1	Circuit R-C . . . . .	27
1.6.1.2	Circuit $R // C$ . . . . .	28
1.6.1.3	Modèle de circuit de Randles $R_{Sol} - C_{DL} // R_{CT}$ . . . . .	29
1.6.1.4	Modèle de Debye de la relaxation diélectrique $R_1 - C_1 // C_2$ . . . . .	29
1.6.2	Identification de l'intervalle de fréquence pour les mesures de conductivité et de permittivité . . . . .	32
1.7	Conclusion . . . . .	33
<b>2</b>	<b>Les biocapteurs d'ADN</b> . . . . .	<b>35</b>
2.1	Introduction . . . . .	35
2.2	Les biocapteurs . . . . .	35
2.2.1	Biorécepteurs . . . . .	36
2.2.1.1	Les récepteurs membranaires . . . . .	36
2.2.1.2	Les anticorps . . . . .	37
2.2.1.3	L'ADN . . . . .	37
2.2.1.4	Tissus . . . . .	38
2.2.1.5	Cellules . . . . .	39
2.2.1.6	Enzymes . . . . .	40
2.2.2	Transducteurs . . . . .	40
2.2.2.1	Transducteur électrochimique . . . . .	41
2.2.2.2	Transducteur optique . . . . .	42
2.2.2.3	Transducteur mécanique . . . . .	43
2.3	Les biocapteurs à ADN . . . . .	44
2.3.1	Structure d'ADN . . . . .	44
2.3.2	Conductivité d'ADN . . . . .	45
2.4	Détection d'ADN . . . . .	46
2.4.1	Intercalation . . . . .	46
2.4.2	Nano-particules d'or . . . . .	47
2.4.3	Détection électrique d'ADN . . . . .	47
2.4.3.1	Conducteur polymère et nanotube de carbone . . . . .	47
2.4.3.2	Mesure d'impédance . . . . .	48
2.5	les biocapteurs d'impédance . . . . .	49
2.5.1	Méthode de mesure d'impédance . . . . .	50
2.5.2	Capteurs à électrodes interdigitées . . . . .	52
2.5.3	Caractérisation d'ADN par spectroscopie d'impédance . . . . .	56
2.6	Conclusion . . . . .	60



<b>3</b>	<b>Étude et modélisation de biocapteurs</b>	<b>61</b>
3.1	Introduction . . . . .	61
3.2	Électrodes coplanaires . . . . .	61
3.3	Électrodes interdigitées (IDE) . . . . .	64
3.3.1	Étude analytique . . . . .	65
3.3.2	Capacité partielle pour une couche . . . . .	66
3.3.3	La méthode de la capacité partielle pour n-couche . . . . .	67
3.3.4	Calcul de capacité partielle pour n couches avec permittivité aléatoire . . . . .	69
3.3.5	Calcul de la constante de cellule $\kappa_{cell}^c$ . . . . .	70
3.3.6	Simulation par éléments finis . . . . .	70
3.3.6.1	Introduction aux simulations . . . . .	70
3.3.6.2	Une couche à épaisseur finie . . . . .	71
3.3.6.3	Prise en considération du substrat . . . . .	74
3.3.6.4	Modélisation tridimensionnelle complète d'un biocapteur à électrodes interdigitées . . . . .	75
3.3.7	Modèle de circuit équivalent . . . . .	76
3.3.7.1	Modèle de circuit $R//C$ . . . . .	76
3.3.7.2	Prise en considération de la double couche électrique (DL) . . . . .	78
3.3.8	Sensibilité des capteurs à électrodes interdigitées . . . . .	87
3.3.9	Modèle de circuit équivalent avec présence du substrat . . . . .	89
3.4	Électrode concentrique (CE) . . . . .	91
3.4.1	Introduction aux électrodes concentriques . . . . .	91
3.4.2	Étude analytique : calcul de la capacité de deux électrodes concentriques coplanaires . . . . .	92
3.4.3	Validation des résultats théoriques et simulations par éléments finis des électrodes concentriques . . . . .	95
3.4.4	Prise en considération de l'effet du substrat . . . . .	99
3.4.5	Modèle de circuit équivalent $R//C$ . . . . .	99
3.4.6	Modèle de circuit équivalent avec double couche . . . . .	100
3.4.7	Bande de mesure et sensibilité d'une structure à électrodes concentriques . . . . .	103
3.5	Étude comparative entre électrode interdigitée (IDE) et électrode concentrique (CE) . . . . .	106
3.6	Sélection des capteurs pour la fabrication . . . . .	109
3.7	Conclusion . . . . .	110
<b>4</b>	<b>Mesure expérimentale</b>	<b>111</b>
4.1	Introduction . . . . .	111
4.2	Micro/Nano-fabrication . . . . .	112
4.2.1	Conception des capteurs en photolithographie . . . . .	112

4.2.2	Conception des capteurs en lithographie électronique . . . . .	115
4.3	Chaîne de mesure . . . . .	117
4.3.1	Type de mesure d'impédance . . . . .	119
4.3.2	Mise en place de la chaîne de mesure . . . . .	120
4.3.3	Évaporation . . . . .	122
4.4	Capteurs à électrodes interdigitées et mesure sur solution ADN . . . . .	125
4.4.1	Caractérisation en système ouvert . . . . .	125
4.4.2	Mesure d'impédance de l'eau ultra-pure . . . . .	127
4.4.3	Mesure d'impédance sur solution étalon de conductivité . . . . .	129
4.5	Détection de séquence ADN . . . . .	131
4.6	Capteurs à électrode concentrique : étude comparative . . . . .	133
4.6.1	Caractérisation en circuit ouvert . . . . .	133
4.6.2	Mesure sur solution étalon . . . . .	136
4.7	Conclusion . . . . .	141
	<b>Bibliography</b>	<b>145</b>
	<b>Résumé</b>	<b>156</b>
	<b>Abstract</b>	<b>157</b>

# Liste des tableaux

3.1	Calcul de la constante de cellule $\kappa_{cell}^c$ . . . . .	70
3.2	Paramètres géométriques des deux capteurs $C_1$ et $C_2$ étudiés pour un circuit $R/C$ . . . . .	77
3.3	Exemple de deux capteurs à électrodes concentriques . . . . .	99
3.4	Capteurs à électrodes interdigitées et concentriques avec la même surface active d'électrodes . . . . .	107
3.5	Capteurs à électrode interdigitée sélectionnés pour la conception en salle blanche	109
3.6	Capteurs pour l'étude comparative . . . . .	109
4.1	Paramètres géométriques du capteur à électrodes interdigitées $C_4$ . . . . .	127
4.2	Paramètres du modèle de circuit analytique et propriétés diélectriques de la solution et du substrat . . . . .	128
4.3	Paramètres du modèle de circuit équivalent et propriétés diélectriques de solution étalon . . . . .	129
4.4	Paramètres du circuit équivalent pour trois concentrations d'ADN . . . . .	131
4.5	Paramètres de simulation du capteur $C_{5,IDE}$ pour une solution de conductivité $25\mu S/cm$ . . . . .	138
4.6	Paramètres de simulation pour déterminer la conductivité de la solution étalon du capteur $C_{5,CE}$ . . . . .	139
4.7	Paramètres du modèle de circuit équivalent pour le capteur $C_{5,CE}$ . . . . .	140

# Introduction

L'objectif de ce travail est la détection de séquence d'ADN par mesure de spectroscopie d'impédance à des fins de diagnostic médical. Ce projet entre dans la thématique des biocapteurs. Les biocapteurs sont un type particulier de dispositif bioélectronique utilisé en bio analyse. Un capteur peut être considéré comme un élément essentiel dans une chaîne de mesure qui convertit une grandeur d'entrée en un signal quantifiable. Au cours des dernières décennies, de nombreuses avancées technologiques ont fourni des outils et les matériaux nécessaires pour la conception de dispositifs. Depuis l'invention du capteur d'oxygène à électrode de Clark (1956) [1], de nombreuses améliorations de sensibilité, de sélectivité ainsi que le multiplexage de biocapteurs (Lab-on-chip) ont vu le jour. Le biocapteur peut être défini comme un dispositif analytique compact incorporant un élément de détection biologique associé à un transducteur physico-chimique. Par conséquent, un biocapteur peut généralement être défini comme un dispositif qui se compose de trois parties reliées qui feront l'objet de cette étude : (1) un système de reconnaissance biologique, souvent appelé un biorécepteur (2) un transducteur, et (3) la microélectronique.

La spectroscopie d'impédance est une technique expérimentale qui compare la réponse électrique d'un système à une excitation électrique. Lorsqu'elle est appliquée à un système électrochimique, elle peut fournir des informations sur les paramètres de la réaction, le taux de corrosion, la permittivité et la conductivité électrique de l'échantillon, et des caractéristiques sur l'interface électrode / électrolyte. La combinaison d'une spectroscopie d'impédance avec des microélectrodes interdigitées offre un capteur sensible capable de détecter les oligonucléotides d'ADN. Les inconvénients de cette méthode sont sa plus faible sensibilité intrinsèque, l'instabilité du signal de sortie ainsi que la transformation du signal, qui doit être soigneusement étudiée et optimisée.

Cette thèse s'intéresse à la conception de biocapteurs capable de détecter la présence de séquences d'ADN sans utiliser de marqueurs chimiques ni aucun traitement préalable de l'échantillon et du capteur en basses fréquences, avec une optimisation géométrique afin de réduire les effets de la double couche. Cette étude s'appuie aussi sur des simulations analytiques et numériques, afin de définir les dimensions des capteurs adaptées aux mesures en basse fréquences. La fabrication du capteur a été réalisée en plusieurs étapes. Dans un premier temps, la conception et la fabrication en salle blanche ont été optimisées pour des structures interdigitées en or avec différentes géométries, différents types de substrat (Verre, Si, SiO<sub>2</sub>). Une fois la production des prototypes normalisée, des mesures préliminaires sur des solutions de

conductivité étalon ont été effectuées afin de valider l'optimisation géométrique. Après validation du premier prototype, des mesures sur différentes concentrations d'ADN nous ont permis de proposer une nouvelle structure à électrodes concentriques qui est adaptée pour les mesures d'impédance en basses fréquences. Dans ce travail nous présenterons deux prototypes de tailles micrométriques, l'un à électrode interdigitée et l'autre à électrode concentrique pour une étude comparative avec le premier prototype.

# Plan de thèse

## Chapitre 1. Caractéristiques des systèmes biologiques

Dans ce chapitre, nous rappelons les notions physiques relatives aux comportements électriques dans les électrolytes et dans différents milieux biologiques. Nous aborderons aussi une des problématiques des mesures de bioimpédance en basses fréquences qui est la polarisation électrique sur les électrodes communément nommée la double couche électrique. Un état de l'art des différents types de modèles de circuit adaptés aux mesures de bioimpédance sera également introduit. Il nous permettra par la suite d'identifier les mesures effectuées dans le chapitre 4.

## Chapitre 2. Biocapteurs à ADN

Les biocapteurs sont des dispositifs capables de détecter la présence des virus, d'ADN, des cellules et d'autres organismes biologiques. Ils sont communément utilisés dans divers domaines tels que la santé et l'agroalimentaire. La détection se fait de différentes manières : électriquement, magnétiquement et optiquement. Dans le cas d'une détection d'ADN qui fait l'objet de cette étude, plusieurs méthodes de détection existent. Dans ce chapitre nous décrivons différents types de biocapteurs et leurs caractéristiques. Comme notre objectif est de déterminer les caractéristiques électriques des séquences d'ADN par spectroscopie d'impédance, nous nous focaliserons à la fin sur les méthodes de détection électrique en utilisant des transducteurs tels que les capteurs à électrodes interdigitées.

## Chapitre 3. Étude théorique et modélisation de capteurs à électrodes interdigitées

Tous les biocapteurs électriques et électrochimiques fonctionnent en mesurant les changements des propriétés électriques causés par la présence de cibles biologiques spécifiques. Les électrodes sont utilisées comme interface à la fois dans l'application du champ électrique aux échantillons testés et aussi comme procédé de transmission et de mesure de signaux de détection électrique. Les types de signaux électriques mesurés varient également en fonction de l'application, et peuvent être des mesures simples d'impédance ou de résistance, des mesures de capacité ou une spectroscopie électrique. Au-delà d'une simple interface, les propriétés géométriques des électrodes peuvent avoir un impact significatif sur la fonction et l'efficacité du biocapteur. Dans ce chapitre nous étudierons en premier les électrodes coplanaires. Par la suite nous nous concentrerons sur les différents paramètres géométriques des capteurs

---

à électrodes interdigitées afin de développer un modèle de circuit équivalent qui sera par la suite utilisé pour déterminer les paramètres diélectriques des solutions à concentration variable d'ADN. Nous présenterons également une étude analytique/numérique de capteurs à électrodes concentriques.

#### **Chapitre 4. Instrumentation et détection d'ADN**

Ce dernier chapitre traite les mesures d'impédance effectuées afin de valider l'étude théorique. Dans un premier temps nous décrivons le dispositif expérimental utilisé dans nos mesures. Dans un deuxième temps, nous abordons la caractérisation des capteurs par des mesures à vide. Des mesures sur des solutions à conductivité étalon sont ensuite effectuées qui permettent de vérifier le bon fonctionnement des capteurs et de valider le modèle de circuit théorique. Dans la troisième partie, les résultats obtenus sur des solutions à concentration de séquence d'ADN variable sont présentés. Dans la dernière partie, nous présentons les résultats de l'étude comparative entre capteur à électrodes interdigitées et à électrodes concentriques.

## Chapitre 1

# Caractéristique des systèmes biologiques

## 1.1 Introduction

Nous proposons dans ce chapitre d'étudier les différents effets électriques et diélectriques qui interviennent lors de la caractérisation d'échantillons biologiques. Pour cela, nous nous intéresserons dans un premier temps à la définition des propriétés électriques et diélectriques des matériaux allant de l'échelle atomique au macroscopique. L'impédance d'un diélectrique sera ensuite étudiée en fonction des propriétés électriques qui le définissent.

Les caractéristiques des solutions ou des systèmes biologiques nécessitent une introduction de notions de physique relatives aux comportements électriques dans les électrolytes. Dans une première partie, nous aborderons une des problématiques des mesures de bioimpédance en basses fréquences qui est la polarisation électrique sur les microélectrodes communément nommée la double couche électrique. Chaque système biologique étant représenté par un modèle de circuit équivalent, nous nous focaliserons dans la dernière section sur les différents types de réponse d'impédance et de modèles de circuit équivalent.

## 1.2 L'électrolyte

Un électrolyte est constitué d'ions, de protéines et de substances dissoutes dans un solvant. Dans un électrolyte pur, les porteurs de charges sont les ions qui sont liés à leur atome respectif. Les tissus sont définis comme une substance ayant une conductivité ionique en courant continu, alors que les métaux possèdent une conductivité électronique. Les nouveaux matériaux tels que les polymères organiques peuvent avoir une conductivité électronique et une ionique [2].

### 1.2.1 L'ionisation

Les électrons d'un atome sont disposés dans des coquilles. Les forces agissant entre les atomes sont électrostatiques. En électrochimie, l'ionisation d'un atome est déterminée par la configuration électronique de l'enveloppe extérieure. Si cette coquille est saturée, l'atome à une



configuration de gaz noble. Ceci est une forme particulièrement stable, ce qui implique qu'une grande énergie est nécessaire pour enlever ou ajouter un électron et donc ioniser l'atome.

### 1.2.2 Les liaisons moléculaires

Les atomes loin de l'échelle de Pauling ont tendance à former des liaisons ioniques moléculaires et les atomes qui sont très proches forment des liaisons moléculaires covalentes. En général, il existe différents types de liaison [3] :

- liaison ionique : elle est due à l'attraction de Coulomb classique entre deux ions de charge opposée. Elle est responsable de la formation des cristaux ioniques. Les cristaux ioniques solides ne présentent généralement pas de conductivité électrique, électronique (présence forte en ions, mais pas de mobilité). Dans un solvant (comme l'eau), les liens peuvent être rompus et les ions se séparent provoquant une conductivité ionique.
- liaison covalente : Cette liaison est obtenue par le recouvrement d'orbitales atomiques associées aux électrons de valence. Ce recouvrement donne lieu à des états électroniques collectifs dans les lesquels l'énergie cinétique et potentielle des électrons est minimisée, tandis que la liaison ionique résulte d'un transfert presque complet d'électrons entre atomes.
- liaison métallique : les solides métalliques sont maintenus par une couche d'électrons partagée et délocalisée, ce qui entraîne une liaison métallique. Dans les métaux, les électrons de valence externe sont séparés des noyaux d'ions, mais contrairement aux solides ioniques, il n'y a pas d'ions électronégatifs pour effectuer une liaison. En conséquence, ils ne sont pas localisés sur un atome particulier ou une paire d'atome, mais libre de sauter entre les noyaux d'ions.
- liaison de Van der Waals : elle résulte de la fluctuation des moments multipolaires dans les atomes et les molécules. C'est un phénomène mécanique quantique qui existe de façon ubiquitaire dans les molécules et les solides.

### 1.2.3 Contributions des ions à la conductivité

La conductivité  $\sigma$  est composée de contributions séparées à partir des anions (-) et cations (+) [4]. La densité de courant  $J(A/m^2)$  d'un seul couple cation-anion est :

$$J = (nz_e v)_+ + (nz_e v)_- = \sigma E \quad (1.1)$$

$$\sigma = Fc\gamma(\mu_- + \mu_+) \quad (1.2)$$

avec  $v$  la vitesse de l'ion (en m/s),  $c$  la concentration ionique (en mol/m<sup>3</sup>),  $\gamma$  le coefficient d'activité (celui du couple d'ion qui a une valeur entre 0 et 1),  $\mu$  la mobilité de l'ion (en m<sup>2</sup>/(V.s)),  $z_e$  la charge de l'ion (en C),  $E$  le champ électrique (en V/m),  $n$  le nombre d'ions et  $F$  la constante de Faraday (C/m).

L'équation (1.1) est une application de la loi d'Ohm pour les électrolytes. Elle est valable quand le milieu est homogène et isotrope et lorsque la densité et le champ électrique  $E$  ont la même direction. Le courant est la somme des charges d'une section transversale par seconde alors que la densité de courant est la somme des charges par unité de surface par seconde. Lorsque la séparation de charge se produit en électrochimie, les forces de Coulomb influencent le transport des espèces ioniques [2]. Pour décrire le transport de masse, il est nécessaire de corréler la migration induite en termes d'un champ électrique avec le degré de séparation de charge en solution [5]. La loi de Gauss, l'une des équations de Maxwell, fournit la formulation de champ nécessaire dans l'électrodynamique classique.

$$\nabla^2 \varphi + \frac{\rho}{\varepsilon_0 \varepsilon_r} = 0 \quad (1.3)$$

tel que  $\rho$  est la densité de charge  $\text{cm}^{-3}$ ,  $\varepsilon_0$  est la permittivité du vide et  $\varepsilon_r$  la permittivité relative du milieu. Si les seuls porteurs de charge sont des ions dissociés, la densité de charge est liée à la densité en nombre de ces ions :

$$\rho = e \sum z_i n_i = F \sum z_i C_i \quad (1.4)$$

$$\nabla^2 \varphi + \frac{F}{\varepsilon_0 \varepsilon_r} \sum z_i C_i = 0 \quad (1.5)$$

L'équation (1.5) (qui est l'équation de Poisson) est le résultat de la combinaison de l'équation (1.4) et (1.3).

$$\theta = \frac{F}{RT} \varphi \quad (1.6)$$

$$c_i = \frac{C_i}{C'} \varphi \quad (1.7)$$

$$\nabla^2 \varphi + \frac{F^2 C'}{RT \varepsilon_0 \varepsilon_r} \sum z_i c_i = 0 \quad (1.8)$$

$$2r_D \nabla^2 \theta + \sum z_i c_i = 0 \quad (1.9)$$

avec  $r_D$  la constante de Debye. La longueur de Debye indique la longueur sur laquelle les charges sont séparées dans un électrolyte. Le champ électrique peut varier selon le degré de séparation. Dans ce cas  $r_D \simeq 0$  et l'équation (1.9) devient :

$$\sum z_i c_i = 0 \quad (1.10)$$

La conductivité totale est la contribution de tous les ions libres en fonction de leur concentration, de leur activité, de leur charge et de leur mobilité. Dans une solution d'ions libres, il y a électroneutralité (équation (1.10)) ce qui nous permet de dire que dans un volume  $V$  ( $\text{m}^3$ ) la

somme des charges est égale à zéro :

$$V \sum (nz_e)_+ + V \sum (nz_e)_- = 0 \quad (1.11)$$

La conductivité molaire ( $\text{Sm}^2/\text{mol}$ ) est directement liée à la mobilité et non à la concentration comme le montre l'équation suivante :

$$\Lambda = \frac{\sigma}{c} = \gamma F(\mu_+ + \mu_-) \quad (1.12)$$

La mobilité  $\mu$  est reliée aux collisions moléculaires aléatoires et à la force de frottement  $f$ . Cette dernière  $f$  est parfaitement liée au rayon hydrodynamique  $a$  de l'ion en fonction de la loi de Stoke :

$$f = 6\pi\eta av \quad (1.13)$$

La solution d'électrolytes obéit à la loi d'Ohm linéaire (1.2). La force sur une charge  $q$  dans un champ électrique est proportionnelle à l'intensité de champ électrique :

$$\vec{f} = q\vec{E} \quad (1.14)$$

## 1.3 Diélectrique

Un diélectrique est aussi considéré comme matériau où le champ électrique peut pénétrer. Un diélectrique parfait est une substance qui n'a pas de charge libre (isolant, non conducteur,...etc.). Un conducteur électrolytique est caractérisé par une mesure impédancemétrique alors qu'un diélectrique est caractérisé par sa permittivité ou sa capacitance.

### 1.3.1 Polarisation électrique

#### 1.3.1.1 Polarisation dans un champ électrique statique

Quand un système est soumis à un champ électrique constant, le déplacement des charges se produit d'une manière dépendante. Si les charges sont libres, comme dans le cas des solutions d'électrolytes diluées, un déplacement des charges positives a lieu dans la direction du champ, par contre les charges négatives migrent à l'opposé du champ. Un système de dipôles permanents ou induits est appelé un diélectrique idéal. De nombreux diélectriques contiennent également des charges libres.

On considère un échantillon diélectrique soumis à un champ électrique  $E$ . L'orientation des dipôles qui sont dans le sens du champ appliqué oblige le diélectrique à présenter une valeur non nulle du moment dipolaire ; alors le diélectrique est polarisé sous l'influence du champ. La polarisation  $P$  de l'échantillon (la densité du dipôle) peut-être représentée par :

$$P = \frac{M}{V} \quad (1.15)$$

tel que  $M$  est le moment dipolaire de l'échantillon,  $V$  est le volume. Par approximation linéaire

[6], la polarisation du diélectrique est proportionnelle à l'intensité du champ électrique  $E$  telle que :

$$P_i = \varepsilon_0 \chi_{ik} E_k \quad (1.16)$$

où  $\chi_{ik}$  est le tenseur de susceptibilité diélectrique du matériau,  $E_k$  est la  $k^{ime}$  composante du champ électrique, et  $\varepsilon_0 = 8.854 \times 10^{-12} \text{ Fm}^{-1}$  est la permittivité diélectrique de l'espace libre. Si le diélectrique est isotrope et uniforme, alors  $\chi$  est un scalaire (1.16) :

$$\vec{P}_i = \varepsilon_0 \chi \vec{E} \quad (1.17)$$

Selon l'approche macroscopique de Maxwell, la matière est traitée comme une distribution continue de charges et le champ électrique  $E$  est le résultat direct du déplacement électrique  $D$  [7] défini comme :

$$\vec{D} = \varepsilon_0 \vec{E} + \vec{P} \quad (1.18)$$

Pour un milieu diélectrique isotrope uniforme, les vecteurs  $\vec{D}$ ,  $\vec{E}$  et  $\vec{P}$  ont la même direction, et la susceptibilité est indépendante des coordonnées :

$$\vec{D} = \varepsilon_0(1 + \chi) \vec{E} = \varepsilon_0 \varepsilon_l \vec{E} \quad (1.19)$$

tel que  $\varepsilon_l = 1 + \chi$  est la permittivité diélectrique statique, également appelée la constante diélectrique basse fréquence. Elle est également appelée constante diélectrique, parce qu'elle est indépendante de l'intensité du champ électrique. Cependant, la permittivité diélectrique peut être dépendante de plusieurs paramètres tels que la fréquence du champ appliqué, la température, la densité et la composition chimique de l'échantillon. Pour les systèmes isotropes uniformes et les champs électriques statiques, la combinaison des équations (1.17) et (1.19) donne la relation suivante entre la polarisation et le champ appliqué :

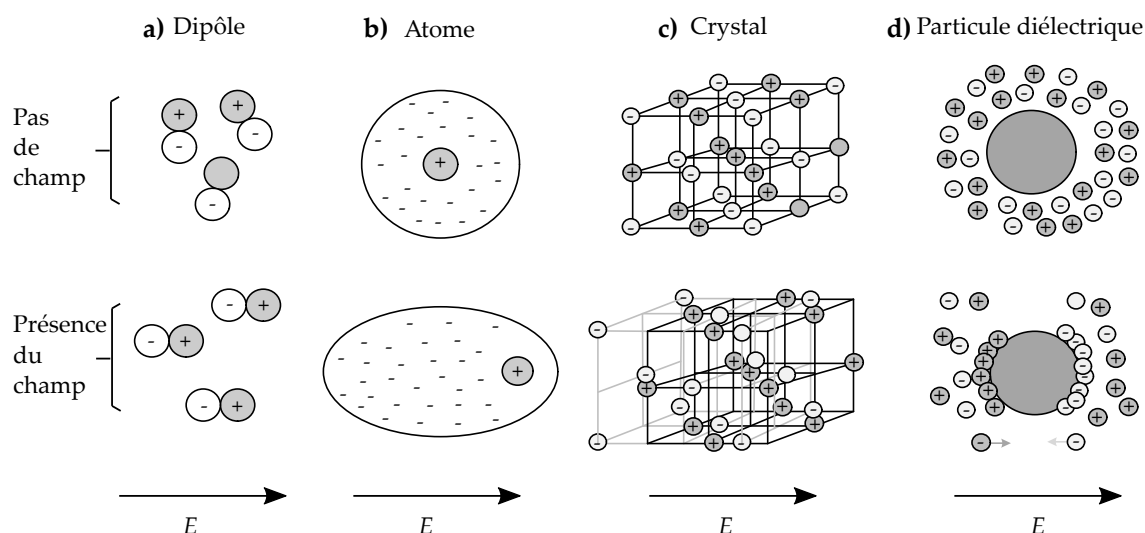
$$\vec{P} = \varepsilon_0(\varepsilon_l - 1) \vec{E} \quad (1.20)$$

La permittivité devient une fonction complexe dans le cas des diélectriques contenant des porteurs de charge libres, ainsi que pour les diélectriques inhomogènes.

### 1.3.1.2 La polarisation dans les diélectriques à l'échelle atomique et moléculaire

Plusieurs types de polarisation sont connus. Nous allons les décrire brièvement. Si on applique un champ électrique à un diélectrique comprenant des dipôles permanents tel que l'eau, les dipôles s'orientent parallèlement. Ce type de polarisation est appelé polarisation d'orientation. Il est fortement dépendant de la température. La polarisation électronique est provoquée par le déplacement des noyaux et électrons de l'atome sous l'influence d'un champ électrique appliqué. Comme les électrons ont une faible inertie par rapport aux noyaux, ils répondent rapidement aux variations dues au champ appliqué.

Dans un réseau ionique, les ions positifs se déplacent dans la direction du champ appliqué,



**FIGURE 1.1** Mécanismes de polarisation : a) polarisation d'orientation, b) polarisation de déformation, c) polarisation ionique, d) polarisation de Maxwell Wagner

tandis que les ions négatifs suivent la direction opposée. Ce déplacement est équivalent à induire un moment macroscopique dipolaire (ou polarisation) à l'ensemble de l'élément soumis à un champ électrique (figure 1.1.c). Cette polarisation nommée polarisation ionique ne présente qu'une faible dépendance à la température en raison des mouvements thermiques.

La polarisation de Maxwell-Wagner apparaît lorsqu'une particule diélectrique est placée dans un électrolyte et soumise à un champ électrique. Une accumulation de charges à l'interface entre la particule et l'électrolyte a lieu. Afin d'étudier la dépendance de la polarisation aux propriétés moléculaires, Böttcher [8] a divisé la polarisation en deux parties : une polarisation induite  $P_\alpha$  et une polarisation dipolaire  $P_\mu$ . La polarisation induite est causée par l'effet de la séparation de charge et la polarisation dipolaire est due à l'orientation des dipôles permanents dans le champ électrique appliqué [9], ce qui nous permet d'écrire :

$$P_\alpha + P_\mu = \varepsilon_0(\varepsilon_r - 1)E \quad (1.21)$$

Dans un diélectrique polaire, les molécules possèdent un moment dipolaire permanent alors qu'à l'échelle macroscopique le diélectrique ne possède pas  $P_\mu$  (figure 1.1.a). Dans un diélectrique non polaire les molécules ne possèdent pas de moment dipolaire sauf si elles sont soumises à un champ électrique (figure 1.1.b-c).

## 1.3.2 Propriétés diélectriques

### 1.3.2.1 Permittivité et conductivité complexe d'un diélectrique

La polarisation électrique est provoquée par un champ électrique statique ou dynamique. Dans le cas d'un champ électrique dynamique, la polarisation se fait en fonction du temps  $P(t)$  et s'écrit comme suivant :

$$P(t) = \varepsilon_0\chi E(t) \quad (1.22)$$

$$D(t) = \varepsilon_0 \varepsilon_r E(t) \quad (1.23)$$

avec

$$\varepsilon_r = 1 + \chi \quad (1.24)$$

tel que  $D$  le déplacement électrique et  $\varepsilon_r$  la permittivité relative. La dépendance temporelle de l'intensité du champ électrique est donnée par :

$$E^*(t) = E_0 e^{i\omega t} \quad (1.25)$$

où  $E_0$  est l'amplitude,  $\omega = 2\pi f$  est la fréquence angulaire et  $f(\text{Hz})$  est la fréquence. Lorsque les mouvements des particules ne peuvent pas suivre le champ électrique (toujours en dynamique), la polarisation et le déplacement diélectrique ne seront plus donnés par des relations quasi-statiques (équation (1.22) et (1.24)). Dans ce cas, le déplacement diélectrique peut être décrit comme suit :

$$D^*(t) = D_0 e^{i(\omega t - \delta(\omega))} \quad (1.26)$$

où  $\delta(\omega)$  est la différence de phase par rapport à  $\omega$ . En comparant les équations (1.25) et (1.26), on peut introduire la permittivité diélectrique complexe :

$$\varepsilon^*(\omega) = \frac{D_0}{\varepsilon_0 E_0} e^{-i\delta(\omega)} \quad (1.27)$$

Quand le champ électrique appliqué est constitué d'une combinaison linéaire des composantes harmoniques de fréquences différentes,  $D_0$  et  $E_0$  sont aussi dépendants de la fréquence, ce qui nous permet de déterminer le déplacement diélectrique en fonction de la fréquence et de la permittivité complexe en se basant sur l'équation (1.23) :

$$D^*(\omega) = \varepsilon_0 \varepsilon^*(\omega) E^*(\omega) \quad (1.28)$$

En utilisant les relations d'Euler, on a :

$$\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon'(\omega) - i\varepsilon''(\omega) \quad (1.29)$$

$$\varepsilon'(\omega) = \frac{D_0(\omega)}{\varepsilon_0 E_0(\omega)} \cos[\delta(\omega)] \quad (1.30)$$

$$\varepsilon''(\omega) = \frac{D_0(\omega)}{\varepsilon_0 E_0(\omega)} \sin(\delta(\omega)) \quad (1.31)$$

$$D_0(\omega) = \varepsilon_0 E_0(\omega) \sqrt{\varepsilon'^2(\omega) + \varepsilon''^2(\omega)} \quad (1.32)$$

$$\tan[\delta(\omega)] = \frac{\varepsilon''(\omega)}{\varepsilon'(\omega)} \quad (1.33)$$

La permittivité complexe comme on peut le voir dans l'équation (1.29) est constituée d'une partie réelle  $\varepsilon'$  et d'une partie imaginaire  $\varepsilon''$ , cette dernière représente les pertes diélectriques. Tandis que l'équation (1.33) représente l'angle de perte. Pour les champs harmoniques, l'énergie dissipée dans le diélectrique par unité de temps est donnée par [10] :

$$\dot{W} = \frac{1}{2} \omega E_0^2 \varepsilon_0 \varepsilon''(\omega) \quad (1.34)$$

Cette équation est valable uniquement pour les diélectriques non conducteurs idéaux. En réalité, la plupart des matériaux diélectriques présentent une certaine conductivité en courant continu  $\sigma$ . La densité de courant électrique  $j$  est en phase avec le champ électrique  $E$  (loi d'Ohm) :

$$j(\omega) = \sigma_l E(\omega) \quad (1.35)$$

Le courant électrique provoque une dissipation d'énergie. Selon la loi de Joule, la dissipation moyenne d'énergie est :

$$\dot{W} = \frac{1}{2} \sigma_l (E_0)^2 \quad (1.36)$$

D'après les équations (1.34) et (1.35), l'absorption d'énergie dans un diélectrique est obtenue par la somme  $\frac{\varepsilon'' + \sigma_l}{\varepsilon_0 \omega}$ . Pour la superposition des champs harmoniques, nous pouvons écrire :

$$j^*(\omega) = \sigma^*(\omega) E^*(\omega) \quad (1.37)$$

$\sigma'$  représente la partie du courant qui est en phase avec le champ et qui conduit donc à une absorption d'énergie. Par conséquent, elle est liée à  $\varepsilon''$ .  $\sigma''$  est liée à la partie du courant avec une différence de phase de  $\frac{\pi}{2}$  par rapport au champ. Le déplacement des charges réelles correspondant à cette partie du courant est en phase avec le champ. Ainsi,  $\sigma''$  est liée à  $\varepsilon''$  [11].

### 1.3.2.2 Fonction de relaxation

Lorsqu'on applique un champ électrique, la polarisation du diélectrique atteint sa valeur d'équilibre après une période déterminée. Par définition, lorsque le champ est soudainement arrêté, la polarisation diélectrique décrit la polarisation de désintégration  $P(t)$  causée par le mouvement thermique [7] :

$$\varphi(t) = \frac{P(t)}{P(0)} \quad (1.38)$$

L'expression mathématique pour le vecteur de déplacement diélectrique  $D(t)$  dans le cas de champs (domaine temporel) peut être écrite sous la forme [10] :

$$D(t) = \varepsilon_0 \left[ \varepsilon_h E(t) + \int_{-\infty}^t \varphi(t') E(t-t') dt' \right] = \varepsilon_0 \varepsilon_h E(t) + P(t) \quad (1.39)$$

$\varphi(t)$  est la réponse diélectrique qui s'écrit sous la forme suivante :

$$\varphi(t) = (\varepsilon_l - \varepsilon_h) [1 - \varphi(t)] \quad (1.40)$$

$\varepsilon_l$  et  $\varepsilon_h$  sont respectivement la permittivité à basse et haute fréquence. Le terme complexe de  $\varepsilon$  dépendant de la fréquence  $\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon(\omega) + i\varepsilon''(\omega)$  est reliée à la fonction de relaxation grâce à la transformée de Laplace [10] :

$$\frac{\varepsilon^*(\omega) - \varepsilon_h}{\varepsilon_l - \varepsilon_h} = \hat{L} \left[ -\frac{d}{dt} \varphi(t) \right] \quad (1.41)$$

avec :

$$\hat{L} [f(t)] = \int_0^{\infty} e^{-pt} f(t) dt ; p = x + i\omega, \text{ et } x \rightarrow 0 \quad (1.42)$$

L'équation (1.41) donne les propriétés de relaxation diélectrique dans les deux domaines temporels et fréquentiels. Par conséquent, la réponse diélectrique peut être mesurée expérimentalement en fonction de la fréquence ou du temps. On peut écrire la fonction de relaxation sous la forme exponentielle comme suit :

$$\varphi(t) = e^{-t/\tau} \quad (1.43)$$

où  $\tau$  représente le temps de relaxation caractéristique. La formule de Debye peut être obtenue par la substitution de l'équation (1.43) dans l'équation (1.42) [12] :

$$\frac{\varepsilon^*(\omega) - \varepsilon_h}{\varepsilon_l - \varepsilon_h} = (1 + i\omega\tau)^{-1} \quad (1.44)$$

L'équation (1.44) peut être écrite sous la forme suivante :

$$\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon_h + \frac{\varepsilon_l - \varepsilon_h}{1 + i\omega\tau} + \frac{\sigma_l}{i\varepsilon_0\omega} \quad (1.45)$$

La partie réelle de cette fonction est :

$$\varepsilon'(\omega) = \varepsilon_h + \frac{\varepsilon_l - \varepsilon_h}{1 + (\omega\tau)^2} \quad (1.46)$$

tandis que la partie imaginaire est :

$$\varepsilon''(\omega) = \frac{\sigma_l}{\omega\varepsilon_0} = \frac{\sigma_l}{\omega\varepsilon_0} - \frac{\omega\tau(\varepsilon_l - \varepsilon_h)}{1 + (\omega\tau)^2} \quad (1.47)$$

$\varepsilon'$  et  $\sigma$  sont tracées dans la figure 1.2 en fonction de la fréquence ( $f = \omega/2\pi$ ). Les dipôles électriques s'orientent parallèlement avec le champ électrique en basse fréquence, et aléatoirement en haute fréquence (par rapport à la fréquence de coupure). L'évolution de l'orientation des dipôles ne peut-être expliquée par l'incapacité des dipôles à suivre les modifications de la polarité du champ électrique à des fréquences élevées, du fait de leur inertie, ainsi que de l'interaction avec leur environnement. L'augmentation de la conductivité (en AC) en fonction de la fréquence reflète la diminution de l'énergie dissipée. La relation de Debye nous permet de comprendre la nature de la dispersion diélectrique. Cependant, pour la plupart des systèmes à l'étude, la relation de Debye (équation (1.44)) ne décrit pas suffisamment les résultats expérimentaux. Ils



sont mieux décrits par les lois de relaxation non exponentielle.

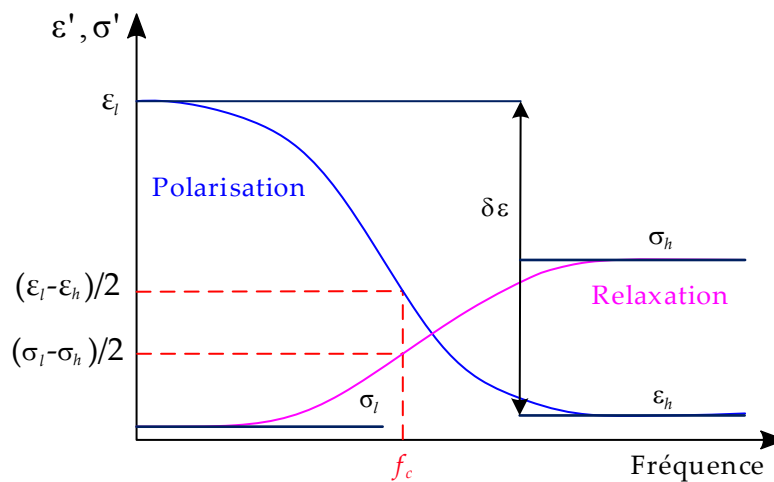


FIGURE 1.2 Dispersion de Debye pour la permittivité et la conductivité

### 1.3.3 Polarisation et relaxation de Maxwell-Wagner

L'accumulation de charges transitoires à l'interface entre deux diélectriques différents est responsable d'un type particulier de polarisation (figure 1.1.d) connu sous le nom de Maxwell-Wagner ou de polarisation d'interface. En général, cette polarisation se traduit par l'apparition d'une densité de charges électriques à l'interface des deux matériaux dont la quantité dépend de la différence de conductivité et dont la dynamique d'apparition est liée également aux permittivités. Dans cette partie nous décrirons le traitement mathématique complet de ce type particulier de polarisation.

#### 1.3.3.1 Origine de la polarisation d'interface : couches diélectriques

On considère un diélectrique homogène à l'échelle méso (à savoir, sur une échelle de longueur micrométrique), qui est placé entre les plaques d'un condensateur à plaques parallèles, soumises à un champ sinusoïdal de fréquence angulaire ( $\omega$ ) (figure 1.2). Comme indiqué dans la section précédente, le courant électrique à travers le diélectrique est proportionnel à la conductivité diélectrique complexe selon l'équation (1.42) :

$$I \equiv jS = \frac{S\sigma^*V}{d} \quad (1.48)$$

où  $V$  est la tension aux bornes du condensateur et  $\sigma^*S/d$  définit l'admittance électrique ( $Y \equiv j/V$ ) du condensateur (avec diélectrique entre les deux plaques). En utilisant l'équation (1.37) :

$$Y = \frac{S\sigma^*}{d} = \frac{S\sigma}{d} + i\frac{\omega\varepsilon S}{d} \quad (1.49)$$

tels que  $\varepsilon S/d$  et  $\sigma S/d$  sont la capacitance ( $C$ ) et la conductance ( $G$ ) du condensateur. On considère que le matériau diélectrique est remplacé par deux couches diélectriques empilées d'épaisseur  $d_1$  et  $d_2$  ( $d = d_1 + d_2$ ). La chute de tension aux bornes du condensateur peut être exprimée

comme suit :

$$V = I \times \left( \frac{S\sigma_1^*}{d_2} \right)^{-1} + I \times \left( \frac{S\sigma_2^*}{d_1} \right)^{-1} = I(G_1 + i\omega C_1)^{-1} + I(G_2 + i\omega C_2)^{-1} \quad (1.50)$$

L'admittance totale s'écrit alors sous la forme suivante :

$$Y = \left[ (G_1 + i\omega C_1)^{-1} + (G_2 + i\omega C_2)^{-1} \right]^{-1} \quad (1.51)$$

En utilisant (1.49) on peut écrire la conductivité complexe comme suit :

$$\sigma^* = \left[ \frac{d_1}{d} (\sigma_1 + i\omega \varepsilon_1 \varepsilon_0)^{-1} + \frac{d_2}{d} (\sigma_2 + i\omega \varepsilon_2 \varepsilon_0)^{-1} \right]^{-1} \quad (1.52)$$

$$\sigma^* = \frac{(\sigma_1 + i\omega \varepsilon_1)(\sigma_2 + i\omega \varepsilon_2)}{\sigma_1 d_2 + \sigma_2 d_1} + \left( 1 + i\omega \frac{d_1 \varepsilon_2 + d_2 \varepsilon_1}{d_1 \sigma_2 + d_2 \sigma_1} \right)^{-1} \quad (1.53)$$

On prend :

$$\varepsilon_h = \frac{\varepsilon_1 \varepsilon_2 d}{\varepsilon_1 d_2 + \varepsilon_2 d_1}$$

$$\varepsilon_l = \frac{\varepsilon_1 \sigma_2^2 d_1 d + \varepsilon_2 \sigma_1^2 d_1 d}{(\sigma_1 d_2 + \sigma_2 d_1)^2} \quad (1.54)$$

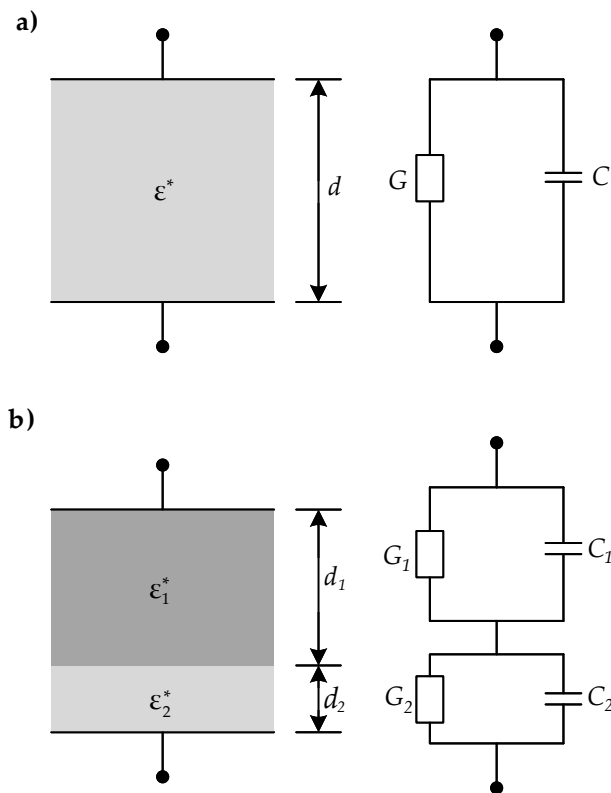
$$\tau = \varepsilon_0 \frac{\varepsilon_2 d_1 + \varepsilon_1 d_2}{(\sigma_2 d_1 + \sigma_1 d_2)}$$

et

$$\sigma_l = \frac{\sigma_1 \sigma_2 d}{\sigma_1 d_2 + \sigma_2 d_1} \quad (1.55)$$

Alors on peut écrire la permittivité complexe comme suit :

$$\varepsilon^* = \varepsilon_h + \frac{\varepsilon_l - \varepsilon_h}{1 + i\omega \tau} - i \frac{\sigma_l}{\omega \varepsilon_0} \quad (1.56)$$



**FIGURE 1.3** Diélectrique simple (a) et double couche (b) sous un champ électrique uniforme et le circuit équivalent

L'équation (1.56) se révèle être la fonction de dispersion de Debye (1.44), ce qui nous permet de dire que le diélectrique se comporte comme un système de dipôles.

### 1.3.3.2 Dispersion et spectroscopie diélectrique

La dispersion est basée sur l'analyse d'un biomatériau en fonction de la fréquence (spectroscopie diélectrique). Schwan a divisé les mécanismes de relaxation en trois zones [13] :  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  (figure 1.4 [13]). La dispersion  $\alpha$  (mHz - KHz) est due aux effets de contre-ions à proximité de la membrane et à la diffusion ionique. Le sang par exemple n'a aucune dispersion  $\alpha$ . Tandis que la dispersion  $\beta$  (1 KHz – 100 MHz) est due aux effets de Maxwell-Wagner. En ce qui concerne la dispersion  $\gamma$  (0.1–100GHz) elle est due aux mécanismes dipolaires dans des milieux considérés comme électrolyte (eau, sel et protéines).

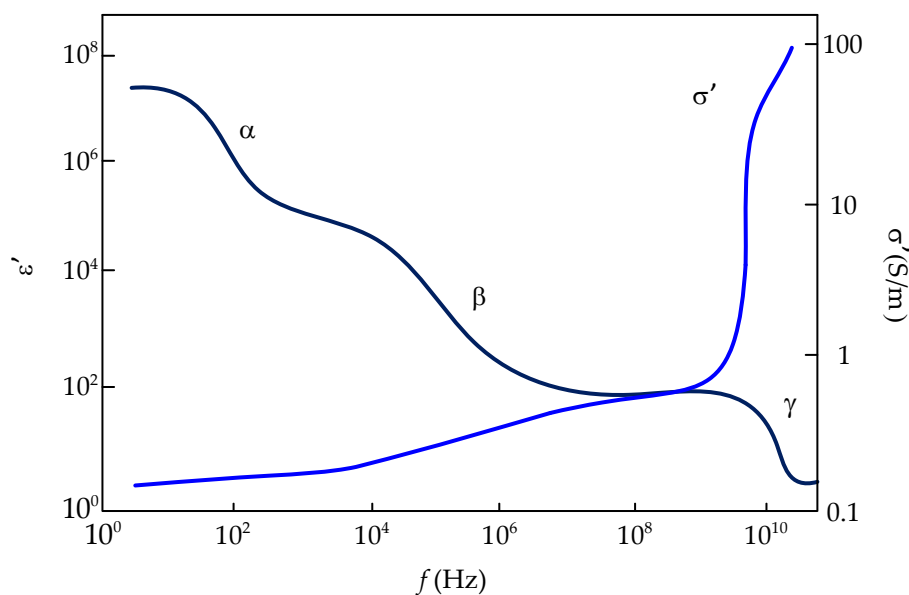


FIGURE 1.4 Zone de dispersion : permittivité et conductivité en fonction de la fréquence

La figure 1.4 montre que la permittivité des matériaux biologiques diminue généralement avec une augmentation de la fréquence. Ses dispersions individuelles nettement séparées peuvent être trouvées avec des suspensions cellulaires.

## 1.4 Polarisation de l'électrode

Comme on a pu le montrer dans les sections précédentes, la spectroscopie diélectrique est sensible aux mouvements dipolaires. Ceci la rend éminemment adaptée à l'étude des échantillons biologiques comprenant des macromolécules polaires biologiques. Cependant, l'utilisation de la spectroscopie diélectrique a une difficulté majeure. Les ions ont tendance à se déplacer vers l'interface électrode/électrolyte (échantillon) sous l'influence d'un champ électrique, ce qui conduit au développement de double couche ionique dans cette zone. Ceci se traduit par une grande polarisation électrique et une quasi-absence de champ électrique dans l'échantillon dans les basses fréquences [14].

### 1.4.1 Introduction du phénomène de formation de couches ioniques

Les couches ioniques ont un rôle primordial au masquage de la relaxation de l'échantillon en basse fréquence. Ce phénomène est connu comme la polarisation d'électrode qui dépend de la conductivité électrique, de la température d'échantillon, de la structure, de la composition et même de la rugosité de la surface d'électrode. Les réactions électrochimiques qui ont lieu sur l'électrode, si le matériau est mal choisi, peuvent en outre compliquer l'interprétation des données par l'ajout d'une instabilité à long terme sur les mesures affectant ainsi la reproductibilité.

### 1.4.1.1 Loi de Faraday

Dans une solution, on a un flux bidirectionnel d'ions et de porteurs de charge des deux signes. Dans les fils métalliques des électrodes, il n'y a qu'un seul type de porteurs de charge, les électrons. Dans une solution le courant se propage à partir des électrodes porteuses de charges électriques. Le flux est un débit d'écoulement à travers une section transversale de surface unitaire tel que la densité de courant est le flux de charges. La somme totale des charges ioniques passant à travers la solution est la densité de courant intégrée sur la totalité de la surface de section transversale par seconde qui est égal au courant ( $I$ ).

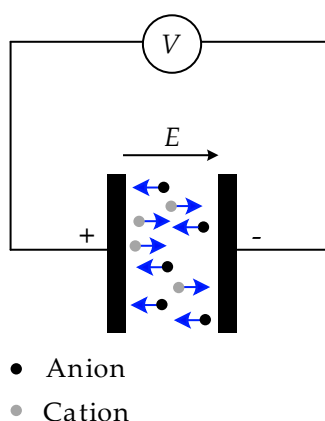


FIGURE 1.5 Schéma d'une cellule d'électrolyse

Faraday a constaté que la quantité de réactions électrochimiques est proportionnelle à la quantité d'électricité transmise par l'électrolyte. La constante de Faraday est la charge d'une mole d'électrons.

### 1.4.1.2 Migration et diffusion

L'électrode est la limite finale pour la migration ionique où les ions rencontrent un obstacle physique. Le métal d'une anode peut fournir des ions métalliques à la solution, à travers l'interface (une surface qui forme la frontière entre deux matériaux de transition nette). L'accumulation de la matière et de la charge peut se produire au niveau des électrodes, ainsi que les réactions chimiques. Une électrode peut également échanger des électrons avec des espèces neutres. Le transport de ces espèces dans la masse de l'électrolyte est non ionique par migration. Il se fait par un processus de transport de diffusion provoqué par un gradient de concentration. La diffusion est le processus résultant du mouvement aléatoire des molécules par lequel un flux de matière circule d'une région de forte concentration à une région de faible concentration. Ce processus est lié aux concepts de mouvement brownien. La migration des porteurs de charge dans un champ électrique peut être considérée comme un cas particulier de la diffusion provoquée par une influence externe. Le transport des molécules/ions chargées peut être dû à la fois au gradient de concentration et au champ électrique. L'électro-diffusion est le terme général pour ces deux processus de transport, la partie migratoire dépendant du champ électrique. La diffusion moléculaire est décrite par les lois de Ficks [15]. Considérons un système simple sous

la forme d'un compartiment avec des dimensions largeur, hauteur et un gradient de concentration dans la longueur et infini de direction  $x$ . La première loi de Fick est :

$$M = -D \frac{\partial c}{\partial x} \quad (1.57)$$

avec  $M$  le flux molaire (mole/s.m<sup>2</sup>) et  $D$  le coefficient de diffusion (m<sup>2</sup>/s). L'équation (1.57) montre qu'une concentration linéaire sera mise en place dans la zone de diffusion à partir de la surface de l'électrode.

### 1.4.1.3 Interface électrode-électrolyte

A l'interface électrode-électrolyte, on a passage de la conduction électrique à une conduction ionique. Le métal de l'électrode est la source d'électrons, tandis que le transfert d'électrons est le processus où les charges de l'électrode s'échangent avec les ions, ou ionise une substance neutre. Sans le transfert d'électrons, il n'y a aucune réaction chimique et aucun courant (faradique, ou courant continu) [16]. Dans une solution et à la surface d'électrode, une double couche électrique est formée dès que le métal est mouillé. Le transfert d'électrons a lieu au sein de cette double couche. Dans toutes les interfaces, telles que la zone de transition entre le métal de l'électrode et l'électrolyte (tissu, gel, ou sur une surface cellulaire) il y aura une distribution non uniforme des charges (figure 1.6). Cet effet est particulièrement prononcé à l'interface entre un solide et un milieu polaire, par exemple l'eau, où les charges de surface du solide vont attirer des contre-ions (ions de polarité opposée) du milieu polaire [17]. Lorsque le milieu polaire est liquide et la mobilité ionique ainsi élevée, la formation d'une double couche électrique aura lieu dans la phase liquide. Le potentiel  $\Delta\phi$  est la différence entre le potentiel à la distance minimale d'approche des anions ou des cations et le potentiel au sein de la solution [18].

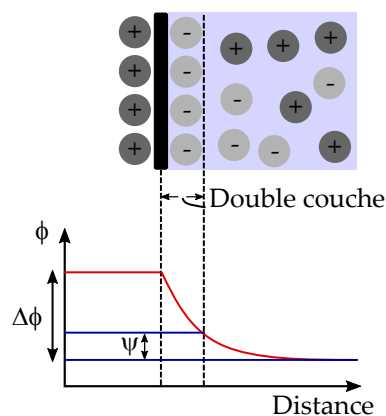


FIGURE 1.6 Distribution des charges et variation du potentiel à l'intérieur de la double couche électrique

### 1.4.1.4 Couche de Helmholtz simple

La double couche peut être considérée comme un condensateur moléculaire où une plaque est représentée par les charges dans le métal et l'autre par des ions à une distance minimale dans la solution. La distance entre les « plaques » est de l'ordre de seulement 0.5 nm, de sorte que

les valeurs de capacité sont énormes. Ce modèle simple de la double couche électrique a été introduit par Helmholtz en 1879. Elle est valable uniquement pour les solutions d'électrolytes avec une concentration élevée. L'épaisseur de la double couche est liée à la distance de la surface métallique à laquelle les ions peuvent échapper à la masse par un mouvement thermique. Dans ce cas, l'atmosphère de contre-ion sera plus comme l'atmosphère ionique autour d'un ion individuel, appelé communément couche électrique de diffusion.

### 1.4.1.5 Théorie générale de Gouy-Chapman

Dans la théorie combinée de Gouy et Chapman, l'échange de contre-ions entre la double couche et la solution est pris en compte (agitation thermique). La force de Coulomb et le mouvement thermique ont donc une influence sur la distribution des contre-ions dans le modèle de la double couche [19] (figure 1.7). Le potentiel électrique dans la double couche est donné par

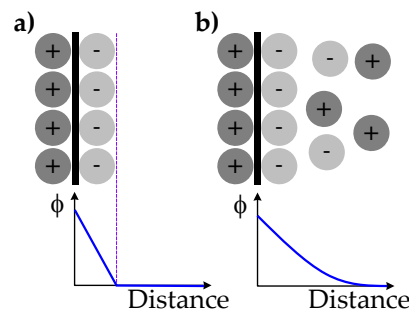


FIGURE 1.7 Modèle de la double couche électrique et potentiel en fonction de la distance à partir de la surface d'électrode : a) modèle de Helmholtz et b) modèle de Gouy Chapman

l'équation de Poisson :

$$\nabla^2 \Phi = -\frac{q_{vf}}{\varepsilon} \quad (1.58)$$

avec  $q_{vf}$  la densité de volume des charges. Selon l'équation de Boltzmann :

$$n_i = n_0 \exp\left(\frac{-W_{el}}{kT}\right) \quad (1.59)$$

$$W_{el} = z_i e \Phi \quad (1.60)$$

avec  $n_i$  la concentration d'un ion  $i$ ,  $n_0$  la concentration de la solution,  $z_i$  la charge par ion. En combinant, l'équation (1.58), (1.59) et (1.60), l'équation de Poisson pour la diffusion en double couche devient :

$$\nabla^2 \Phi = \frac{2zen_0}{\varepsilon} \sinh\left(\frac{ze\Phi}{kT}\right) \quad (1.61)$$

$$\kappa = \sqrt{\frac{2z^2e^2n_0}{\varepsilon kT}} \quad (1.62)$$

$$x = \sinh\left(\frac{ze\Phi}{kT}\right) \quad (1.63)$$

tel que  $1/\kappa$  est l'épaisseur de la double couche (appelée aussi la longueur de Debye). L'équation (1.62) est la simplification de (1.61).

### 1.4.1.6 Théorie de Stern

La théorie de Gouy-Chapman devient insuffisante lorsque  $\kappa$  et/ou  $\phi_0$  sont élevés. Par contre, la théorie de Stern prend en compte la taille finie des contre-ions et leurs propriétés de liaison à la surface [20]. La couche de diffusion est divisée en deux couches :

- couche de Stern (couche interne)
- couche de Gouy

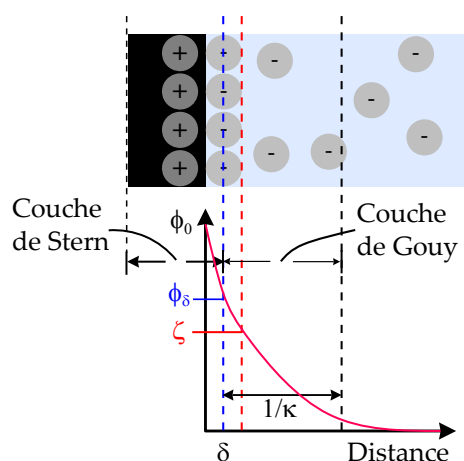


FIGURE 1.8 Modèle de Stern

La couche de Stern est séparée de la couche de Gouy par une distance  $\delta$  (figure 1.8). Cette distance correspond à peu près au rayon d'un ion hydraté. Les ions sont adsorbés dans la couche de Stern selon l'isotherme d'adsorption de Langmuir. La théorie de Gouy-Chapman est toujours applicable dans la couche de Gouy, mais  $\phi_0$  est remplacé par  $\phi_\delta$  qui est le potentiel au niveau de la couche de Stern. En cas de forte adsorption spécifique dans la couche de Stern,  $\phi_0$  peut-être inférieure à  $\phi_\delta$ , où ils auront une polarité inversée. Le potentiel au niveau du plan de Stern  $\phi_\delta$ , peut, dans la plupart des cas, être considéré comme étant égale à  $\zeta$ .  $\zeta$  est le potentiel au niveau du plan qui sépare la surface chargée et le liquide. La théorie de Stern doit être utilisée lorsque le potentiel de surface est élevé, ou lorsque la solution est concentrée de sorte qu'une partie importante de la chute de potentiel se produit dans la couche de Stern.

### 1.4.1.7 Réduction des effets de la polarisation

À l'interface de l'électrode et de l'électrolyte, le courant d'électrons est converti en un courant ionique circulant dans l'échantillon. Les réactions électrochimiques qui se produisent à l'interface jouent un rôle primordial sur le comportement électrique de l'électrode. En fonction du matériau, les électrodes peuvent être divisées en deux types : les électrodes polarisables et non polarisables [21]. Les électrodes en métal sont polarisables par une tension de polarisation élevée qui peut être changée par rapport à un flux de courant et sont caractérisées par un comportement capacitif. Une électrode non polarisable peut être créée par application d'un sel peu



soluble contenant des cations du métal et des anions présents dans l'électrolyte sur l'électrode. Il est crucial d'avoir une certaine connaissance de l'impédance de transition du matériau utilisé comme interface entre l'électronique et le système d'échantillonnage. Un certain nombre d'études a été mené pour déterminer l'effet des différents paramètres des métaux utilisés sur les électrolytes et les systèmes biologiques [22, 23] en basse fréquence. Ces paramètres sont : la reproductibilité du potentiel, la reproductibilité de la caractérisation de l'électrode, la stabilité électrochimique la corrosion et l'adhésion.

## 1.5 Spectroscopie d'impédance

La spectroscopie d'impédance est une technique expérimentale qui compare la réponse électrique d'un système à une excitation électrique. Lorsqu'elle est appliquée à un système électrochimique, elle peut fournir des informations sur les paramètres de la réaction, le taux de corrosion, l'intégrité de l'oxyde, la porosité de surface, le transport de masse, la permittivité et la conductivité électrique de l'échantillon, et des caractéristiques sur l'interface électrode/électrolyte.

### 1.5.1 Représentation de l'impédance complexe

Quand on applique une tension sinusoïdale à une résistance de valeur  $R$ , l'impédance complexe mesurée est résistive dans toutes les fréquences  $Z^* = R$  et l'amplitude de l'impédance est  $|Z| = R$ . Si une tension sinusoïdale est appliquée aux bornes d'un condensateur idéal, l'impédance mesurée peut être calculée comme suivant :

$$Z^* = -j(\omega C)^{-1} \quad (1.64)$$

Plusieurs systèmes ne peuvent pas être représentés par une résistance ou condensateur idéal, mais par un circuit qui combine les deux tel que les circuits  $R/C$ . On prend l'exemple d'un circuit  $R//C$  avec  $C = 1 \mu\text{F}$  et  $R = 10 \text{ k}\Omega$ . L'impédance de ce circuit est composée de deux parties (imaginaire et réelle) et peut être calculée comme suit :

$$I(t) = \frac{V(t)}{Z^*} = \frac{V(t)}{R} - \frac{\omega C V(t)}{j} = V(t) \left[ \frac{1}{R} - \frac{\omega C}{j} \right] = V(t) \frac{1 + (\omega R C)^2}{R - j\omega R^2 C} \quad (1.65)$$

$$Z^* = \frac{R}{1 + (\omega R C)^2} - j \frac{\omega R^2 C}{1 + (\omega R C)^2} \quad (1.66)$$

Dans une représentation de Nyquist, la partie réelle de l'impédance est tracée selon l'axe des abscisses et la partie imaginaire selon l'axe des ordonnées comme le montre la figure 1.9. Chaque point représente l'impédance à une fréquence fixe dans notre exemple, la bande de fréquence choisie est de  $10^{-4}$  Hz à 10 MHz, cette notation est spécialement faite pour la spectroscopie d'impédance, où l'impédance est faible quand la fréquence est élevée. Ceci n'est pas toujours vrai pour tous les circuits et à toutes les fréquences.

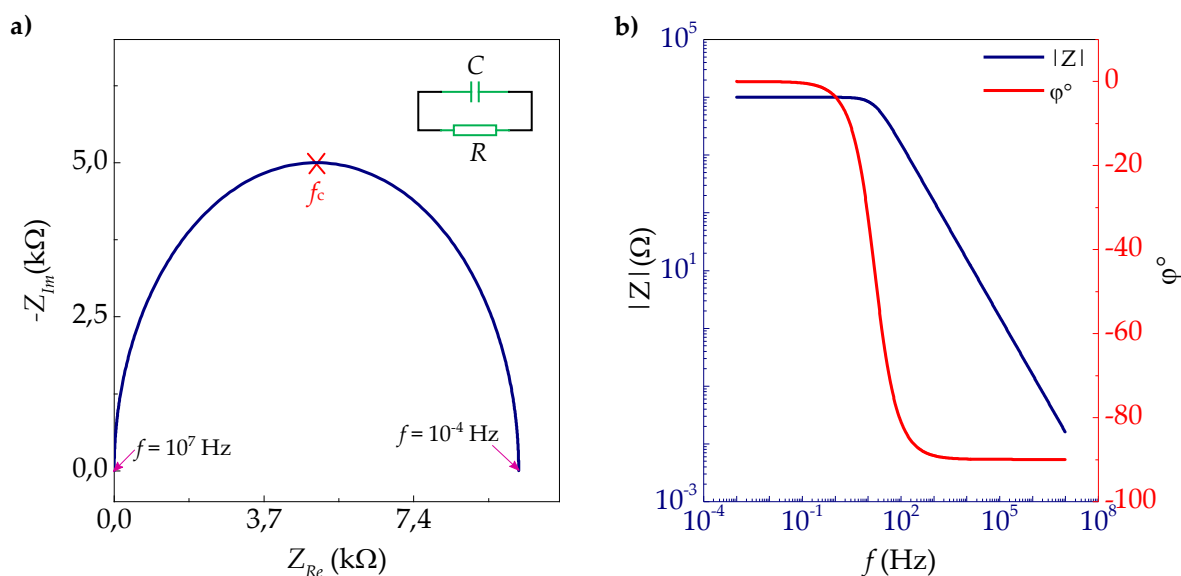


FIGURE 1.9 Circuit  $R // C$ . a) diagramme de Nyquist, b) diagramme de Bode

Dans le diagramme de Nyquist, l'impédance peut être représentée comme un vecteur de longueur  $|Z|$ , d'angle  $\varphi$  entre ce vecteur et l'axe X. Cet angle est appelé angle de phase (avec une notation négative). Il peut être calculé par la formule suivante :

$$\varphi = \arctan \left( \frac{Z_{Im}}{Z_{Re}} \right) \quad (1.67)$$

La constante de temps  $\tau = RC$  qui est associée à ce circuit, a une fréquence caractéristique angulaire  $\omega_c = 1/\tau$  ainsi qu'une fréquence de relaxation critique  $f_c = 1/(2\pi\tau)$ . En haute fréquence, l'impédance a un comportement capacitif, tandis qu'en basse fréquence elle présente un comportement résistif en s'approchant de la valeur de  $R$ , qui est égale au diamètre du demi-cercle du diagramme de Nyquist. En ce qui concerne l'angle de phase  $\varphi$ , il tend vers  $-90^\circ$  en haute fréquence et vers  $0^\circ$  en basse fréquence. La  $f_c$  correspond à une transition médiane où l'angle de phase est de  $-45^\circ$  et  $Z_{Re} = Z_{Im} = R/2$ . Le diagramme de Nyquist est très utile pour l'estimation des paramètres d'impédance. Par exemple, un demi-cercle aplati indique qu'un modèle plus détaillé est nécessaire, la présence des boucles peut signifier qu'une constante de temps est nécessaire pour décrire le processus complet. Le plus souvent, une partie seulement d'un ou de plusieurs demi-cercles est observée. Cependant, pour les systèmes électrochimiques plus complexes présentant des modèles de circuit complexe, le diagramme de Bode rend souvent difficile l'estimation des fréquences caractéristiques ( $f_c$ ). On prend l'exemple d'un système légèrement plus complexe (figure 1.10) où la résistance  $R_1 = 1 \text{ k}\Omega$  et en série à une combinaison parallèle de la capacité et la résistance  $C$  et  $R$  tel que  $C = 1 \mu\text{F}$  et  $R = 10 \text{ k}\Omega$ . La présence d'une résistance très faible  $R_1 < R$  change de manière significative la réponse de  $\varphi$ . En haute fréquence l'angle de phase est égal à  $0^\circ$  et l'impédance totale est égale à l'addition de  $R$  et de  $R_1$ , tandis qu'en basse fréquence  $\varphi$  augmente dû à l'effet capacitif.

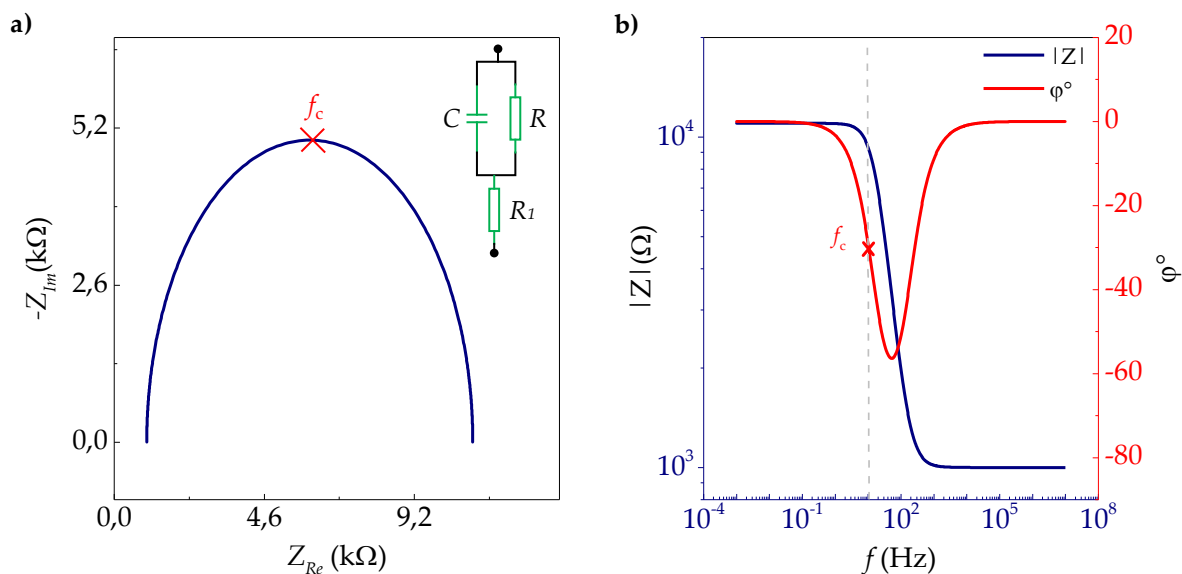


FIGURE 1.10 Circuit  $R//C-R_1$  a) diagramme de Nyquist et b) diagramme de bode

La méthode pour identifier la fréquence critique en fonction de l'angle de phase qu'on a décrit précédemment n'est plus applicable. A  $f_c$ , l'équation déterminant l'angle de phase pour un semi-cercle avec un rayon de  $R/2$  et en utilisant l'équation (1.67) :

$$\varphi = \arctan\left(\frac{R}{R + 2R_1}\right) \quad (1.68)$$

La fréquence de crête du circuit correspond à l'angle de phase de  $-45^\circ$  uniquement dans le cas où  $R_1 \ll R$  et  $R_1 < 100\Omega$ . Lorsque  $R_1 = 1$   $k\Omega$ ,  $\varphi = -40^\circ$ , la fréquence de crête  $f_c$  est la même que pour le circuit  $R//C$ . Une autre méthode pour déterminer la fréquence critique et d'analyser le modèle de circuit est de tracer la partie réelle et imaginaire de l'impédance en fonction de la fréquence comme le montre la figure 1.11. La partie réelle de l'impédance fournit essentiellement les mêmes informations que celles tirées de  $|Z|$  en fonction de la fréquence; l'asymptote à haute fréquence révèle la résistance en série  $R_1$ , tandis qu'en basse fréquence elle correspond à la somme de la résistance  $R$  et  $R_1$ . La partie imaginaire est indépendante de la résistance  $R_1$ , ce qui nous permet d'identifier la fréquence caractéristique  $f_c = 15.9$  Hz (qui correspond à la valeur crête de  $Z_{Im}$ ). Plusieurs processus avec des constantes bien séparées peuvent être distingués par la présence de plusieurs pics ( $Z_{Im}$ ).

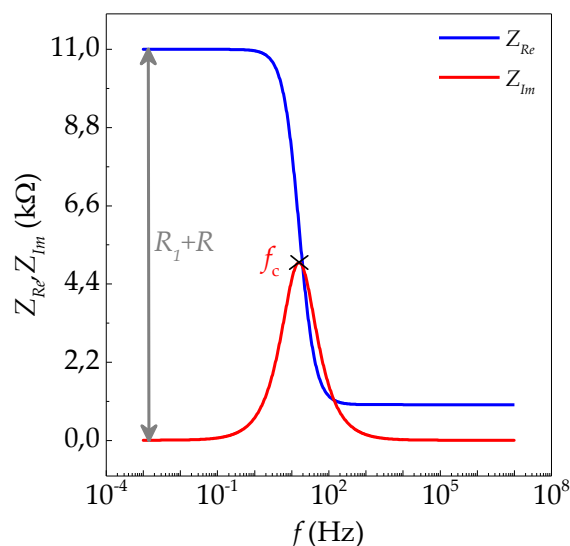


FIGURE 1.11 Circuit  $R // C + R_1$ , partie réelle et imaginaire de l'impédance en fonction de la fréquence

Le résultat en traçant  $Z_{Im}$  (figure 1.11) en fonction de  $\log(f)$  est une ligne droite avec une pente constante dans une bande de fréquence  $\Delta \log(f)$  supérieure à  $f_c$ . La pente  $\alpha$  est estimée à :

$$\alpha = \arctan \left( \frac{\Delta Z_{Im}}{\Delta \log(f)} \right) \quad (1.69)$$

L'angle  $-45^\circ$  correspond à un  $\alpha = 1$ , qui indique que  $Z_{Im}$  est constituée d'un condensateur idéal (figure 1.12).

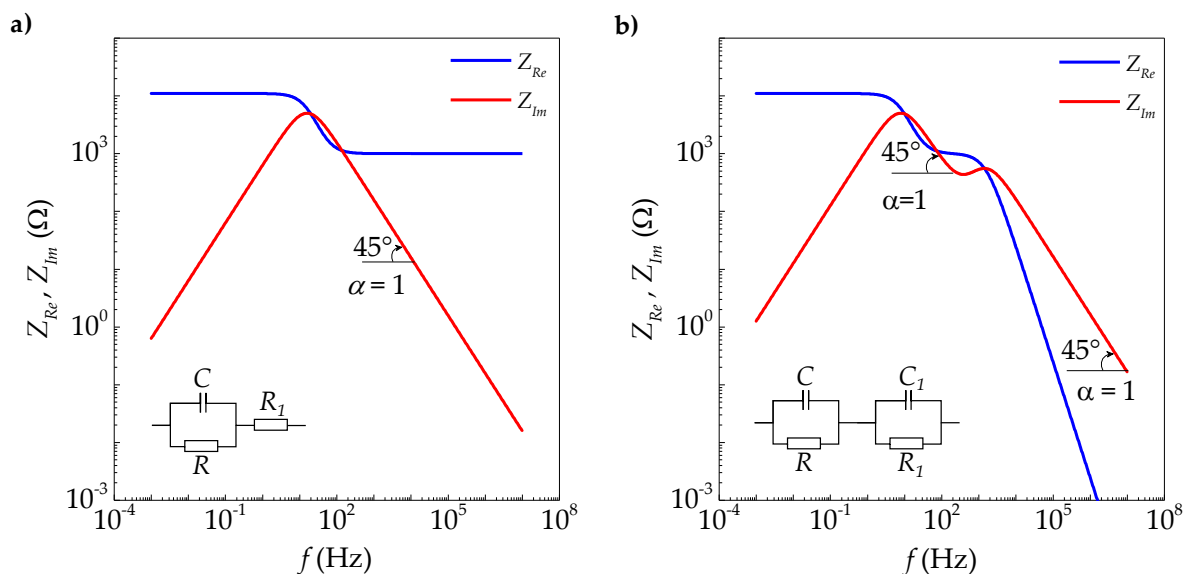


FIGURE 1.12  $Z_{Im}$  et  $Z_{Re}$  en fonction de la fréquence pour a) un circuit  $R // C + R_1$  et b)  $R_1 // C_1 + R // C$

L'exemple du circuit  $R_1 - R // C$  (figure 1.10) est très important, car il est largement utilisé comme première approximation de la modélisation de l'impédance d'un mécanisme de réaction électrochimique simple. L'impédance d'une solution ionique peut être représentée par un élément purement résistif ( $R_{Sol}$ ), tandis que le transfert de charges entre la solution et l'électrode

est représenté par une résistance  $R_{CT}$ . Le phénomène opérant à l'interface électrode/électrolyte, sauf pour le transfert de charge, est représenté par une capacité  $C_{DL}$ .

## 1.6 Circuit équivalent et modélisation de l'impédance

### 1.6.1 Éléments du circuit

Les données d'impédance sont couramment analysées par ajustement à un modèle équivalent de circuit électrique [24]. Dans la section précédente (1.5.1), plusieurs circuits électriques simples contenant des combinaisons de résistances et des condensateurs idéaux ont été utilisés pour générer des données représentatives d'impédance. En réalité la situation est inversée, d'abord l'impédance d'un système inconnu est mesurée. Ces tracés peuvent ensuite être comparés à ceux des circuits équivalents, ce qui entraîne une première sélection d'un circuit qui produit le meilleur ajustement avec les données d'impédance obtenues expérimentalement et la meilleure explication physique du phénomène évalué. Cette approche est très commode mais il reste très difficile d'interpréter le circuit équivalent.

Les circuits équivalents doivent être sélectionnés sur la base d'une compréhension intuitive du système, tant qu'ils sont basés sur les propriétés chimiques et physiques du système et ne contiennent pas d'éléments de circuits choisis arbitrairement. La condition du meilleur ajustement entre le modèle et les données expérimentales est toujours valable, mais produire le meilleur ajustement ne signifie pas nécessairement que le modèle de circuit équivalent développé a un sens physique. Il faut appliquer les connaissances sur les processus physiques, comparer les modèles avec les données expérimentales et tenter de simplifier la représentation. La plupart des éléments du circuit dans le modèle de circuit équivalent sont des éléments électriques communs tels que des résistances, des condensateurs et des inductances. À titre d'exemple, de nombreux modèles contiennent une résistance qui modélise la résistance de la solution de  $R_{Sol}$ .

L'analyse de l'impédance électrochimique est une représentation d'un phénomène complexe combinant réaction chimique, des composants physiques et mécaniques avec une approche purement électrique. Les données d'impédance sont fréquemment accompagnées d'un circuit équivalent constitué d'éléments de circuit reliés aux processus physiques. Dans de nombreux cas, des éléments de circuit idéaux tels que des résistances et des condensateurs peuvent être appliqués. Mais dans le cas pratique, l'introduction d'autres éléments tels que la constante de phase (Constant Phase Element CPE) et l'impédance de diffusion de Warburg doivent être ajoutées [25]. Quand le signal d'excitation a une faible amplitude, des effets dépendants de la fréquence apparaissent. Ils sont souvent modélisés par des éléments de circuit simples. Par exemple, les condensateurs agissent souvent comme un élément de phase constante (CPE). Le terme "élément de phase constante" provient du fait que l'angle de phase de la partie du circuit représentée par un tel élément montre une dépendance fréquentielle. L'impédance d'un CPE s'écrit :

$$Z_{CPE} = \frac{1}{Q(j\omega)^\alpha} \quad (1.70)$$

Cette équation est équivalente à l'impédance d'un condensateur pur quand,  $Q = C$  et l'exposant  $\alpha = 1$ . Pour le cas  $\alpha = 0$ , l'équation décrit une réponse d'impédance d'une résistance idéale avec  $Q = 1/R$ . Le comportement du CPE peut être déterminé à partir d'une pente ( $\log(Z_{Im}) = \log(f)$ ). Un cas particulier existe lorsque  $\alpha = 0.5$ . Il décrit l'impédance de Warburg pour une diffusion homogène semi-infinie  $R_W / \sqrt{j\omega}$  telle que  $R_W$  est la résistance de diffusion et  $Q = 1/R_W$ .

### 1.6.1.1 Circuit R-C

Un circuit  $R - C$  ne permet pas le passage de courant en basse fréquence, la capacité présente une très haute impédance  $Z = 1/j\omega C$  et rejette le courant en basse fréquence tandis qu'en haute fréquence, la résistance  $R$  limite le passage du courant ( $I = V/R$ ). La constante de temps pour le circuit est égale à  $\tau = RC$ . Le diagramme de Nyquist du circuit est représenté par une ligne droite verticale où la partie imaginaire de l'impédance tend vers l'infini en basse fréquence. Alors que le diagramme de Bode en haute fréquence révèle la partie résistive  $R$  et la phase correspondante d'angle  $0^\circ$  quand  $f < f_c = 1/(2\pi RC)$ . L'impédance totale augmente proportionnellement à la diminution de la fréquence avec un angle de phase de  $-90^\circ$ .

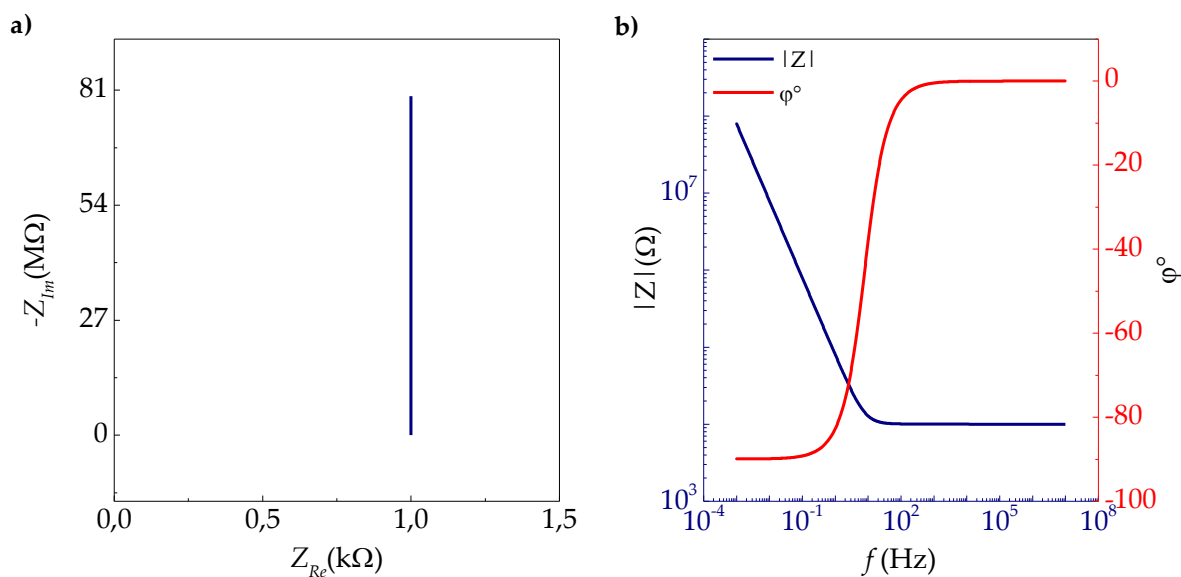


FIGURE 1.13 Circuit R-C, a) diagramme de Nyquist et b) diagramme de Bode

En basses fréquences une interface entièrement capacitive émerge où seule la charge double couche représentée par le condensateur  $C$  est présente. L'impédance totale du circuit et de ses composantes réelle et imaginaire peut être exprimées de la façon suivante :

$$Z_{Re}(\omega) = R \quad (1.71)$$

$$Z_{Im}(\omega) = -\frac{1}{\omega C} \quad (1.72)$$

$$Z = \sqrt{R^2 + \frac{1}{(\omega C)^2}} \quad (1.73)$$

$$\varphi = \arctan\left(-\frac{1}{\omega RC}\right) \quad (1.74)$$

### 1.6.1.2 Circuit $R//C$

Un circuit  $R//C$  est caractérisé par une transition du courant qui circule entièrement à travers le condensateur en haute fréquence, tel que l'impédance du circuit est  $Z_C = 1/j\omega C$  et l'angle de phase est de  $-90^\circ$  par rapport aux basses fréquences où le courant circule uniquement à travers la résistance  $R$  finie et l'angle de phase est de  $0^\circ$ . En haute fréquence, la résistance rejette le courant, alors que l'impédance capacitive est très faible et permet le passage du courant. Quand  $\omega$  tend vers zéro, l'impédance capacitive  $Z_C = 1/j\omega C$  devient très grande et rejette le flux du courant qui passe entièrement à travers la résistance. La constante de temps du circuit est égale à  $\tau = RC$ , avec un angle de phase de transition de  $-90^\circ$  à  $0^\circ$  et la fréquence critique  $f_c = 1/(2\sqrt{RC})$ . Le diagramme de Nyquist du circuit (figure 1.14.a) est représenté par un arc qui croise l'axe des abscisses en basse fréquence, indiquant la valeur limite de la  $Z_{Re} = R$ . Le diagramme de Bode (figure 1.14.b) indique qu'en basse fréquences on a un effet résistif  $R$  et l'angle de phase correspondant de  $0^\circ$ ,  $-90^\circ$  en haute fréquences.

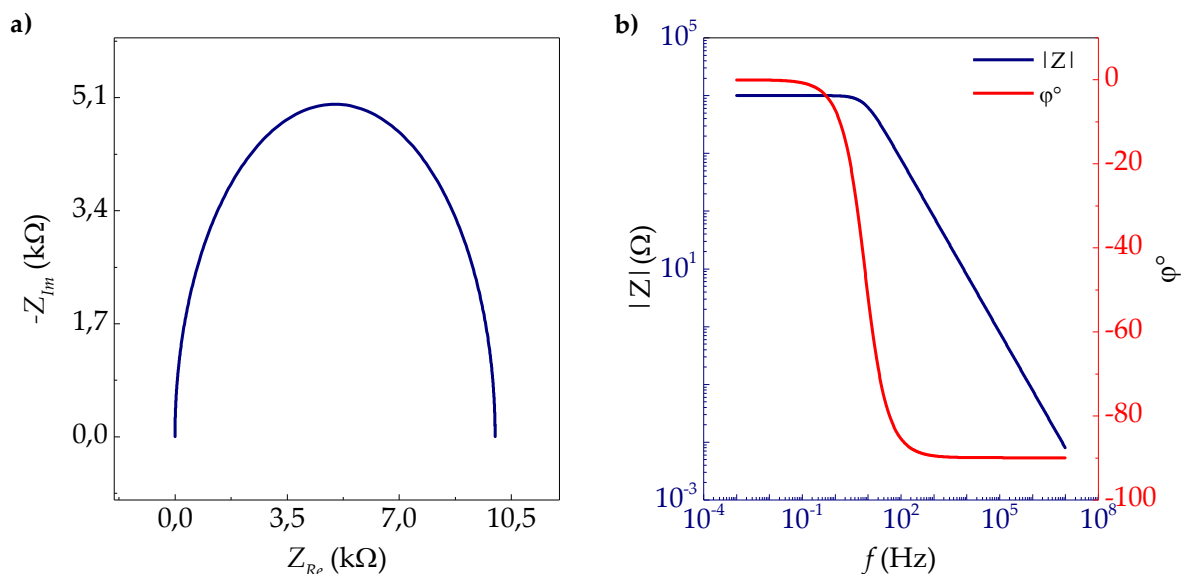


FIGURE 1.14 Circuit  $R//C$ , a) diagramme de Nyquist et b) diagramme de bode

L'impédance totale ainsi que la partie imaginaire et réelle sont décrites en utilisant l'équation (1.66) :

$$Z_{Re}(\omega) = \frac{R}{1 + (\omega RC)^2}, \quad Z_{Im}(\omega) = -\frac{\omega R^2 C}{1 + (\omega RC)^2} \quad (1.75)$$

$$|Z| = \frac{R}{\sqrt{1 + (\omega RC)^2}}, \quad \phi = \arctan(-\omega RC) \quad (1.76)$$

En basse fréquence  $Z_{Re}$  tend vers  $R$  tandis qu'en haute fréquence elle tend vers 0. En ce qui concerne la partie imaginaire de l'impédance  $Z_{Im}$ , elle tend vers zéro en basse fréquence alors qu'en haute fréquence elle tend vers  $-1/\omega C$ . Ce modèle de circuit est un modèle de base pour de nombreux matériaux diélectriques [26]. Il permet aussi de représenter les processus électrochimiques de la double couche où l'impédance de la réaction de transfert de charge est représentée par  $R_{CT}$  et la double couche par la capacité  $C_{DL}$ .

### 1.6.1.3 Modèle de circuit de Randles $R_{Sol} - C_{DL} // R_{CT}$

Le modèle de circuit de Randles (figure 1.15) est l'un des modèles les plus utilisés pour les solutions ioniques (électrolytes) [27]. Il comprend une résistance  $R_{Sol}$  qui est la résistance de solution, et une mise en parallèle d'un condensateur  $C_{DL}$  avec une résistance  $R_{CT}$ . Le modèle de circuit Randles est similaire au circuit  $R // C$ . La constante de temps pour le circuit est égale à  $\tau = R_{CT}C_{DL}$ ,  $Z_{Im}$  atteignant la valeur maximale à une fréquence critique  $f_c = 1/(2R_{CT}C_{DL})$ . Le modèle cellulaire Randles simplifié est à la base d'autres modèles plus complexes. Le diagramme de Nyquist pour ce type de circuit est aussi un demi-cercle (figure 1.15.a).  $R_{Sol}$  peut être directement lue à partir de l'axe de  $Z_{Re}$  quand  $Z_{Im}$  tend vers 0. La valeur lue sur l'axe des réels en basse fréquence quand  $Z_{Im} = 0$  est la somme de  $R_{Sol}$  et  $R_{CT}$ . Le diamètre du demi-cercle est égal à la résistance de transfert de charge  $R_{CT}$ . Le diagramme de Bode montre que la résistance de solution  $R_{Sol}$  apparaît en haute fréquence tandis que la  $R_{CT}$  peut être obtenue en basse fréquence. L'angle de phase est résistif en haute fréquence ( $\varphi = 0$ ) et devient négatif quand l'impédance devient capacitive et complètement résistive en basse fréquence. L'impédance totale ainsi que les parties réelle et imaginaire s'écrivent comme suit :

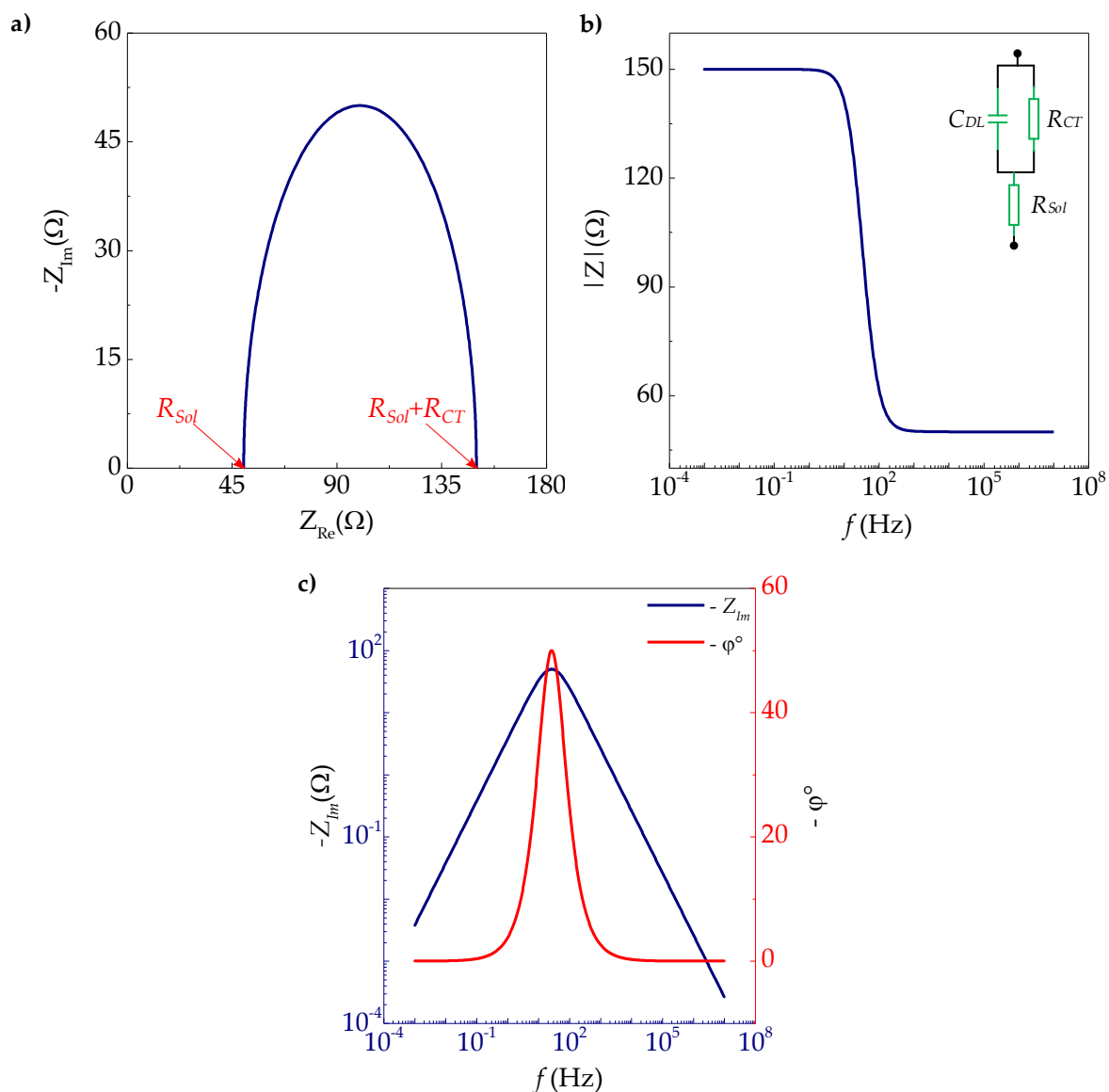
$$Z^*(\omega) = R_{Sol} + \frac{R_{CT}}{1 + (\omega R_{CT}C_{DL})^2} - j \frac{\omega R_{CT}^2 C_{DL}}{1 + (\omega R_{CT}C_{DL})^2} \quad (1.77)$$

$$Z_{Re}(\omega) = R_{Sol} + \frac{R_{CT}}{1 + (\omega R_{CT}C_{DL})^2}, \quad Z_{Im}(\omega) = - \frac{\omega R_{CT}^2 C_{DL}}{1 + (\omega R_{CT}C_{DL})^2} \quad (1.78)$$

### 1.6.1.4 Modèle de Debye de la relaxation diélectrique $R_1 - C_1 // C_2$

Le modèle de circuit de Debye représente le diélectrique par une capacité  $C_2$  en parallèle avec la mise en série de  $R_1$  et  $C_1$ . Ce modèle de circuit est capacitif en haute fréquence ( $C_2$ ), résistif dans un intervalle ( $f_{c,LF} < f < f_{c,HF}$ ) et capacitif en basse fréquence ( $C_1$ ). La constante de temps est égale à  $R_1 C_2$ , et  $Z_{Im}$  atteint une valeur maximale à la fréquence  $f_{c,C_1} = 1/(2\pi R_1 C_2)$ . Celle-ci peut être déterminée à partir du diagramme de Bode, exactement à l'intersection avec l'angle de phase à  $-45^\circ$ . Le diagramme de Nyquist pour un circuit Debye est souvent un demi-cercle (figure 1.16). La résistance  $R_1$  est déterminée à partir du diamètre de l'axe. On peut utiliser aussi le diagramme de Bode pour déterminer la résistance  $R_1$ . Cependant, le module de l'impédance est plus utile pour l'analyse de la structure du circuit. Le pic dans le module  $|Z_{Im}| = 2\pi f \epsilon_0 Z_{Re}$  correspond à la valeur à  $f_c$ . Les valeurs capacitives de  $C_1$  et  $C_2$  peuvent être évaluées à partir du segment horizontal du module en haute et basse fréquence. L'impédance





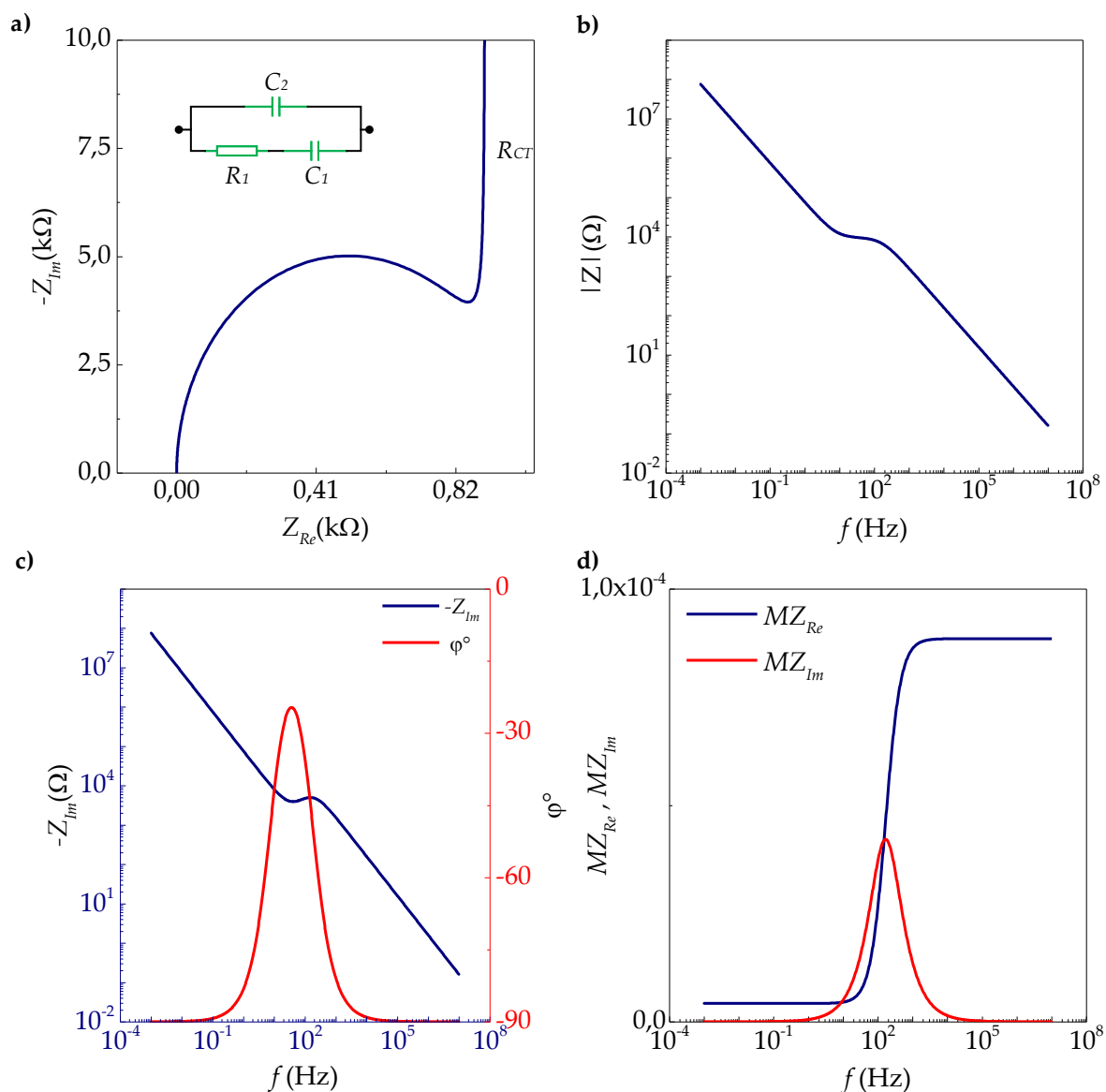
**FIGURE 1.15** Circuit  $R_{Sol}$ - $R_{CT}$ / $C_{DL}$ , a) diagramme de Nyquist, b) diagramme de Bode et c)  $Z_{Im}$  et  $\varphi$  en fonction de la fréquence

totale du circuit équivalent s'écrit de la manière suivante :

$$Z^* = \frac{\omega^2 R_1 C_1^2}{(\omega^2 R_1 C_1 C_2)^2 + \omega^2 (C_1 + C_2)^2} - j \frac{\omega^3 R_1^2 C_1^2 C_2 + \omega (C_1 + C_2)}{(\omega^2 R_1 C_1 C_2)^2 + \omega^2 (C_1 + C_2)^2} \quad (1.79)$$

Le modèle de circuit de Debye contient également une autre constante de temps  $\tau_2 = R_1 C_1$  représentant la transition entre la conduction résistive et capacitive dans la branche  $R_1 - C_1$  avec  $f_{c,C_2}$  la fréquence de relaxation critique correspondante. Cette fréquence critique correspond à la fréquence où le facteur de perte  $\varepsilon''$  est au maximum (équation (1.80)), ou à la deuxième intersection de la courbe d'angle de phase avec la ligne de  $-45^\circ$ .

Pratiquement, la transition de Debye se produit dans les diélectriques avec la capacité  $C_2$  où la conduction se fait par le biais de particules dipolaires avec une capacité caractéristique  $C_1$  et une résistance  $R_1$ . Ces particules deviennent polarisées dans un champ électrique généré à des



**FIGURE 1.16** Modèle de Debye de la relaxation diélectrique  $R_1 - C_1 // C_2$ , a) diagramme de Nyquist, b) diagramme de Bode, c)  $Z_{Im}$  et  $\varphi$  en fonction de  $f$  (Hz) et d)  $|Z_{Re}|$  et  $|Z_{Im}|$  en fonction de la fréquence

fréquences en dessous de la fréquence de relaxation critique du circuit  $\tau_2$ . Le circuit de Debye a été décrit dans la littérature en utilisant la notation de permittivité complexe. Cette dernière, sert d'expression pour un système de "relaxation diélectrique unique", où la transition s'effectue de la permittivité à haute fréquence  $\varepsilon_{HF}$  à la permittivité en basse fréquence  $\varepsilon_{BF}$ . D'après la figure 1.16, la réponse est complètement capacitive en haute et basse fréquence, ce qui fait que  $\varepsilon^* = \varepsilon$  et  $\varepsilon_{BF} = \varepsilon_{HF} - \Delta\varepsilon$ .

$$\varepsilon^* = \varepsilon'_\infty + \frac{\Delta\varepsilon'}{1 + j\omega\tau} \quad (1.80)$$

## 1.6.2 Identification de l'intervalle de fréquence pour les mesures de conductivité et de permittivité

Une des difficultés des mesures d'impédance est l'identification des plages de fréquences pour l'évaluation des paramètres caractéristiques d'un échantillon, tels que la résistance ou la capacité de solution. Ces paramètres peuvent être évalués respectivement en mesurant le courant à l'intérieur de la cellule de géométrie connue, en particulier en présence de répartitions uniformes du champ électrique.

Pour des mesures précises de la conductivité des milieux, il est nécessaire de prendre en considération que la valeur de résistance mesurée d'un échantillon à une fréquence arbitrairement choisie peut ne pas représenter correctement la résistance réelle. La résistance totale mesurée peut contenir des contributions provenant de la polarisation des électrodes, des impédances faradiques, des câbles de connexion et d'autres perturbations. Pour effectuer des mesures précises des propriétés résistives d'un matériau ou d'un électrolyte, il est indispensable de connaître la gamme de fréquences de mesure où l'interférence capacitive de la double couche (et d'autres effets adsorption / désorption) se manifeste. La fréquence de mesure doit être choisie dans la région de fréquences où le spectre d'impédance est dominé par la résistance de l'échantillon. La résistance de l'échantillon domine la fréquence de coupure inférieure  $f_{c,LF}$ . À des fréquences plus basses, la capacitance de double couche et les autres processus amèneront l'impédance à diminuer avec une fréquence croissante. Cela continuera jusqu'à ce que l'impédance du condensateur  $C_{DL}$  devienne inférieure à l'impédance représentant la résistance de la fréquence, qui se produit dans la condition suivante :

$$f_{c,LF} > \frac{1}{2\pi R_{Sol} C_{DL}} \quad (1.81)$$

Pour des systèmes avec une résistance d'interface  $R_{INT}$  (double couche) inférieure à la résistance de la solution l'équation (1.81) devient :

$$f_{c,LF} > \frac{1}{2\pi R_{INT} C_{DL}} \quad (1.82)$$

La limite haute fréquence  $f_{c,HF}$  est définie comme la fréquence où l'impédance de la cellule devient inférieure à la résistance de solution.  $f_{c,HF}$  peut être déterminée comme suit :

$$f_{c,HF} \approx \frac{1}{2\pi R_{Sol} C_{Sol}} = \frac{\sigma}{2\pi\epsilon_0\epsilon} \quad (1.83)$$

À des fréquences intermédiaires ( $f_{c,LF} < f < f_{c,HF}$ ), l'impédance résistive domine le circuit et la conductivité de la solution peut être calculée (section 1.3.3) :

$$Z_{f_{c,LF} < f < f_{c,HF}} \approx R_{Sol} = \frac{d}{\sigma A} \quad (1.84)$$

Avec  $d$  la distance entre deux électrodes,  $A$  la surface de l'électrodes. Quand  $f = f_{c,HF}$  l'impédance du circuit a un comportement capacitif, et la permittivité de la solution peut être déter-

minée dans ce cas comme suit :

$$Z_{f > f_{c,HF}} \approx \frac{1}{2\pi f C_{Sol}} = \frac{1}{2\pi f \epsilon_0 \epsilon} \frac{d}{A} \quad (1.85)$$

Pour des solutions avec des résistances très grandes, la plage de fréquence appropriée pour déterminer  $R_{Sol}$  et la conductivité  $\sigma$  se déplace vers des fréquences plus basses. A des fréquences élevées, la résistance de la solution rejette le passage du courant et devient capacitive. Quand  $f_{c,LF} < f < f_{c,HF}$ , la conductivité est égale à  $1/R_{Sol}$ , lorsque  $f < f_{c,LF}$ , l'impédance de la double couche est plus dominante (par rapport au terme de l'impédance totale) et la conductivité estimée diminue tandis que l'impédance augmente. La capacitance de double couche peut être utilisée pour estimer la permittivité de la solution :  $\epsilon = \frac{C_{DL} d_{DL}}{\epsilon_0}$ , avec  $d_{DL}$  l'épaisseur de la double couche.

La représentation appropriée des données et la sélection du modèle sont essentielles pour une estimation correcte des paramètres dépendant de la géométrie (de la cellule de mesure). La permittivité et la conductivité ne peuvent pas être mesurées à une fréquence fixe (prédéterminée arbitrairement) sans connaissance préalable du système et de la sélection correcte du modèle de circuit équivalent. La figure 1.17 montre un exemple de distribution de fréquences pour des plages de mesures d'un système.

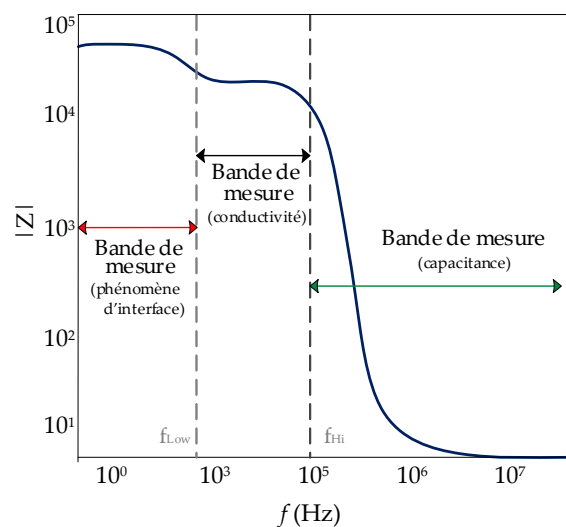


FIGURE 1.17 Bande de fréquence pour une mesure d'impédance incluant les effets d'interface électrode-électrolyte, la résistance solution et la capacité de solution

## 1.7 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté des concepts de base permettant de comprendre les propriétés électriques des électrolytes et diélectriques. Nous avons ainsi rappelé la notion d'impédance électrique, présenté le phénomène de polarisation et de relaxation diélectrique et des modèles permettant de décrire le comportement électrique de matériaux ou d'électrolyte. Ces modèles ont souvent été utilisés pour effectuer une détection d'ADN, analyser le comportement électrique d'un échantillon biologique, etc...

Les différents modèles de circuit équivalent présentés dans la section spectroscopie d'impédance ont été souvent utilisés pour extraire des paramètres tels que la résistance ou la capacité de solution. Cependant, ces derniers restent des modèles très approximatifs pour des structures complexes tels que les capteurs à électrodes interdigitées. L'extraction des paramètres de conductivité et de permittivité à partir des courbes (Diagramme de Nyquist ou de Bode) peut approcher grossièrement les valeurs réelles. La compréhension de différentes problématiques de mesure qui sont d'origine physique a été abordée dans cette partie comme première étape nécessaire au développement d'un biocapteur. Comme notre objectif est d'effectuer une détection de séquence d'ADN par spectroscopie d'impédance, le chapitre suivant sera dédié aux différentes méthodes de détection d'ADN.

## Chapitre 2

# Les biocapteurs d'ADN

## 2.1 Introduction

Les biocapteurs sont des dispositifs capables de détecter la présence d'un organisme de nature biologique (cellule, virus, ADN, etc.). Ils sont communément utilisés dans divers domaines tels que la santé, l'agroalimentaire, la protection de l'environnement. Ils sont composés de deux parties : le récepteur, qui est la partie biologique et le transducteur qui convertit le signal biologique en un signal électrique. Chaque type de biorécepteur est détecté de différentes manières : électriquement, magnétiquement et optiquement. Dans le cas d'une détection d'ADN qui fait l'objet de cette étude, plusieurs méthodes de détection existent : fonctionnalisation de surface, utilisation de marqueurs fluorescents, détection par amplification en utilisant des nanoparticules d'or attachées aux séquences d'ADN. Elles permettent de détecter des phénomènes biologiques régissant la séquence ADN (liaison covalente, hybridation, dénaturation, etc.). L'objectif de la première partie de ce chapitre est d'introduire la notion de biocapteur : les différents types de transducteur et de biorécepteur. La deuxième section se focalisera sur les biocapteurs à ADN (types de transducteur) et la dernière partie sera dédiée aux biocapteurs d'impédance.

## 2.2 Les biocapteurs

Le terme « biocapteur » désigne un capteur biologique qui est un dispositif constitué d'un transducteur et d'un élément biologique. Cet élément peut être une enzyme, un anticorps ou un acide nucléique. L'élément biologique interagit avec l'analyte et la réponse biologique est convertie en un signal électrique par le transducteur. Chaque biocapteur a une composante biologique qui fait office d'élément sensible et un composant électronique qui détecte et transmet le signal. En d'autres termes, le milieu biologique est immobilisé et un contact est réalisé entre celui-ci et le transducteur. Le transducteur convertit ensuite les modifications liées au milieu en signaux électriques, qui peuvent être amplifiées et mesurées.

## 2.2.1 Biorécepteurs

Le biorécepteur est l'élément principal dans les biocapteurs. C'est la partie qui interagit directement avec l'analyte. Il assure la sélectivité et la spécificité du biocapteur. En principe, tout élément biologique peut être utilisé. Les biorécepteurs sont classés en deux catégories selon l'interaction vis-à-vis des analytes. Dans la première catégorie, aucune réaction chimique n'est présente ce qui signifie qu'il n'y a pas de destruction de l'élément biologique. Dans la deuxième catégorie, les composés cibles sont transformés par une réaction catalysée souvent par une enzyme.

### 2.2.1.1 Les récepteurs membranaires

Les organismes vivants reçoivent différentes informations nécessaires à leurs activités de signalisation extracellulaires. Afin de transmettre les bons signaux, la détection des molécules (hormones, neurotransmetteur, molécule odorante, facteur de croissance, etc.) doit être particulièrement spécifique. Ceci est assuré par les récepteurs membranaires qui constituent l'interface entre un stimulus extracellulaire et la prolongation des signaux dans le cytosol (cytoplasme), constituant l'interface qui sépare le milieu intracellulaire du milieu extracellulaire. Dans le travail de Genki Yoshikawa [28], un capteur cantilever nanomécanique a été développé en utilisant comme méthode de détection le stress superficiel induit par l'analyte. Dans ce capteur de contrainte de surface de type membrane A (MSS) qui est basé sur la lecture piézorésistive intégrée dans la puce du capteur (figure 2.1). L'évaluation d'un prototype de MSS démontre une sensibilité élevée qui est comparable à celle des méthodes optiques et un facteur supérieur à 20 fois de celui obtenu avec un cantilever piézorésistif standard.

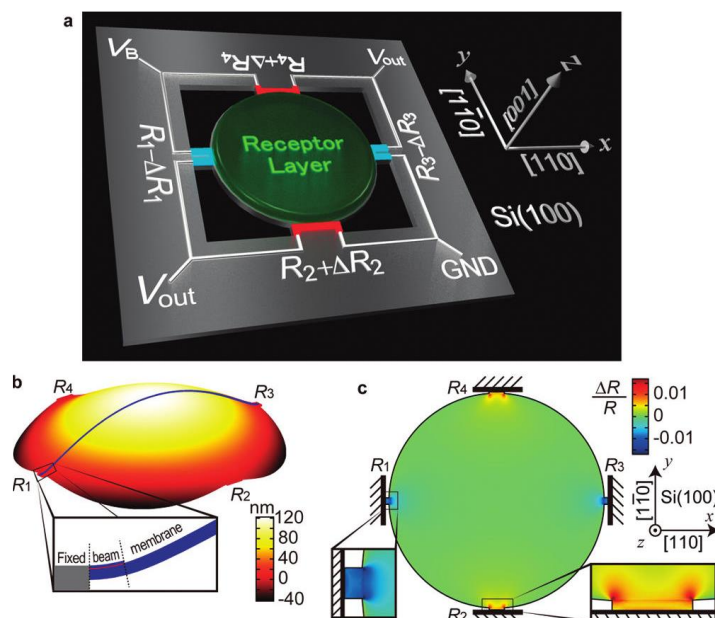


FIGURE 2.1 Cantilever nanomécanique (figure reproduite à partir de [28])

### 2.2.1.2 Les anticorps

Les anticorps ont comme objectif principal d'identifier et de neutraliser les corps étrangers (virus, bactéries). Ce sont des protéines localisées essentiellement dans le sang, le liquide musculaire, etc. L'identification des corps intrus s'effectue dans la partie antigène comme le montre la figure 2.2. Les réactions anticorps-antigène sont spécifiques. Pour aboutir à une fixation, l'antigène doit correspondre exactement au site de fixation. Cette réaction met en jeu des liaisons non covalentes (liaison hydrogène, interaction de nature électrostatique). Les anticorps sont généralement immobilisés chimiquement à la surface du transducteur. Ce type de capteur est appelé aussi immunocapteur. Ces derniers ont été appliqués pour la détection de pathogènes tels que le virus H1N1 de la grippe, la grippe aviaire (H5N1) [29] ou le virus Ebola [30, 31]. Un des inconvénients des immunocapteurs est la liaison antigène-anticorps qui est de nature irréversible ce qui détruit les échantillons.

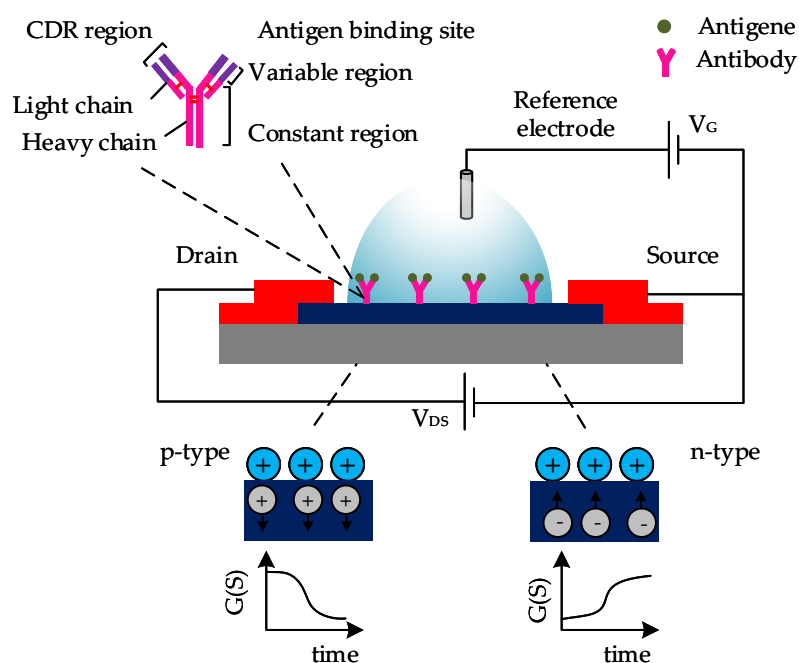


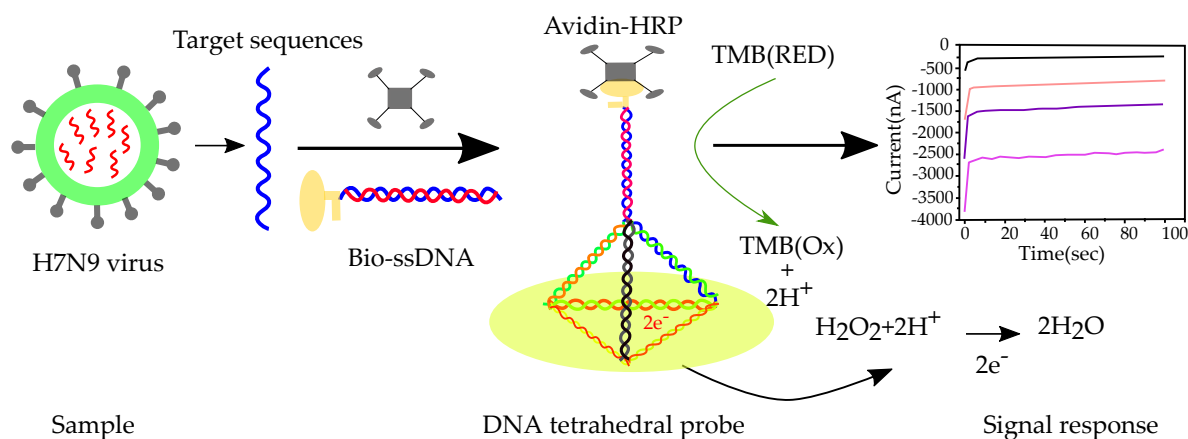
FIGURE 2.2 Schéma d'un immunocapteurs FET (figure reproduite à partir de [32])

### 2.2.1.3 L'ADN

L'utilisation de l'ADN (Acide DésoxyriboNucléique) comme biorécepteur a permis de grands progrès dans la génomique. La biodétection est réalisée lorsque la séquence de base (séquence connue) est reliée à la séquence complémentaire appelée aussi sonde qui est marquée via un composé optiquement, magnétiquement ou électriquement détectable. Les acides nucléiques sont facilement synthétisables, réutilisables, spécifiques et permettent de mesurer la présence d'une séquence particulière. Plusieurs recherches ont été effectuées pour réaliser des biocapteurs avec une couche sensible d'ADN [33–35] en immobilisant un ou deux brins d'acide nucléique sur la surface du transducteur. Des biocapteurs utilisant un simple brin d'ADN ont été développés pour la détection de cancers [36], de pathogènes bactériens [37–39].



Shibiao Dong et al [40] ont développé un biocapteur électrochimique à base de nanostructures tétraédriques à ADN pour détecter le virus de la grippe aviaire A (H7N9) (figure 2.3) en reconnaissant un fragment de la séquence du gène de l'hémagglutinine. Les résultats obtenus ont montré que ce biocapteur électrochimique pourrait reconnaître spécifiquement le fragment d'ADN cible du virus de la grippe A (H7N9) provenant d'autres types de virus de la grippe, tels que les virus de la grippe A (H1N1) et (H3N2), et même de la non-correspondance à base unique d'oligonucléotides.



**FIGURE 2.3** Biocapteur à ADN électrochimique basé sur une sonde de nanostructure tétraédrique pour la détection du virus de la grippe aviaire A (H7N9) (figure reproduite à partir de [40])

#### 2.2.1.4 Tissus

Certains tissus animaux ou végétaux ont été utilisés comme éléments essentiels à la reconnaissance biologique. Ce type de bioélément contrairement aux enzymes ne nécessite pas d'extraction ni de purification ce qui réduit le coût du capteur. Ces biocapteurs sont de nouvelles structures utilisant des cellules vivantes comme biorécepteur pour déterminer le changement physiologique lorsqu'on applique un stimulus externe ou interne. La biodétection se fait par un tissu biologique qui peut être soit une cellule entière, un micro-organisme ou un composant cellulaire qui peut interagir avec certaines espèces (bactéries, enzymes,...etc.). L'ionophorèse inverse est l'application d'un courant électrique à travers la peau pour extraire une substance à l'intérieur, sous la peau ou à la surface [41]. La figure 2.4 illustre l'utilisation de l'ionophorèse pour une détection de glucose. Les cercles avec un «G» représentent le glucose qui s'accumule dans le flux de solvant et qui est transporté dans la chambre à gel pour être analysé par un capteur intégré.

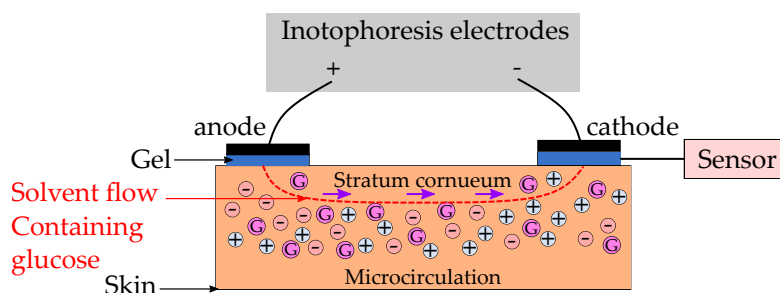


FIGURE 2.4 Principe de l'iontophorèse inverse pour la détection de glucose (figure reproduite à partir de [41])

### 2.2.1.5 Cellules

Au cours des dernières années, un grand nombre de dispositifs microfluidiques a été développé pour la caractérisation, la détection, la manipulation et la séparation des particules biologiques à l'aide de méthodes électriques [42–44], optiques [45,46], magnétiques [47] et ultrasonores [48]. Tao Sun et David Holmes [49] ont développé une nouvelle technique de spectroscopie d'impédance pour une analyse biologique unique des particules à grande vitesse. Un cytomètre microfluidique (figure 2.5) est utilisé pour mesurer l'impédance des particules de latex de taille micrométrique à haute vitesse sur une gamme de fréquences (1 kHz – 500 kHz) [50].

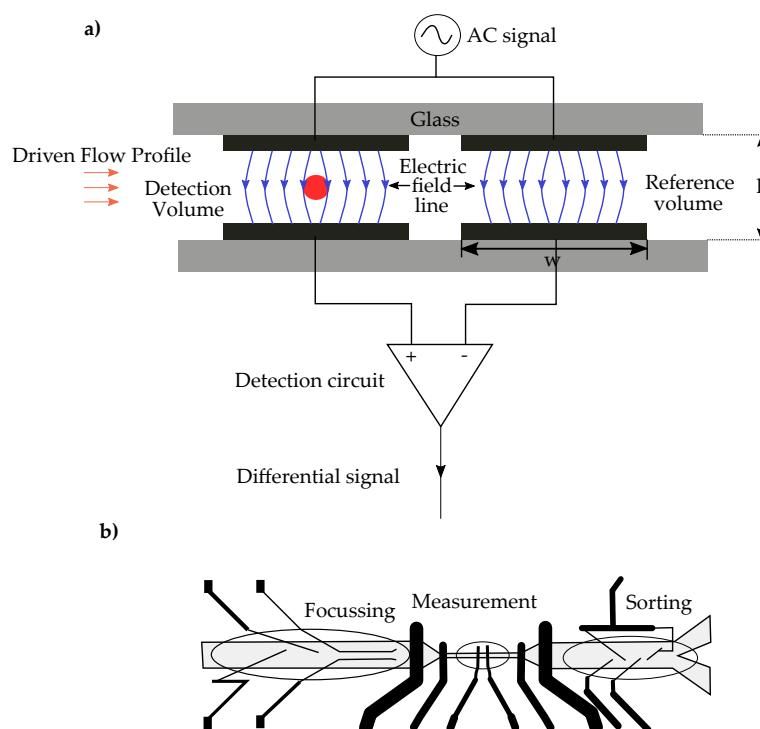


FIGURE 2.5 a) diagramme montrant le cytomètre d'impédance avec deux paires d'électrodes parallèles sur le haut et le bas d'un canal microfluidique, b) diagramme montrant la disposition de la puce microfluidique utilisée pour la mesure de l'impédance (figure reproduite à partir de [49])

### 2.2.1.6 Enzymes

Les biorécepteurs enzymatiques sont couramment utilisés et ont été les premières molécules de reconnaissance intégrées dans les biocapteurs. De nombreuses recherches portent sur la conception de biocapteurs offrant le suivi d'une activité enzymatique [51–54]. Les biorécepteurs enzymatiques utilisent des enzymes (molécules indispensables aux réactions métaboliques) comme système de reconnaissance biologique lié à un appareillage électrochimique capable de répondre à des protons, gaz, ou électrons générés durant un cycle catalytique (impliquant le rôle d'un catalyseur en biochimie). Ces biorécepteurs sont choisis en fonction de leur capacité de liaison et de l'activité catalytique. La détection est amplifiée par une réaction catalysée par des biocatalyseurs (macromolécules). L'activité catalytique des enzymes est considérée comme ayant un des plus faibles seuils de détection. Ce type de biorécepteur est souvent employé pour la quantification des pesticides ou antibiotiques (figure 2.6) [55].

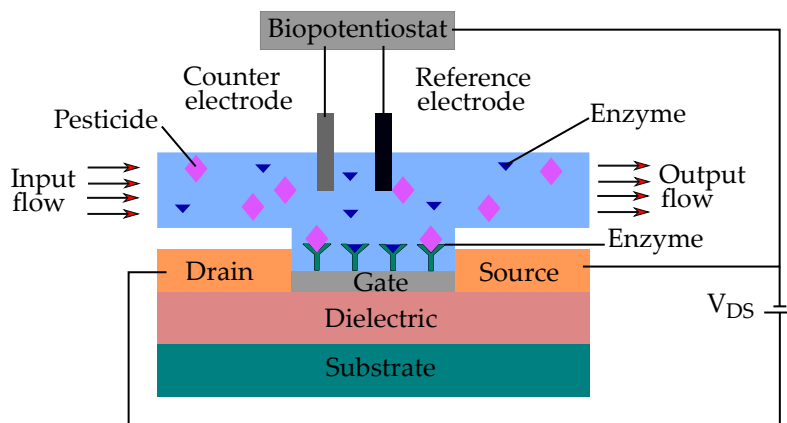


FIGURE 2.6 Biocapteur basé sur un FET pour la détection d'enzyme et de pesticide (figure reproduite à partir de [55])

### 2.2.2 Transducteurs

Le transducteur joue un rôle important dans le processus de détection de signal. Le transducteur est le dispositif qui convertit un signal de biorecognition en un signal utile. Les signaux détectables peuvent être électrochimiques (potentiométrie [51], conductimétrie [52], impédimétrie [53], ampérométrie [54], voltampérométrie [56], optique [57] (colorimétrie, fluorescence, luminescence, interférométrie), calorimétrique [58] (thermistance), piézoélectrique [59]). Bien que de nouveaux types de transducteur soient constamment développés pour être utilisés dans des biocapteurs, les transducteurs électrochimiques [60] sont largement utilisés dans les dispositifs médicaux, car ils sont portables, simples, faciles à utiliser, rentables et dans la plupart des cas jetables. Les biocapteurs peuvent être classés par méthode de détection :

- détection optique
- détection électrochimique
- détection mécanique

### 2.2.2.1 Transducteur électrochimique

Le fonctionnement d'un biocapteur électrochimique repose sur l'immobilisation d'un analyte sur une électrode qui donne une réponse biochimique. Cette dernière est transformée en un signal électrique quantifiable et amplifiable. Les biocapteurs électrochimiques ont des avantages comme leur simplicité, leur faible coût et leur rapidité de réponse. Les biocapteurs électrochimiques peuvent être ampérométrique, potentiométrique, conductimétrique ou voltampérométrique, impédancemétrique. Ces techniques nécessitent : une électrode de référence, une électrode de travail généralement fabriquée en platine, Or ou en carbone (matériaux chimiquement stables et conducteurs), une électrode auxiliaire ou contre électrode en platine qui a pour objectif d'éviter que le courant passe par l'électrode de référence (ce qui modifie le potentiel).

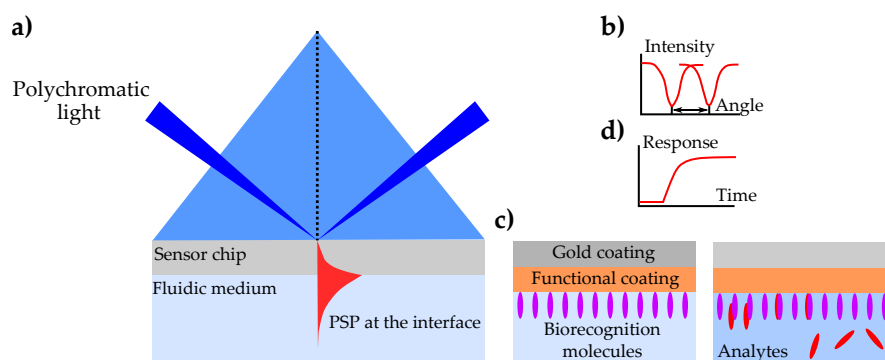
- **Transducteurs Ampérométriques** : Les biocapteurs ampérométriques sont basés sur les mesures de variation de l'intensité du courant traversant une cellule électrochimique à potentiel constant. Ils sont constitués d'une électrode de référence et d'une électrode de travail. Les variations de courant sont mesurées grâce à des courbes d'étalonnage dépendant de l'oxydoréduction d'espèces électroactives qui se manifestent à l'électrode de travail. Ceci rend ce type de transducteur très sensible à la linéarité du courant qui dépend de la concentration de l'analyte. Ce type de biocapteur est très rapide, plus sensible et précis que les biocapteurs potentiométriques. Il est indispensable d'attendre que l'équilibre thermodynamique soit atteint afin que la réponse soit linéaire en fonction de la concentration. Cependant, la contribution de plusieurs espèces chimiques peut compromettre les mesures. Cette absence de spécificité peut être compensée par une préparation de l'échantillon et la compensation des signaux parasites.
- **Transducteur potentiométrique** : Les transducteurs les plus utilisés sont les transducteurs à électrodes de verre pour mesurer le pH, les électrodes sensibles aux cations et anions et les électrodes à gaz. Les biocapteurs potentiométriques ont comme fonction principale la mesure du potentiel entre l'électrode de travail et l'électrode de référence. Grâce à la détermination des potentiels des électrodes, on peut directement mesurer la concentration de l'analyte à doser.
- **Transducteur impédancemétrique** : L'une des premières publications en spectroscopie d'impédance électrochimique remonte à 1976 [61]. En appliquant une petite variation de potentiel sinusoïdale ( $U$ ), on peut mesurer le courant  $I$ . En variant la fréquence d'excitation du potentiel appliqué, on peut calculer l'impédance complexe électrochimique,  $Z(\omega)$ . La spectroscopie électrochimique (EIS) (voir section 1.5) est une technique qui permet l'étude des propriétés électriques à l'interface électrode/électrolyte [62]. Elle est tout à fait différente des autres méthodes, car elle permet d'avoir un potentiel sinusoïdal de faible amplitude et permet aussi l'analyse du courant en fonction de la fréquence. Différents processus peuvent être distingués en fonction de la fréquence appliquée : à haute fréquence on observe les transferts d'électrons et à basse fréquence on observe les transferts de masses.

### 2.2.2.2 Transducteur optique

Les transducteurs optiques ont une grande importance dans le suivi des phénomènes biochimiques. Ils présentent l'avantage de pouvoir sonder les surfaces de manière non destructive. Grâce aux avancées technologiques récentes, ils ont aussi une bonne aptitude à la miniaturisation et à la télédétection de multi-analyte, ce qui permet d'offrir une large gamme de paramètres à mesurer et à analyser.

#### Résonance plasmonique de surface (Surface Plasmon Resonance - SPR) :

Ce phénomène optique repose sur la réflexion de l'onde incidente en induisant la génération de plasmons de surface sous une forme de champ évanescent [63,64]. Ce type de biocapteur est sensible aux changements d'indice de réfraction qui peut se produire à la surface du capteur. Cette méthode ne nécessite aucun marquage et permet un suivi en temps réel. La figure 2.7 décrit le principe de fonctionnement d'un biocapteur SPR [65].



**FIGURE 2.7** Principe de fonctionnement d'un biocapteur SPR : a) géométrie Kretschmann de la méthode ATR (Attenuated Total Reflection), b) spectre de lumière réfléchie avant et après le changement d'indice de réfraction, c) analytes liés à la surface du capteur SPR et d) modifications de l'indice de réfraction causées par les interactions moléculaires dans le milieu (figure reproduite à partir de [65])

#### Biocapteurs à ondes évanescentes :

Les biocapteurs utilisant les techniques optiques évanescentes sont issus de la technologie des guides d'onde [66], ce type de biocapteur s'est particulièrement développé dans les années 1980. Il permet de mesurer le rendement des réactions chimiques [67] et la détection des gaz [68]. Contrairement à la SPR, le champ évanescent ne provient pas d'une surface de plasmon, mais de la lumière se propageant dans un guide d'onde optique (figure 2.8) [69].

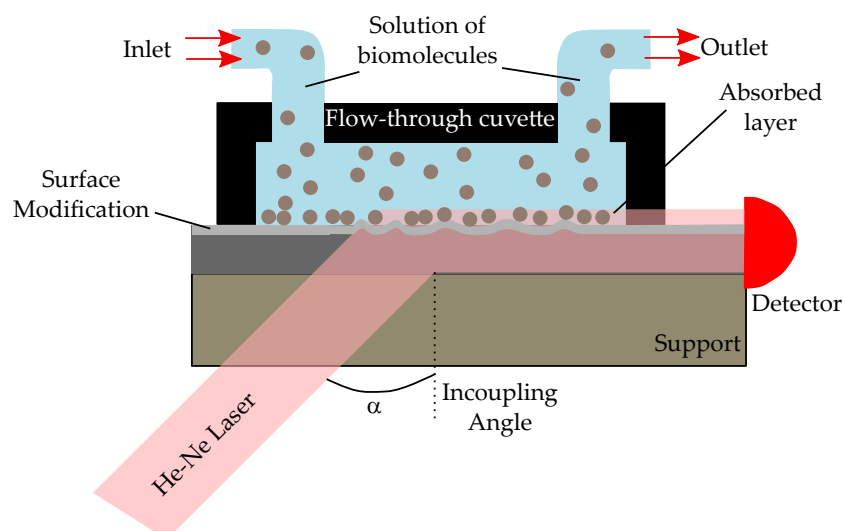


FIGURE 2.8 Principe de fonctionnement d'un biocapteur à ondes évanescentes (figure reproduite à partir de [69])

### 2.2.2.3 Transducteur mécanique

#### Biocapteur à onde acoustique de surface :

Les capteurs à onde acoustique de surface (SAW) sont utilisés depuis des années pour mesurer la température, la pression, la viscosité, l'accélération, la concentration et les entités chimiques/biologiques. Ils sont également utilisés pour effectuer du traitement du signal et sont sensibles à leur environnement [70]. Ce type de capteur est constitué d'un substrat piézo-électrique comme le quartz, le niobate de lithium  $\text{LiNbO}_3$ , d'électrodes interdigitées (IDT) et d'une couche sensible (figure 2.9). Les dispositifs piézoélectriques détectent des changements à la surface du capteur du fait de la perturbation de l'onde [70], celle-ci se propageant à la surface du cristal. La vitesse de l'onde change en fonction de la viscosité qui dépend des réactions de liaison sur la surface du capteur. La plage de fonctionnement du dispositif SAW dépend de la vitesse acoustique du substrat et de la longueur d'onde (IDT). Elle se situe généralement dans une gamme allant du MHz au GHz. Des capteurs SAW recouverts de matériaux organiques et/ou inorganiques peuvent être utilisés pour analyser l'absorption à la surface d'un dispositif [71].

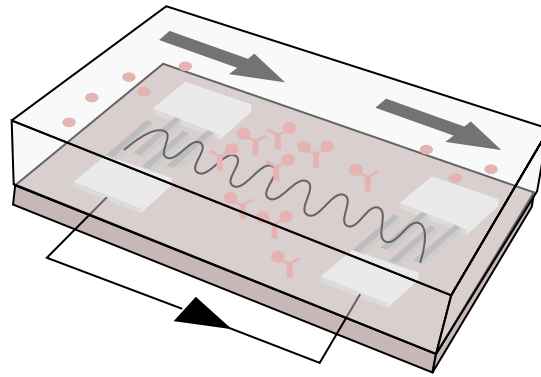


FIGURE 2.9 Représentation d'un immunocapteur SAW (reproduite à partir de [72]). Les flèches situées en haut indiquent l'écoulement de l'échantillon liquide dans lequel le capteur est immergé

## 2.3 Les biocapteurs à ADN

### 2.3.1 Structure d'ADN

L'ADN est un biopolymère constitué de motifs récurrents appelés nucléotides. La chaîne d'ADN est de 2.6 nanomètres de large et un nucléotide a une longueur de 0.33 nm. L'ADN n'existe pas comme une seule molécule, mais plutôt comme une paire étroitement associée de molécules. Les deux longs brins s'entrelacent sous la forme d'une double hélice. Les chaînes nucléotidiques contiennent à la fois le segment du squelette de la molécule et une base qui interagit avec l'autre brin d'ADN dans l'hélice. En général, une base liée à un sucre est appelée nucléoside. Une base liée à un sucre et un ou plusieurs groupes phosphate est appelée nucléotide. Les quatre bases trouvées dans l'ADN sont l'adénine (A), la cytosine (C), la guanine (G) et la thymine (T) (figure 2.10). Ces quatre bases sont attachées au sucre / phosphate pour former un nucléotide complet.

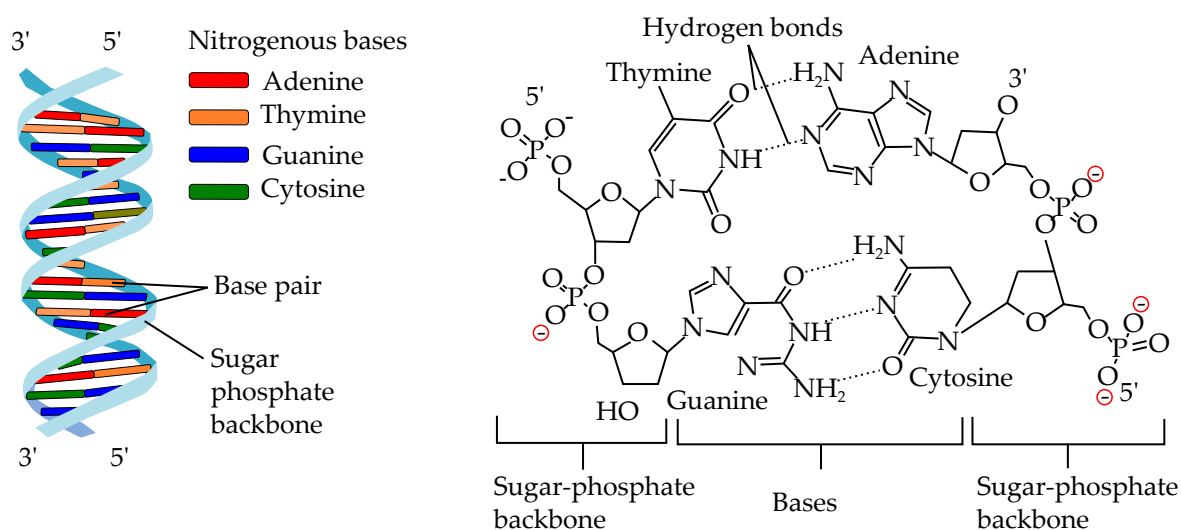
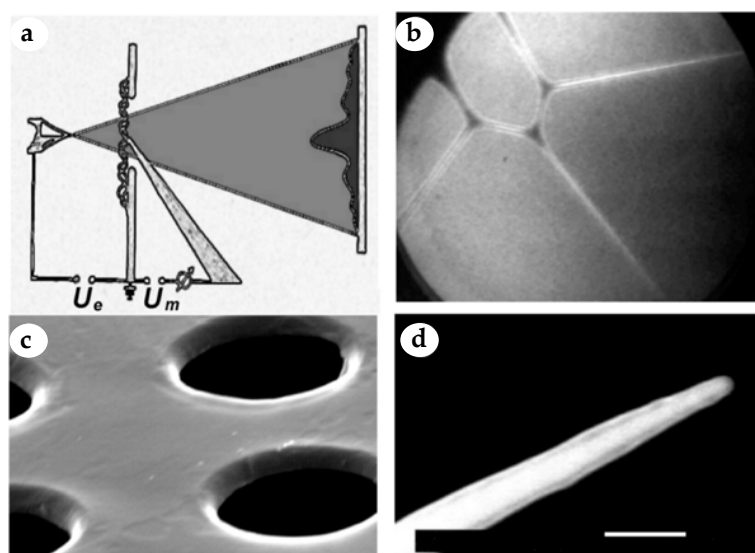


FIGURE 2.10 Schéma de la structure d'ADN (figure reproduite selon la définition de Watson et al [73])

### 2.3.2 Conductivité d'ADN

Le sujet de la conductivité de l'ADN a toujours été très discuté, mais les récentes recherches démontrent que les porteurs de charge peuvent traverser le long de l'ADN sur des distances d'au moins quelques nanomètres. Les structures ADN comprennent des déformations, des courbures, des renflements et des distorsions le long de la molécule, ainsi que le caractère polyelectrolyte de la double hélice, ce qui peut conduire à l'écoulement des contre-ions chargés positivement. Cette variabilité conduit aux différents résultats observés dans les expériences d'ADN-transfert d'électrons. Les premières mesures électriques directes sur de petits faisceaux d'ADN ont été réalisées en 1999 par H.-W. Fink et C. Schönberger [74]. Ils ont mis au point un microscope électronique à faible consommation d'énergie qui permet de visualiser des faisceaux d'ADN minces et libres, étirés à travers un trou dans une membrane (figure 2.11 [74]). Ils ont pu mesurer la conductivité en touchant les faisceaux d'ADN avec une pointe métallique supplémentaire. Des faisceaux d'ADN d'une longueur de près de 1  $\mu\text{m}$  semblaient se comporter comme un conducteur ohmique.





**FIGURE 2.11** Low energy electron point source microscopy (LEEPS) utilisée pour étudier la conductivité d'ADN par H.-W. Fink et C. Schönenberger [74]

La conductivité de l'ADN a été mesurée avec une valeur de résistance d'environ  $1.4 \text{ M}\Omega$  [74]. Ceci est pertinent, car l'ADN est considéré comme un isolant, un semi-conducteur avec un grand intervalle d'énergie entre les bandes de valence et de conduction. Il n'est pas encore clair si les résultats opposés dans la recherche sont dus à des perturbations lors des mesures, ou s'ils reflètent la grande gamme de propriétés de l'ADN. Les différences proviennent des séquences de base ou de la longueur de l'ADN, ou de la solution tampon dans laquelle l'ADN est contenu. D'autres facteurs incluent l'environnement ambiant (que les expériences soient conduites dans le liquide, l'air ou le vide), la forme structurelle de l'ADN et l'interface électrode-molécule. Le comportement fondamental de l'ADN ne peut être compris sans tenir compte de cette atmosphère de contre-réaction. Les contre-ions fournissent une électroneutralité au système et réduisent la répulsion électrostatique entre les phosphates anioniques de l'ADN via des structures de contact dépendantes ou séquencées. Les molécules d'eau ont pour objectif d'isoler les charges et jouent également un rôle structurel dans la stabilité de la double hélice.

## 2.4 Détection d'ADN

### 2.4.1 Intercalation

L'ADN monocaténaire (ssDNA) a été immobilisé sur des électrodes d'or (figure 2.12) avec du 6-mercapto-hexanol pour contrôler la densité de surface de la sonde ADNc et a été hybridé avec de l'ADN complémentaire [75]. La liaison de l'intercalateur de Fc (ferrocényl) à l'ADNdb a été mesurée par voltampérométrie. Ce biocapteur a été optimisé pour permettre la détection de séquences incompatibles de paires de bases simples, capables de détecter un ADNc cible de  $10 \text{ pM}$  avec une plage dynamique de  $10 \text{ pM}$  à  $100 \text{ nM}$ . L'ADN extrait des eaux usées a été analysé par une réaction quantitative en chaîne par polymérase ciblant l'ADN mitochondrial humain spécifique (ADNmt).

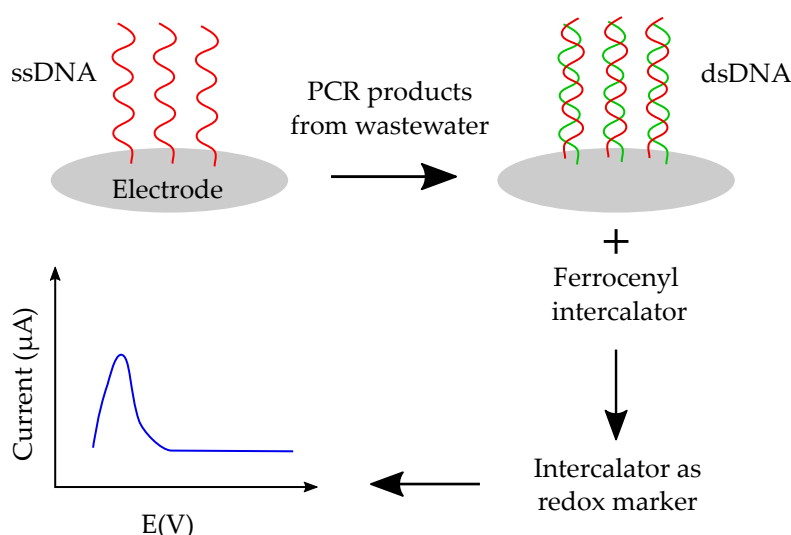


FIGURE 2.12 Principe de détection d'ADN en utilisant des Intercalateurs (figure reproduite à partir de [75])

## 2.4.2 Nano-particules d'or

Moreno-Hagelsieb et al [76] ont utilisé des micro-électrodes d'aluminium interdigitées afin de détecter l'ADN cible en utilisant la liaison d'oligonucléotides fonctionnalisés avec des nanoparticules d'or (figure 2.13), ce qui conduit à des changements de conductivité associés à des liaisons cible-sonde.

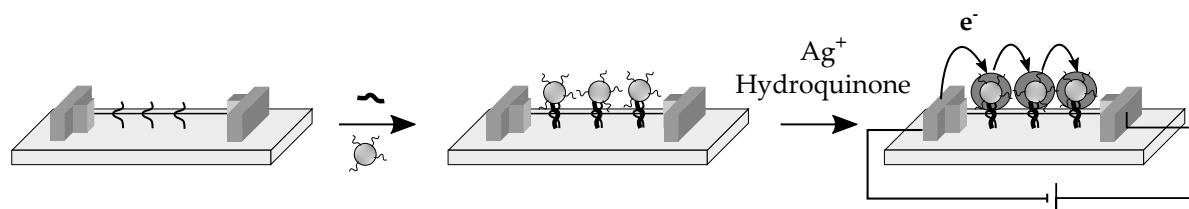


FIGURE 2.13 Détection d'ADN en utilisant des nanoparticules d'or (figure reproduite à partir de [76])

## 2.4.3 Détection électrique d'ADN

### 2.4.3.1 Conducteur polymère et nanotube de carbone

Les nanotubes de carbone sont devenus des matériaux fonctionnels prometteurs pour le développement de biocapteur électrochimique avec de nouvelles caractéristiques qui pourraient favoriser le transfert d'électrons avec différentes biomolécules redox actives. Jessica E. Weber et al [77] ont pu détecter la *Salmonella enterica* serovar Typhimurium en utilisant des nanotubes de carbone à paroi unique chimiquement modifiés (SWNT) avec de l'ADN monocaténaire (ssDNA) sur une électrode de carbone (figure 2.14). L'hybridation avec l'ADN complémentaire a montré un changement dans les mesures d'impédance en raison d'un transfert de charge plus élevé dans l'ADNsb. Le biocapteur développé a révélé une excellente spécificité pour le brin d'ADN ciblé approprié.

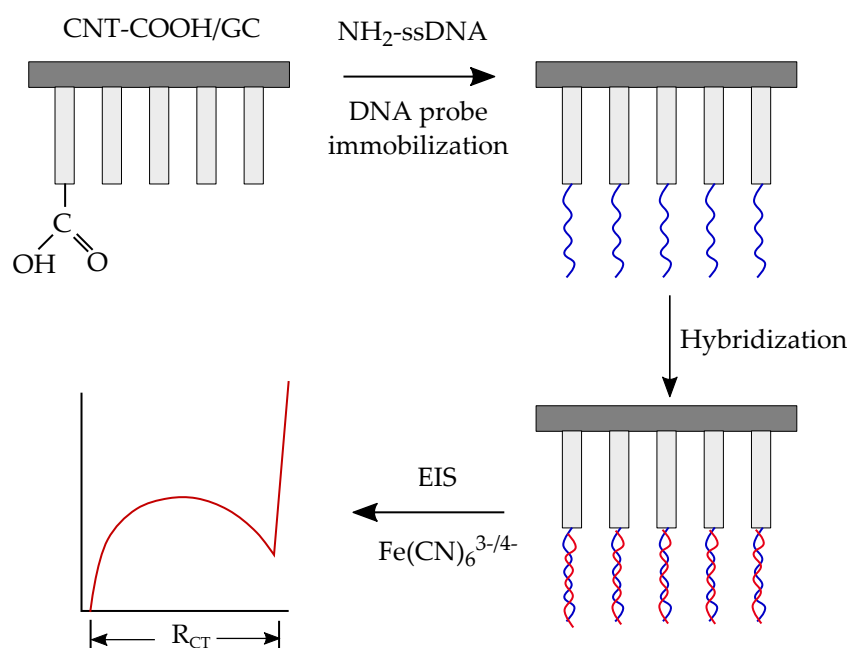


FIGURE 2.14 Détection par conducteur polymère et nanotube de carbone (figure reproduite à partir de [77])

### 2.4.3.2 Mesure d'impédance

La spectroscopie d'impédance électrochimique est effectuée en présence d'une sonde redox tandis qu'une spectroscopie d'impédance non-faradique est réalisée en l'absence d'une sonde redox. La combinaison d'une spectroscopie d'impédance (non-faradique) avec des réseaux de micro-électrodes interdigitées [78,79] offre un capteur biologique sensible et capable de détecter les oligonucléotides d'ADN [80] (figure 2.15). L'utilisation d'une spectroscopie d'impédance d'ADN non-faradique présente des avantages, car des analytes sans étiquette peuvent être détectés dans des solutions aqueuses qui correspondent aux conditions natives de l'ADN.

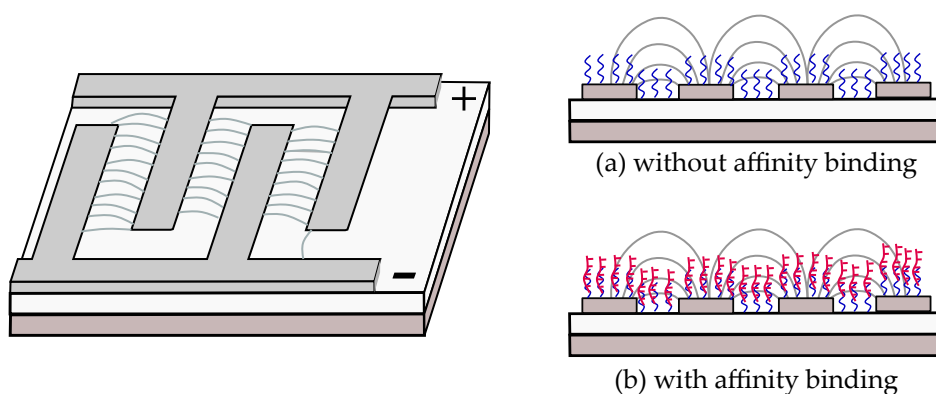


FIGURE 2.15 Détection par liaison d'affinité en utilisant un capteur à électrodes interdigitées (figure reproduite à partir de [80])

Lei Wang et al [81] ont décrit un biocapteur capacitif à base d'affinité sans étiquette avec des électrodes interdigitées en utilisant un procédé optimisé de préparation de la sonde d'ADN (l'ADN cible) pour minimiser l'effet des contaminants dans la sonde d'ADN thiolée. La surface

de l'électrode a été fonctionnalisée avec l'ADN à 24 nucléotides. Le biocapteur en question a la capacité de détecter des fragments d'ADN complémentaires avec une limite de détection allant jusqu'à 20 molécules cibles d'ADN (plage de 1.5  $\mu\text{M}$ ). La reproductibilité de la détection du biocapteur a été améliorée avec une immobilisation covalente d'oligomères de sonde d'ADN monocaténaire purifiés sur des microélectrodes d'or nettoyées. En plus de la faible limite de détection, le biocapteur a montré une plage de détection dynamique de 1  $\mu\text{L}$  à 105  $\mu\text{L}$  (20 à 2 millions de cibles) ce qui le rend utilisable pour la Quantitative Polymérase Chaîne Reaction (QPCR) (figure 2.16).

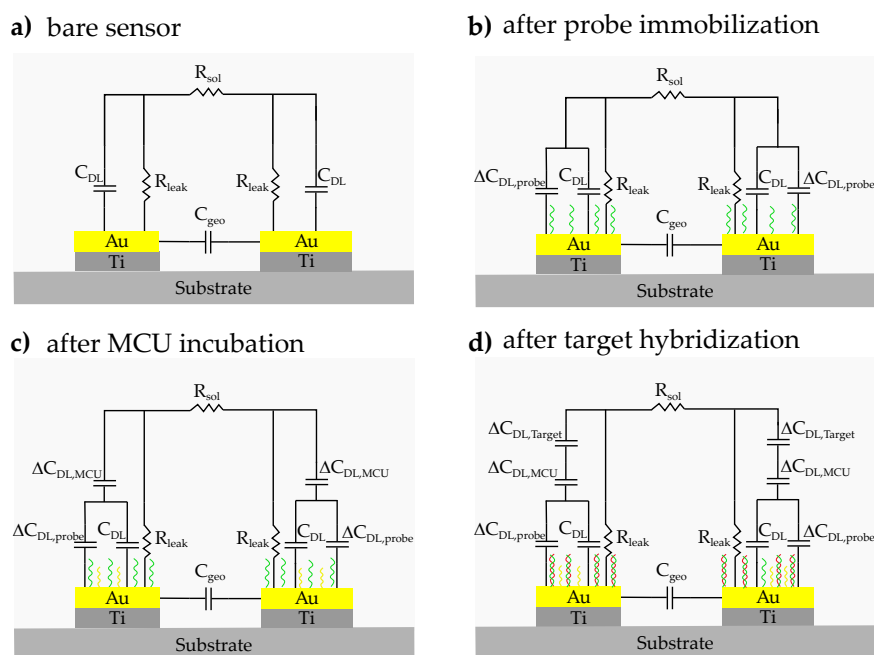


FIGURE 2.16 Détection d'ADN par immobilisation covalente et modèle de circuit équivalent (figure reproduite à partir de al [81])

## 2.5 les biocapteurs d'impédance

Les biocapteurs électriques peuvent être subdivisés en fonction de la façon dont la mesure électrique est réalisée, y compris les capteurs voltamétrique, ampérométrique et d'impédance. La voltamétrie et l'ampérométrie impliquent la mesure du courant à une électrode en fonction de la tension d'électrode-solution appliquée. Ces approches utilisent un courant continu (DC) ou pseudo-DC et modifient les conditions des électrodes. Cependant, les biocapteurs d'impédance mesurent l'impédance électrique d'une interface à l'état stationnaire et à courant alternatif avec des conditions constantes de polarisation DC. Le plus souvent, cela s'effectue en imposant une faible tension sinusoïdale à une fréquence particulière et en mesurant le courant résultant. Le processus peut être répété à différentes fréquences. En prenant le rapport courant-tension à chaque fréquence, on obtient un spectre d'impédance (voir section 1.5). Cette approche, connue sous le nom de spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS), a été utilisée pour étudier une variété de phénomènes électrochimiques sur une large gamme de fréquences.

### 2.5.1 Méthode de mesure d'impédance

Un système de mesure d'impédance intègre habituellement une unité de mesure AC comme un analyseur de fréquence-réponse (FRA), un potentiostat ou un galvanostat de bande passante élevée et une cellule électrochimique composée de deux, trois ou quatre électrodes en contact avec l'échantillon (figure 2.17). L'interface électrochimique analysée est située entre l'échantillon et l'électrode de travail (WE). Une contre-électrode (CE) est utilisée pour fournir un courant à travers la cellule. Lorsqu'il est nécessaire de contrôler la différence de potentiel sur l'interface, une ou deux électrodes de référence ( $RE_1$  et  $RE_2$ ) avec un potentiel constant et reproductible sont utilisées. Dans le cas des mesures de spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS), le potentiostat n'est pas seulement responsable de maintenir un niveau de potentiel DC défini, mais aussi d'appliquer une tension alternative prédéterminée au système analysé. Le potentiel DC et la perturbation CA sont ajoutés ensemble ( $V_{IN}$ ) et appliqués à la cellule électrochimique. La différence de tension entre l'électrode de référence et l'électrode de travail est mesurée et renvoyée à la boucle de commande qui corrige la tension  $V_{IN}$  appliquée à la contre-électrode. La tension mesurée entre l'électrode de travail et l'électrode de référence ( $V_{OUT}$ ) et le courant mesuré à l'électrode de travail ( $I_{OUT}$ ) sont amplifiés par le potentiostat et alimentés dans la FRA en tant que signaux de tension. Les amplificateurs de tension et de courant devraient avoir un rejet de mode commun élevé et une large bande passante. En outre, ils doivent avoir une capacité de décalage afin d'éliminer la composante continue du signal analysé.

Pour de nombreuses applications diélectriques telles que l'analyse de polymères, de matériaux composites et de systèmes biologique, où il n'est pas indispensable de maintenir un contrôle de tension continue pendant la mesure d'impédance, un potentiostat n'est pas nécessaire. Dans ce cas, l'unité de mesure CA (diélectrique) peut être utilisée de manière plus efficace, car elle permet habituellement des mesures plus précises et l'utilisation de fréquences plus élevées.

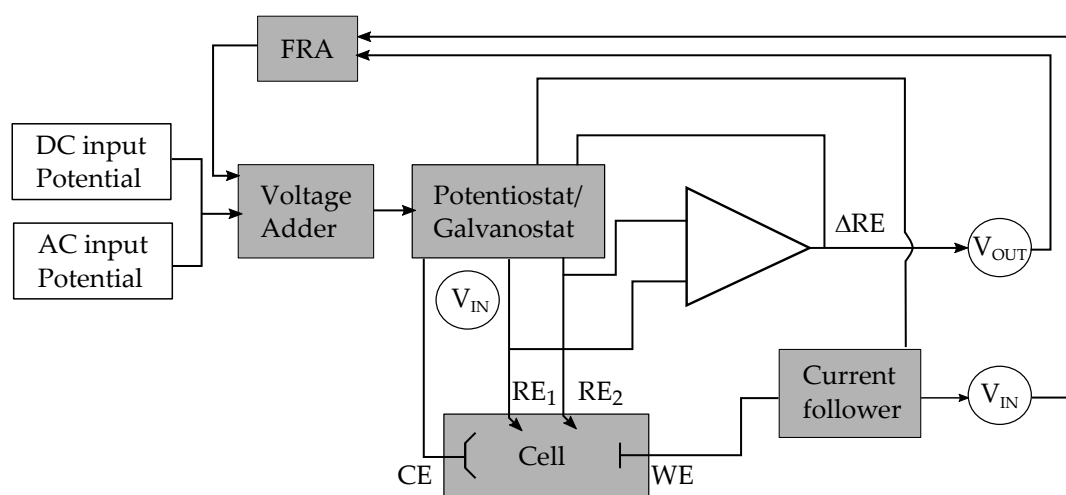


FIGURE 2.17 Configuration de mesure d'impédance avec un analyseur FRA et une cellule à quatre électrodes

Lorsqu'on applique un seul signal sinusoïdal de petite amplitude avec une fréquence fixe à la cellule d'essai, le signal de réponse est ensuite analysé afin d'extraire les deux composantes de

l'impédance (partie réelle et imaginaire ou phase). Cette opération est par la suite répétée à une série de fréquences. Les principaux avantages de cette technique sont [82] : une instrumentation simple puisque l'onde sinusoïdale peut être produite avec un générateur de fréquence et des mesures rapides à très hautes fréquences.

Un schéma d'un amplificateur à verrouillage est illustré dans la figure 2.18. Un amplificateur Lock-in est basé sur la multiplication de deux signaux sinusoïdaux, l'un étant le signal portant l'information modulée en amplitude et l'autre un signal de référence. Un oscillateur produit une forme d'onde sinusoïdale, qui est simultanément appliquée à la cellule électrochimique et alimentée dans l'entrée de référence. Le signal de sortie du système mesuré est mélangé avec le signal d'onde carrée de la même fréquence et le signal amplifié résultant passe par un filtre passe-bas. L'étape de filtrage produit une moyenne de tous les composants et réduit la bande passante du bruit [83]. Le phase shifter permet un ajustement précis de la phase du signal de référence afin de neutraliser la différence de phase entre la référence et les signaux d'entrée. La réponse de la cellule est comparée successivement aux signaux de référence à l'aide d'un détecteur de phase. L'impédance est donc mesurée en coordonnées polaires et non cartésiennes. Un amplificateur de verrouillage est souvent relié à un potentiostat qui fournit une sortie proportionnelle au signal d'entrée.

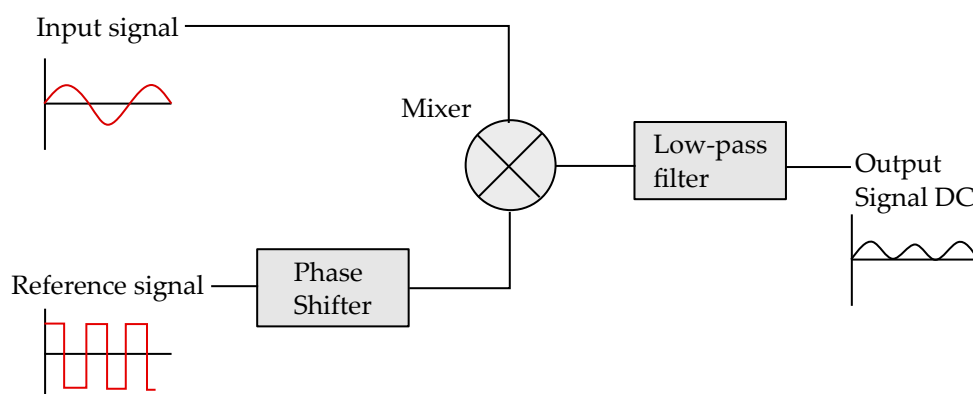


FIGURE 2.18 Schéma d'un amplificateur Lock-in

Les mesures utilisant un amplificateur de verrouillage fournissent des données de haute qualité sur des équipements relativement peu coûteux, mais sont habituellement plus longues que celles effectuées avec un analyseur de fréquence. Les amplificateurs de verrouillage numérique modernes sont conçus pour la détection de signaux fortement bruités et sont donc capables de lectures très précises et sensibles. Les multiplicateurs analogiques plus anciens (où le signal d'entrée est multiplié par le signal de référence via un circuit électronique) présentent souvent un faible rejet de bruit, car il est difficile de garantir le fonctionnement linéaire des multiplicateurs analogiques sous une grande perturbation du bruit. Les multiplicateurs de commutation numérique sont linéaires, mais ils détectent non seulement les signaux à la fréquence du signal de référence, mais aussi aux harmoniques impaires de la fréquence de référence.

Les amplificateurs de verrouillage fonctionnent généralement dans une gamme de fréquence assez limitée de 1 Hz à 100 kHz avec une précision de 0.1 à 0.2 %, mais la mesure peut être lente, car elle se fait sur la base d'une analyse fréquence par fréquence et peut ne pas être assez rapide pour des systèmes dynamiques. La fréquence supérieure est généralement limitée

à 100 kHz en raison du temps de conversion des convertisseurs numériques, mais des amplificateurs de verrouillage radiofréquence capables d'atteindre 200 MHz avec une erreur de phase relative à 2 % dans la gamme supérieure des MHz sont également connus. Les amplificateurs de verrouillage modernes sont contrôlés par un microprocesseur et permettent des mesures automatisées avec sélection automatique de la gamme. L'analyse de fréquence-réponse [84] est la technique la plus utilisée pour les tests d'impédance. Semblable à la technique de verrouillage, elle peut extraire un petit signal à partir d'un bruit de fond très élevé, rejetant automatiquement les réponses en courant continu et harmonique. Les signaux mesurés contiennent habituellement une composante DC, des harmoniques et du bruit. Le processus utilisé pour rejeter ces composants parasites est analogue à la multiplication numérique du signal d'entrée avec une forme d'onde de référence réalisée par un détecteur de phase. Cependant, la FRA n'utilise pas de déphaseur pour compenser le déphasage entre les signaux d'entrée et de référence, mais plutôt des formes d'onde intégrées immédiatement corrélées en les multipliant par des formes d'onde de référence de sinus et cosinus (figure 2.19).

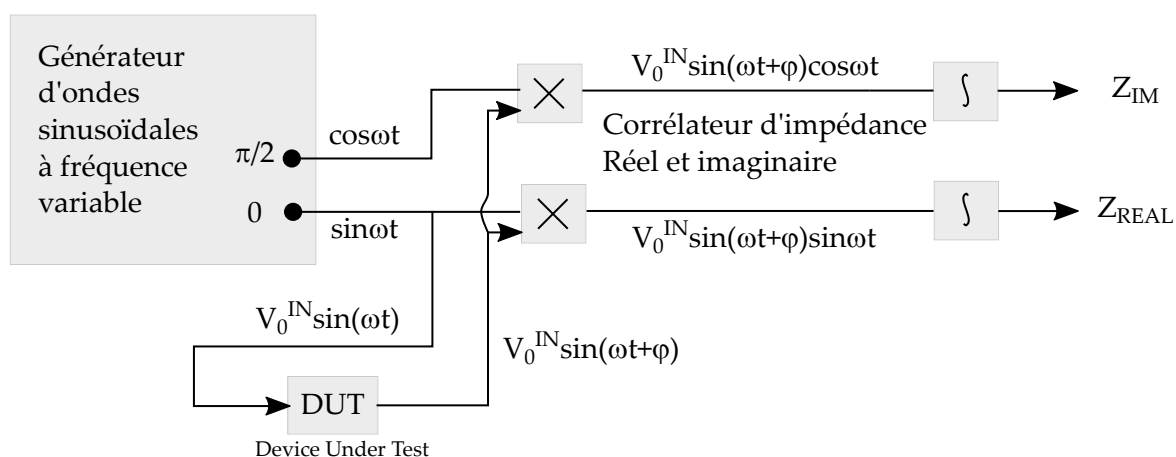
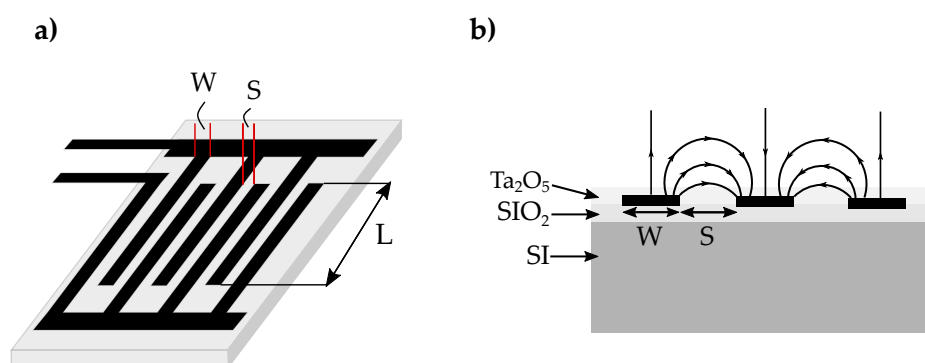


FIGURE 2.19 Principe de fonctionnement d'un analyseur fréquence-réponse (FRA)

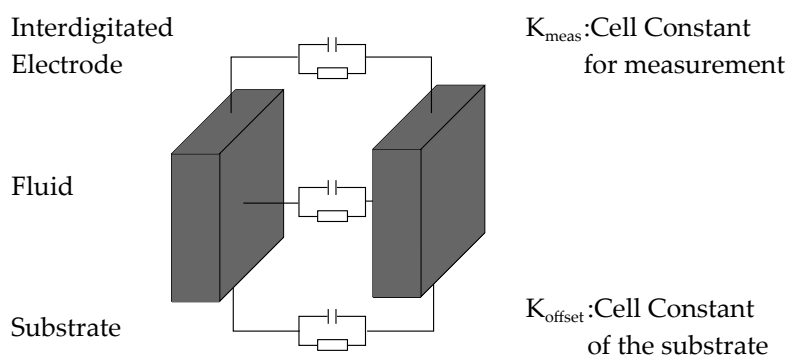
## 2.5.2 Capteurs à électrodes interdigitées

Les capteurs à électrodes interdigitées ont été souvent utilisés pour des mesures d'impédance, W. Othuis et al. [85] ont développé une expression analytique qui détermine la constante cellulaire des électrodes interdigitées utilisées comme capteurs de conductivité (figure 2.20). Les résultats analytiques de cette expression sont comparés aux résultats expérimentaux qui sont effectués avec plusieurs sondes planes de forme différente munies d'un mince film isolant. Les résultats obtenus par W. Othuis et al sont conformes aux résultats obtenus expérimentalement.



**FIGURE 2.20** a) Schéma représentant un capteur à électrodes interdigitées avec  $W$  la largeur,  $S$  l'espace et  $L$  la longueur d'électrodes. b) section transversale, du capteur avec un substrat de Si avec  $1.3 \mu\text{m}$   $\text{SiO}_2$ , sur lequel sont disposées des électrodes en Pt avec une épaisseur de  $75 \text{ nm}$ . La surface des électrodes est recouverte d'un film isolant Ta d'une épaisseur de  $12 \text{ nm}$  (figure reproduite à partir de [85])

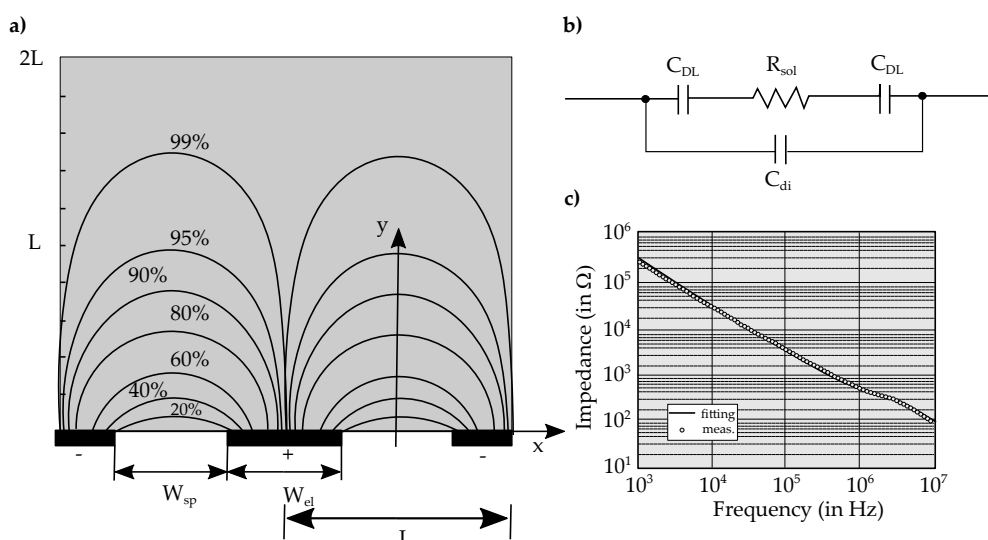
T. Hofmann et al. [21] ont également étudiés les structures interdigitées pour la caractérisation de fluide. Le principe de mesure est basé sur la détermination de la capacité et de la résistance de l'agencement d'électrode dans les fluides (figure 2.21). Un mélange de fluide binaire peut être caractérisé à partir des variables mesurées si les composants sont connus. Les transducteurs communs sont revêtus d'une couche sensible qui modifie ses caractéristiques capacitatives ou résistives lorsqu'elle est exposée à une substance, par exemple un gaz. L'élément capteur est analysé par des mesures dans des fluides purs. En outre, des méthodes théoriques pour le calcul de la résistance et de la capacité d'un transducteur à électrodes interdigitées dans le liquide ont été étudiées dans le travail de T. Hofman et al. Ces résultats sont basées sur la simulation FEM et la cartographie conforme.



**FIGURE 2.21** Modèle de circuit équivalent utiliser par T. Hofmann et al [21]

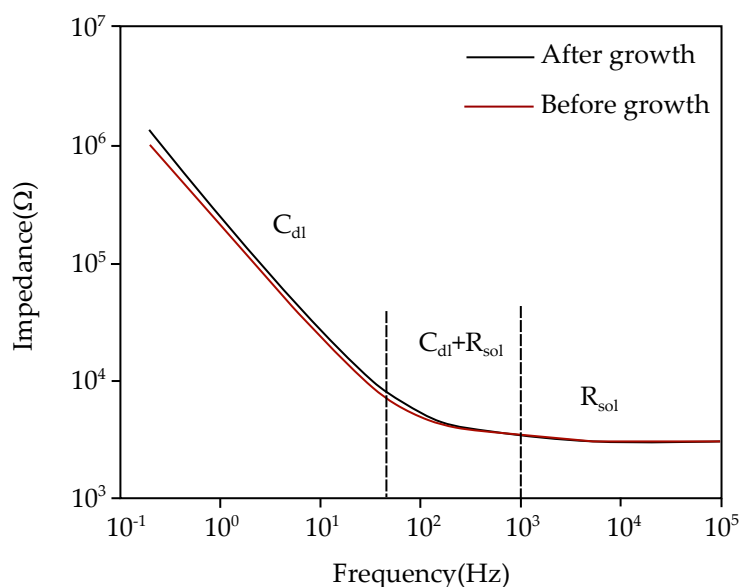
Dans le travail de Peter Van Gerwen [86], des matrices d'électrodes interdigitées à l'échelle nanométrique ont été fabriquées (figure 2.22). Des largeurs d'électrodes et des espacements de  $500$  à  $250 \text{ nm}$  ont été réalisés sur de grandes surfaces actives ( $0.5$  à  $1 \text{ mm}$ ). Ces électrodes permettent la détection de la liaison par affinité des structures biomoléculaires (par exemple les antigènes, l'ADN) par des mesures impedimétriques. Ce capteur est développé et analysé théoriquement. Il a été caractérisé expérimentalement dans des solutions de KCl démontrant une sensibilité à l'immobilisation du glucose oxydase.





**FIGURE 2.22** a) Courant calculé pour une électrode positive (moyenne) et deux demi-négatives (gauche et droite), l'espace entre les électrodes  $W_{sp}$  est égal à la largeur de l'électrode. b) modèle de circuit équivalent et c) résultat théorique et de mesure sur une solution de  $10^{-3} M$  de KCl (figure reproduite à partir de [86])

Les microélectrodes interdigitées ont été utilisées comme capteurs d'impédance pour la détection rapide de *Salmonella typhimurium* dans le travail de Liju Yang et al [87]. Un modèle de circuit équivalent a été proposé dans ce travail. Il est composé de condensateurs à double couche, d'un condensateur diélectrique et d'une résistance moyenne pour interpréter le changement d'impédance pendant la culture de bactérie (figure 2.20).



**FIGURE 2.23** Les spectres d'impédance du capteur à microélectrodes interdigitées (IME) enregistrés avant et après la croissance de *S. typhimurium* dans la gamme de fréquence de 0.2 Hz à 100 kHz

Dans le travail de L. Moreno-Hagelsieb et al [76], la possibilité de détecter la présence de brins d'ADN en mesurant un changement de capacité entre électrodes interdigitées, de largeurs et espacements de 1, 2 et 3  $\mu m$ , en aluminium, revêtu d'une fine couche d'alumine est fabriqué

sur un silicium oxydé (figure 2.22). L'étiquetage de l'ADN a été réalisé par incorporation de nucléotides biotinylés couplés à des nanoparticules d'or, dont la taille a été augmentée par la précipitation des cristaux d'argent. L. Moreno et al ont observé un changement de capacité en fonction des solutions d'ADN (jusqu'à 0.2 nM).

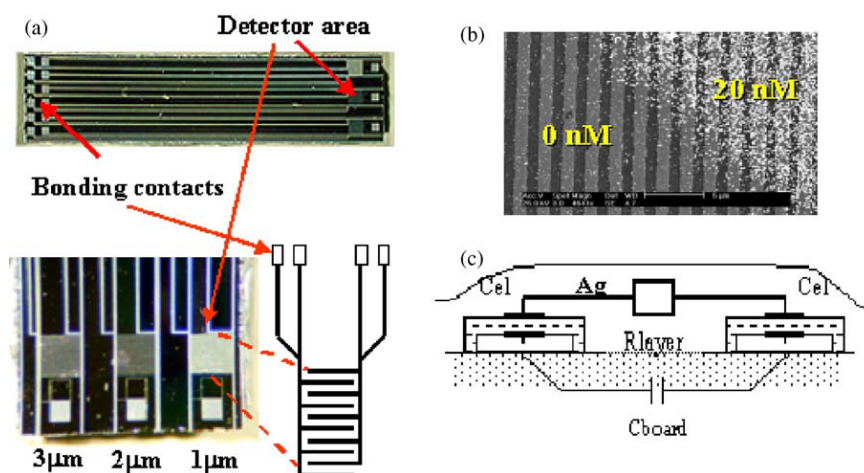


FIGURE 2.24 Capteur à électrodes interdigitées de L.L. Moreno-Hagelsieb et al. pour la détection d'ADN [76]

La pertinence du polysilicium en tant que matériau pour la fabrication d'électrodes interdigitées et leur application au développement de capteurs est étudiée dans le travail de Roberto de la Rica et al [88] (figure 2.25). L'intérêt principal pour l'utilisation de ce matériau réside dans la possibilité d'obtenir des capteurs intégrés avec des technologies CMOS commerciales et des étapes simples de post-traitement. Des électrodes avec 3 μm de largeur de doigt et 3, 10 et 20 μm d'espacement ont été fabriquées et caractérisées. Les mesures de conductivité dans la gamme de 4 à 50 μS/cm ont donné une réponse linéaire avec des constantes de cellules de 0.0416 cm<sup>-1</sup>, 0.155 cm<sup>-1</sup> et 0.33 cm<sup>-1</sup>, respectivement. Les mesures de la perméabilité dans la plage allant de  $\epsilon_r = 80.1$  à  $\epsilon_r = 1.89$  ont données une réponse linéaire et des constantes cellulaires similaires. La possibilité de fonctionnaliser à la fois les doigts d'électrode et l'espace entre eux en utilisant un seul procédé est un avantage intéressant des électrodes de polysilicium.

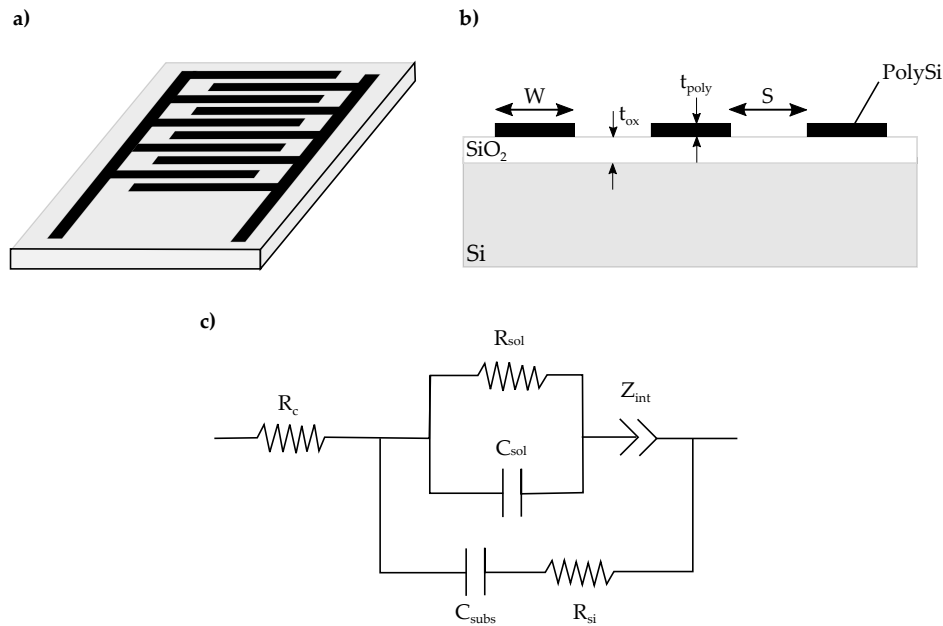
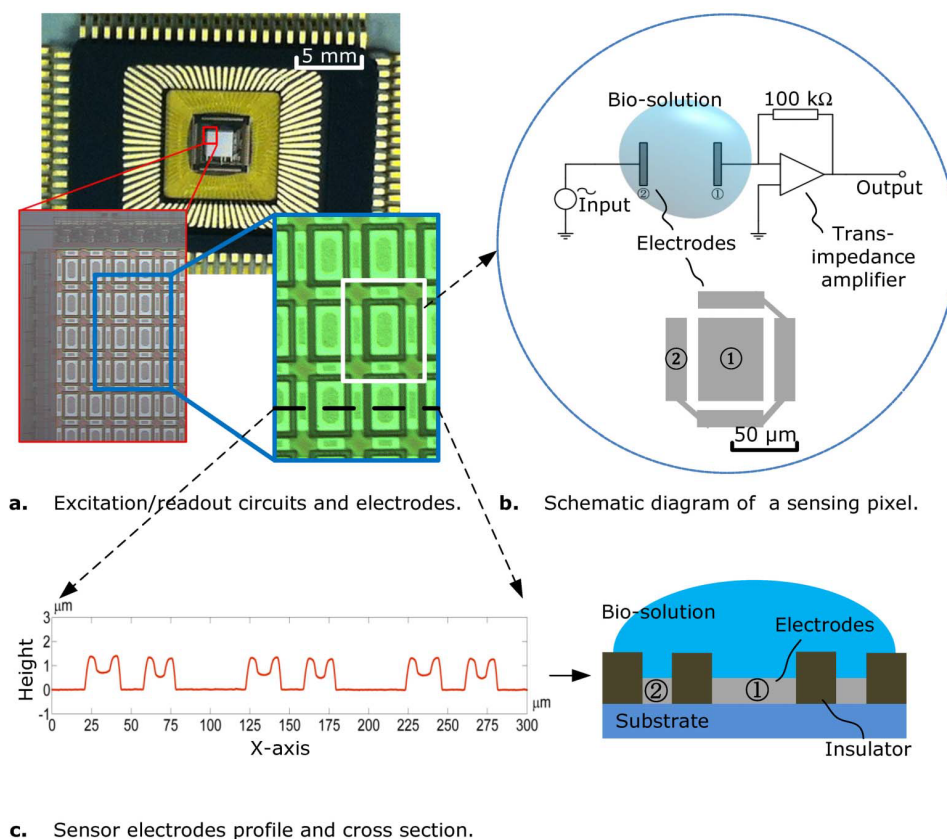


FIGURE 2.25 a) représentation schématique d'un capteur à électrodes interdigitées b) section transversale c) modèle de circuit équivalent (figure reproduite à partir de [88])

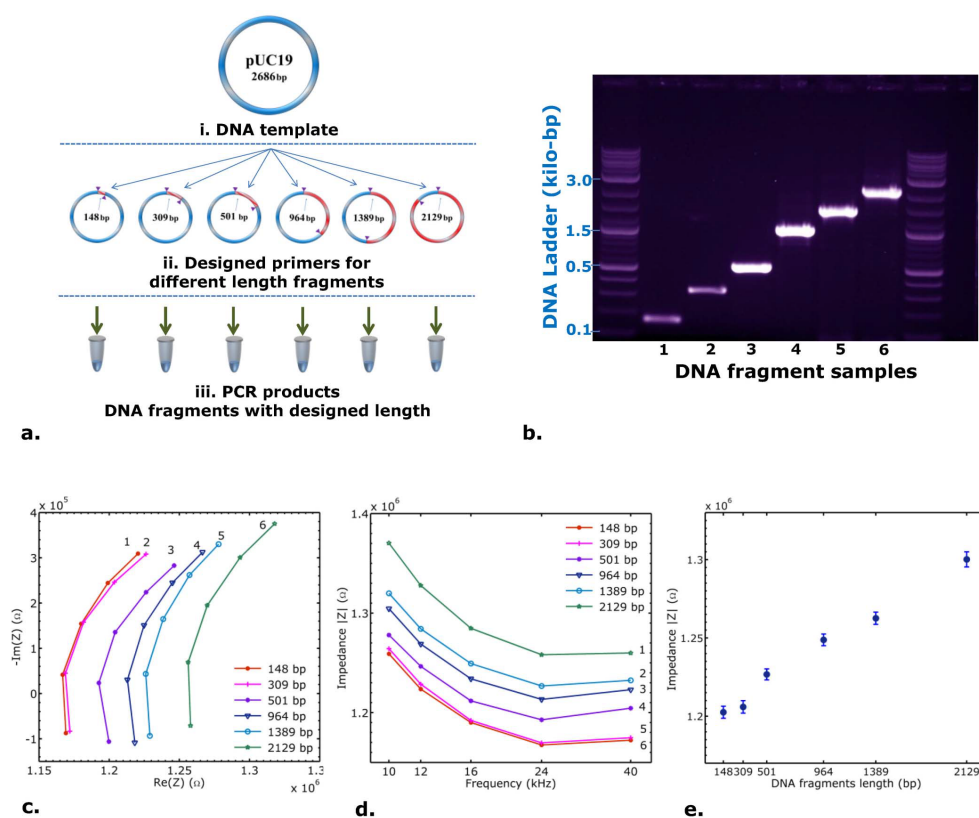
### 2.5.3 Caractérisation d'ADN par spectroscopie d'impédance

Dans le travail de Hanbin Ma et al [89], un nouveau biocapteur intégré pour effectuer des mesures par spectroscopie d'impédance et pour analyser les échantillons biologiques a été développé (figure 2.26). Habin et al ont analysé des échantillons de biomolécules avec différentes concentrations et démontré que l'impédance de la solution est fortement corrélée avec la concentration, indiquant qu'il est possible d'utiliser ce capteur comme capteur de concentration. Contrairement aux spectrophotomètres standards, ce capteur offre une solution peu coûteuse et purement électrique pour l'analyse quantitative des solutions biomoléculaires. En plus de déterminer les concentrations, l'impédance de la solution d'échantillon est fortement corrélée avec la longueur des fragments d'ADN. Ce système pourrait être la base d'une plateforme rapide et peu coûteuse pour la caractérisation de l'ADN avec de larges applications dans le domaine du cancer et des maladies génétiques.



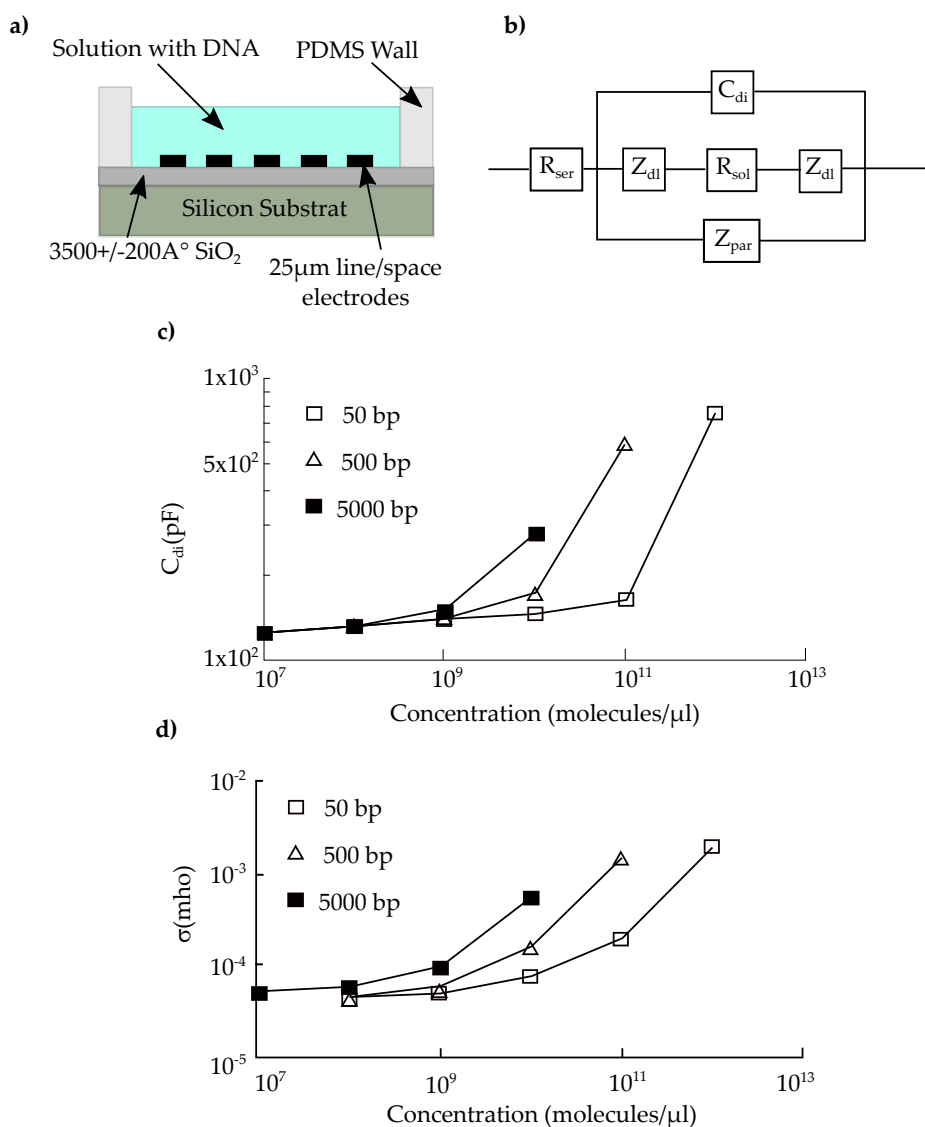
**FIGURE 2.26** Biocapteur pour la détection d'ADN par spectroscopie d'impédance de Habin Ma. et al [89]

Ces résultats (figure 2.27) permettent de conclure que les mesures par spectroscopie d'impédance peuvent être appliquées pour la caractérisation d'ADN. Les systèmes développés par Habin et al est purement électrique. Toutes les mesures sont effectuées à l'aide d'échantillons en suspension sans aucune fonctionnalisation de la surface du capteur (figure 2.27). Cependant, pour obtenir des mesures de haute précision, un étalonnage systématique supplémentaire est nécessaire. Ce travail ouvre la possibilité de développer une plate-forme rapide et peu coûteuse pour la caractérisation de l'ADN et d'autres molécules biologiques.



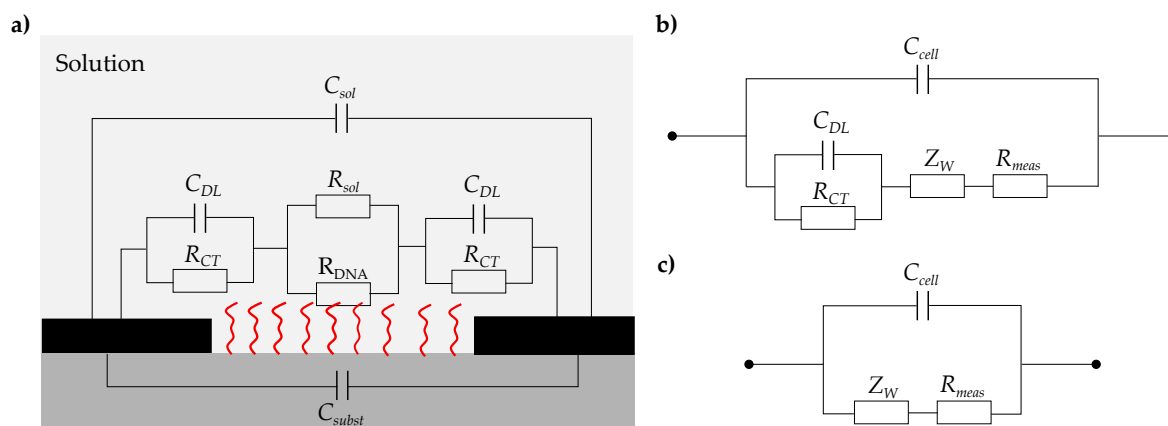
**FIGURE 2.27** Caractérisation d'ADN par spectroscopie d'impédance [89]. a) préparation des échantillons, b) quantification de longueur par gel d'Agarose, c) diagramme de nyquist, d) diagramme de bode pour différentes longueur de séquence ADN et e) impédance en fonction de la longueur de séquences ADN

Un autre travail pertinent sur la caractérisation par spectroscopie d'impédance est celui de Yi-Shao Liu et al [90] qui ont effectué des mesures d'impédance pour examiner l'impact de la longueur et de la concentration des molécules d'ADN bicaténaires (dsDNA) en suspension. Les caractéristiques d'impédance et de fréquence ont été adaptées à un modèle de circuit équivalent incluant la capacité diélectrique et la conductance de la solution. L'extraction de ces paramètres peut être utilisée pour détecter la présence de molécules d'ADN dans la gamme nanomolaire pour une molécule longue de 400 pb (paires de base). Les résultats (figure 2.28) montrent que la capacité et la conductance diélectrique extraites augmentent avec la longueur et la concentration des molécules en raison d'une augmentation correspondante au nombre de dipôles moléculaires. Dans un premier lieu des mesures d'impédance sur des solutions d'ADN en fonction de la concentration et de la longueur des molécules d'ADN ont permis de constater que la grandeur de l'impédance diminue lorsque la concentration de l'ADN augmente. D'autres mesures ont également été effectuées pour étudier davantage la dépendance du changement d'impédance en fonction du nombre total de paires de bases de l'ADN en solution.



**FIGURE 2.28** a) capteur à électrodes interdigitées, b) modèle de circuit équivalent, c) capacité diélectrique de la solution extraite en fonction de la concentration de la molécule d'ADN et d) La conductance de la solution extraite en fonction de la concentration de la molécule d'ADN (figure reproduite à partir de [90])

Dans le travail de Daniel Berdat et al. [91], un biocapteur d'ADN à microélectrode interdigitée sans étiquette a été développé. Ce dernier est incorporé dans une cellule d'écoulement microfluidique, dans laquelle l'hybridation, les étapes de lavage et la détection sont effectuées. Les électrodes interdigitées sont utilisées pour mesurer électriquement l'ADN cible hybridé entre les micro-électrodes. Les mesures en temps réel et différentielles des concentrations d'ADN cibles jusqu'à 1 nM sont réalisées à l'aide de cibles d'ADN synthétique et la conductance est déterminée à partir des diagrammes de Nyquist d'impédance. Les résultats expérimentaux ont été corrélés à un modèle de circuit équivalent (figure 2.29).



**FIGURE 2.29** a) schéma du principe de détection d'hybridation ADN par capteur à électrodes interdigitées et b-c) modèle de circuit électrique équivalent tel que  $Z_W$  l'impédance de Warburg et  $R_{meas}$  la mise en parallèle de  $R_{sol}$  et  $R_{DNA}$  (figure reproduite à partir de [91])

## 2.6 Conclusion

Dans le premier chapitre nous avons introduit les différentes notions physiques relatives au comportement électrique des électrolytes, ainsi que les différents modèles de circuit équivalent adaptés pour les mesures de bioimpédance. Ceci nous permettra de mieux analyser le comportement des solutions contenant les séquences d'ADN et donc de modéliser par un circuit équivalent permettant de retourner aux paramètres électriques des séquences ADN dans des solutions tampons (l'eau). Une des problématiques de ce sujet est le manque d'information sur les paramètres électriques d'ADN. Les résultats de la littérature montrent que l'hybridation d'ADN en général peut être détectée électriquement jusqu'à des concentrations d'ADN cible variant du nano au pico-molaire. Les techniques les plus sensibles nécessitent soit un marqueur pour amplifier le signal, soit des procédés chimiques relativement complexes ou longs. La détection électrique de couches d'ADN d'épaisseur nanométrique immobilisées entre des électrodes avec des intervalles de plusieurs micromètres semble difficilement réalisable en milieu ionique, en raison de la résistance électrique de la solution.

Dans ce chapitre nous avons listé plusieurs types de transducteurs et de biorécepteurs. Dans notre cas nous utiliserons un type particulier de transducteurs électrochimiques (capteur à électrodes interdigitées) présenté dans la section 2.5.2 qui permet d'avoir une meilleure sensibilité. Cette structure sera optimisée pour des mesures en basse fréquence pour la détection de présence de séquence ADN. L'utilisation de marqueurs chimiques permet de modifier la surface du capteur et peut provoquer des perturbations en basses fréquences. Ceci nous permet de mieux analyser la variation de concentration d'ADN dans des solutions tampons telles que l'eau, qui est la solution la plus utilisée pour la préparation de séquence d'ADN.

## Chapitre 3

# Étude et modélisation de biocapteurs

### 3.1 Introduction

Bien que les méthodes individuelles puissent varier, tous les biocapteurs électriques et électrochimiques fonctionnent en mesurant les changements des propriétés électriques causés par la présence de cibles biologiques spécifiques. Des électrodes (généralement en or) sont utilisées comme interface à la fois dans l'application du champ électrique aux échantillons testés et comme procédé de transmission et de mesure de signaux de détection électrique. Les types de signaux électriques mesurés varient également en fonction de l'application, et peuvent être des mesures simples d'impédance ou de résistance, des mesures de capacité ou une spectroscopie électrique [92]. Au-delà d'une simple interface, les propriétés géométriques des électrodes utilisées peuvent avoir un impact significatif sur la fonction et l'efficacité du biocapteur. Dans ce chapitre nous étudierons en premier les électrodes coplanaires. Par la suite nous nous concentrerons sur les différents paramètres géométriques d'une structure à électrodes interdigitées (facteur de forme  $\kappa_{cell}^c$ ) afin de les optimiser pour des mesures en basses fréquences. Cette étude prend en considération l'effet d'interface électrodes/électrolytes qui parasite les mesures en BF. En dernier, nous présenterons une étude analytique/numérique pour un nouveau prototype de biocapteur utilisant des électrodes concentriques.

### 3.2 Électrodes coplanaires

Un condensateur est composé de plaques parallèles, où les électrodes ont été disposées d'une manière opposée l'une contre l'autre, avec un champ électrique distribué de façon constante. Si les électrodes s'ouvrent progressivement, le champ électrique ne sera pas resserré dans une petite zone entre les électrodes, mais il sera étendu dans un espace plus large, ce qui génère un champ de frange. Cependant, si les électrodes s'ouvrent sur un plan planaire, le champ de frange devient répandu entre les électrodes, et ce type de capteur est connu sous le nom de capteur à électrodes coplanaires. La figure 3.1 [93] illustre le passage d'un condensateur à plaques parallèles en capteur à électrodes coplanaires.



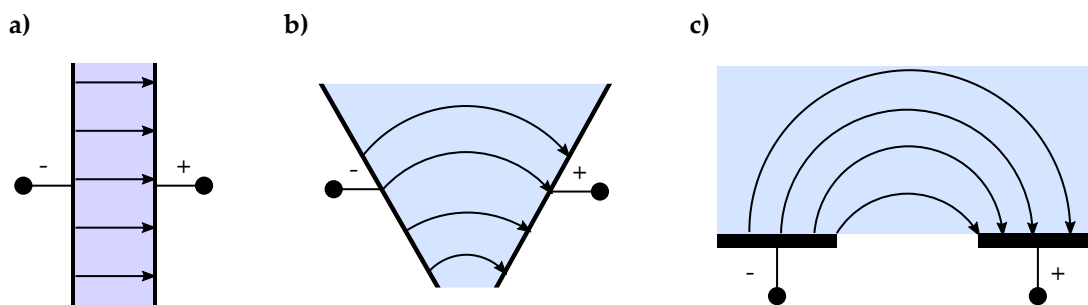
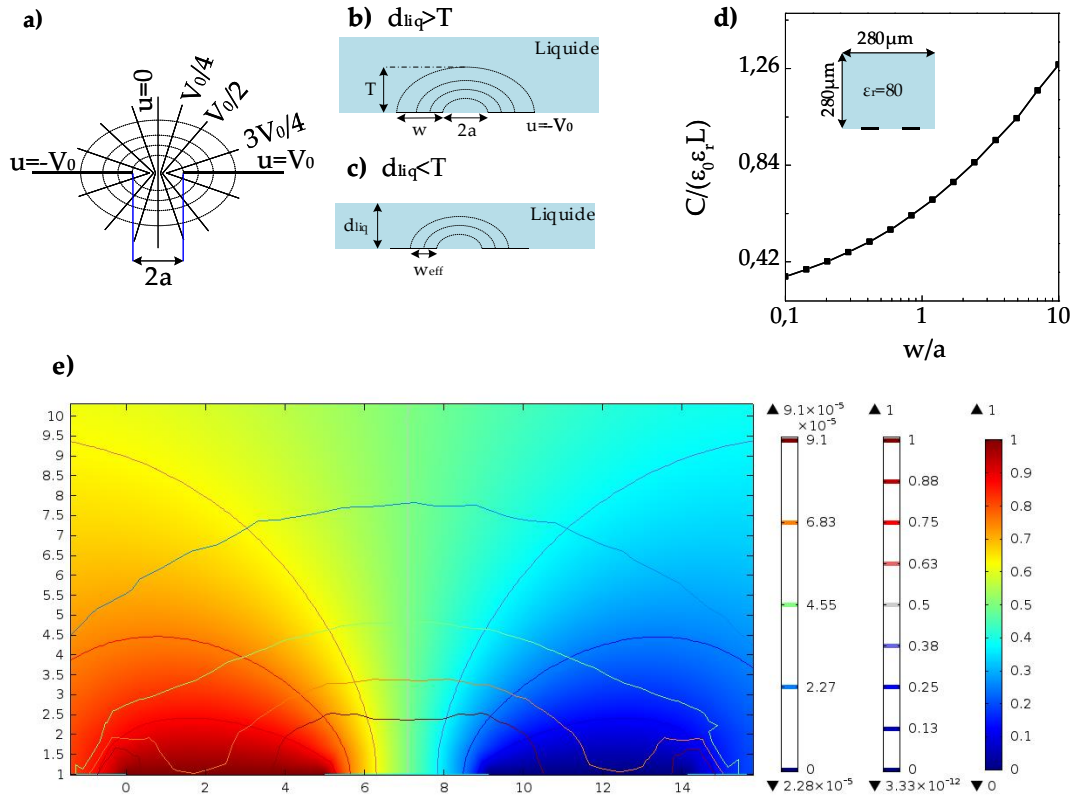


FIGURE 3.1 Transition du condensateur à électrode parallèle à condensateur coplanaire. a) capteur à électrode parallèle, b) transition en ouverture et c) condensateur à électrodes coplanaires

Une analyse simplifiée pour calculer la capacité d'une paire d'électrodes semi-infinies est d'abord utilisée pour introduire deux grandeurs de conception importantes, à savoir la profondeur de pénétration du champ et la largeur effective de l'électrode  $w_{eff}$ . La distribution bidimensionnelle du champ électrique pour cette géométrie peut-être facilement résolue par des techniques de cartographie conformes utilisant une transformée inverse-cosinus [94]. Pour des électrodes semi-finies la capacité d'une paire d'électrodes de largeur finie  $w$  peut être calculée comme suit :

$$C = \frac{Q}{2V_0} = \frac{2\varepsilon_0\varepsilon_r L}{\pi} \ln \left[ \sqrt{\left(1 + \frac{w}{a}\right)^2 - 1} + \left(1 + \frac{w}{a}\right) \right] \quad (3.1)$$

tel que  $Q$  est la charge totale d'une seule électrode,  $\varepsilon_0$  est la permittivité du vide,  $L$  la longueur d'électrodes (dans la direction  $z$  figure 3.2) et  $g$  l'espace entre les deux électrodes ( $g = 2a$ ). Pour  $L \gg w$  l'équation (3.1) fournit une estimation fiable de la capacité d'une paire d'électrodes coplanaires de largeur finie ( $w/a \gg 1$ ). L'étendue latérale des électrodes de détection,  $w$ , établit une profondeur de pénétration de champ maximale  $T$ , (dans la direction  $y$  3.2) dans le milieu dont l'épaisseur sera désignée par  $d_{liq}$ .



**FIGURE 3.2** a) Lignes de contour représentant des solutions du potentiel électrique  $u$  (lignes pleines) et du flux électrique  $v$  (lignes pointillées). b) Profondeur de pénétration du champ,  $T$ , pour  $d_{liq} > T$ . c) Largeur effective de l'électrode,  $w_{eff}$ , pour  $d_{liq} < T$ . d)  $C/(L\epsilon_0\epsilon_r)$  en fonction de  $w/a$ , e) potentiel électrique et champ électrique d'une structure coplanaire

La profondeur de pénétration est calculée à partir des contours elliptiques,  $v(x, y)$ , qui correspondent à l'intensité du champ à une position fixe  $r = \sqrt{x^2 + y^2}$  (figure 3.2.d). Cette longueur de pénétration,  $T$ , correspond au déplacement vertical (figure 3.2.e axes-y) de la ligne de champ électrique émanant de l'extrémité de l'électrode :

$$T = a \sinh \left[ \cosh^{-1} \left( 1 + \frac{w}{a} \right) \right] = a \sqrt{\left( 1 + \frac{w}{a} \right)^2 - 1} \quad (3.2)$$

Pour un liquide dont l'épaisseur  $d_{liq} < T$ , la capacité n'est déterminée que par les lignes de champ électrique émanant de la partie efficace  $w_{eff}$  (figure 3.2.c). L'équation (3.2) devient :

$$\frac{w_{eff}}{a} = a \sqrt{\left( 1 + \frac{d_{liq}}{a} \right)^2 - 1} \quad (3.3)$$

Ce concept de largeur efficace d'électrode n'est applicable que lorsque la permittivité du milieu diélectrique est beaucoup plus grande que celle de l'air, comme c'est le cas pour les solutions à base d'eau. Le rapport  $h/T$  (où  $d_{liq}/T$ ) sert donc d'indicateur approximatif du niveau de signal détectable pour cette géométrie d'électrode. Lorsque  $h \gg T$ , la capacité ne varie pas, ceci est confirmé par la simulation illustrée dans la figure 3.3 (quand  $h \gg 4.17 \mu\text{m}$  la

capacité est constante  $10 \mu\text{m} < h < 100 \mu\text{m}$  pour  $g_h = 1 \mu\text{m}$ ). Nous avons également étudié la distance entre l'électrode et le bord de l'échantillon  $g_h$ . Quand  $g_h \simeq 0.5 \times h$ , on remarque que la capacité est maximale avec une valeur constante.

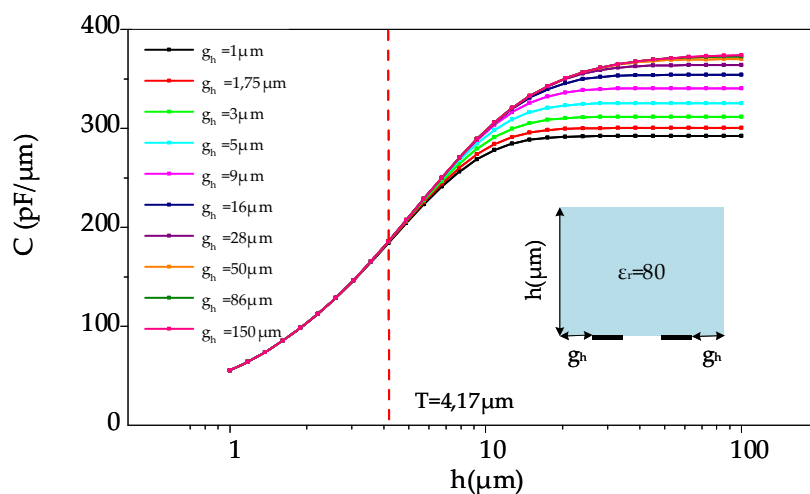


FIGURE 3.3 Calcul de la capacité en fonction de  $g_h$

Le signal capacitif peut être obtenu en minimisant l'espacement d'intervalle d'électrode  $g$ , tout en modélisant des électrodes dont la largeur est comparable à l'épaisseur de la solution. Contrairement à un condensateur à plaques parallèles, la capacité ( $C$ ) n'augmente pas en proportion de  $w/a$ , mais seulement en proportion de  $\ln(w/a)$ . La dérivation conduisant à l'équation (3.3) est strictement valable lorsque  $w/a \gg 1$ . Pour déterminer la validité de cette équation pour une gamme plus large de rapports  $0.1 < w/a < 10$ , nous avons effectué des simulations avec Comsol en utilisant la géométrie de la figure 3.2.b. Tous les matériaux ont été supposés des conducteurs parfaits ou des isolants parfaits.

### 3.3 Électrodes interdigitées (IDE)

Dans cette partie nous allons étudier les différentes méthodes de calcul de capacité et de facteur de forme qui permettent d'analyser un système complexe afin de remonter aux paramètres diélectriques. L'étude analytique sur les électrodes interdigitées permet de déterminer les paramètres clés qui nécessitent une optimisation et qui affectent la réponse du biocapteur, tel que la géométrie des électrodes, leurs dispositions, la surface active (rapport de métallisation), la présence de plusieurs couches et l'épaisseur de l'échantillon à analyser. Après avoir validé l'étude analytique par des simulations à éléments finis, nous introduirons un modèle de circuit équivalent qui permet de modéliser le phénomène de double couche électrique opérant à l'interface électrode/électrolyte en basse fréquence. Le calcul analytique du modèle de circuit équivalent est aussi validé par des simulations à éléments finis (Comsol 5.1) (figure 3.4).

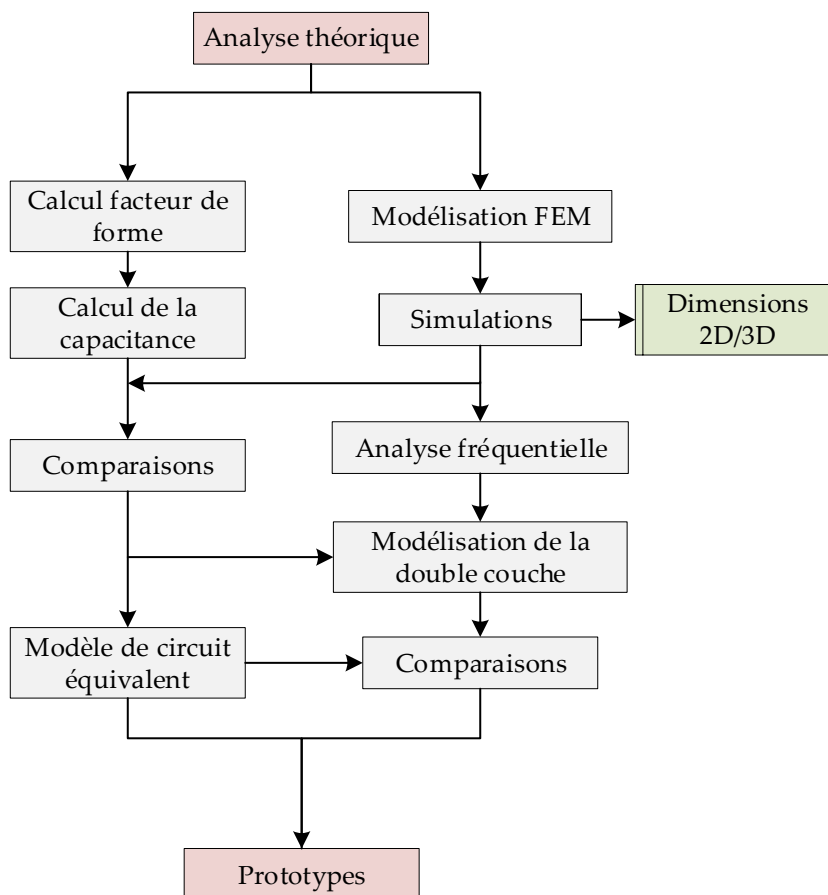


FIGURE 3.4 Schéma bloc du processus de simulation et analyse théorique

### 3.3.1 Étude analytique

La structure à électrodes interdigitées coplanaires (IDE) représentée dans la figure 3.5, comporte des doigts d'électrodes en forme de peigne pour créer des niveaux alternés d'électrodes reliées à deux potentiels ( $\phi = +V$  et  $\phi = -V$ ). Les doigts d'électrode ont la même largeur  $w$  et sont séparés par un intervalle  $g$  entre électrodes. La longueur  $L$  est suffisamment grande, de sorte que les effets de frange (effet de bord) sont négligeables.

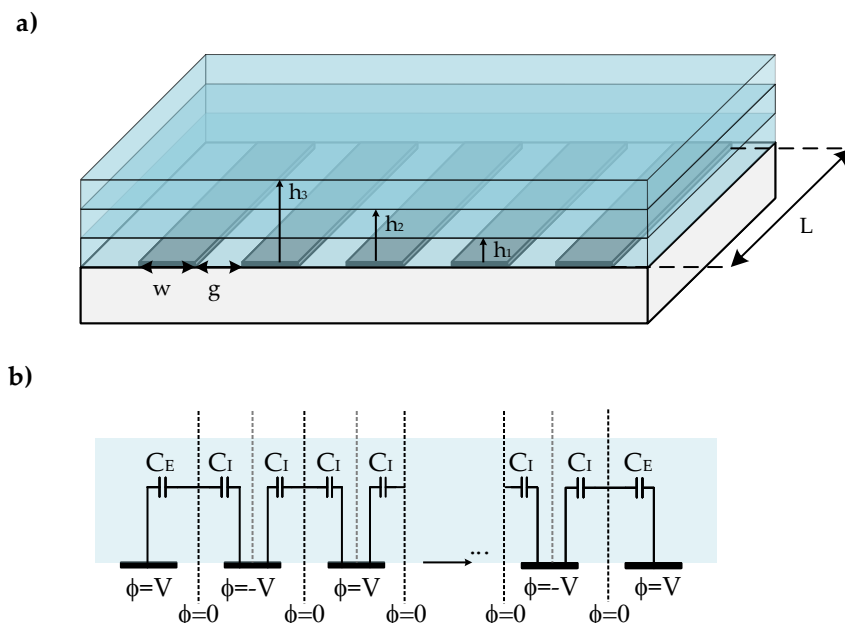


FIGURE 3.5 Schéma d'un capteur à électrode interdigitées a) vue isométrique d'une structure à électrodes interdigitées, b) vue transversale

La capacité de cellule unitaire ( $C_I/C_E$ ) est exprimée en fonction du facteur de cellule ou facteur géométrique  $\kappa_{cell}^c$  qui est dépendent de trois paramètres : le rapport de métallisation ( $\eta$ ) qui est aussi fonction de la longueur d'onde spatiale des électrodes ( $\lambda$ ) [95] et le rapport hauteur-largeur ( $r$ ) définie par :

$$\eta = \frac{W}{W + G} = \frac{2W}{\lambda} \quad (3.4)$$

$$r = \frac{2h}{W + G} \quad (3.5)$$

Avec  $h$ , l'épaisseur d'une couche au-dessus des doigts d'électrode.

### 3.3.2 Capacité partielle pour une couche

En utilisant des techniques de cartographie conformes (transformation conforme), on peut déterminer la capacitance interne et externe d'une géométrie de condensateurs à plaques parallèles [96]. Le circuit équivalent pour l'évaluation de la capacité d'une seule couche (soit finie ou semi-infinie) pour une configuration à nombre pair d'électrodes est représenté dans la figure 3.6. Afin de faciliter le modèle, on considère le plan symétrique. De ce fait, la capacité d'une seule couche peut être évaluée en fonction de deux capacités :  $C_I$  soit la moitié de la capacité entre une électrode intérieure et la masse ( $\phi = 0$ ) et  $C_E$  la capacité entre une électrode extérieure et le substrat. La capacité totale d'une seule couche est égale à :

$$C = (N - 3) \frac{C_I}{2} + 2 \frac{C_I C_E}{C_I + C_E} \quad (3.6)$$

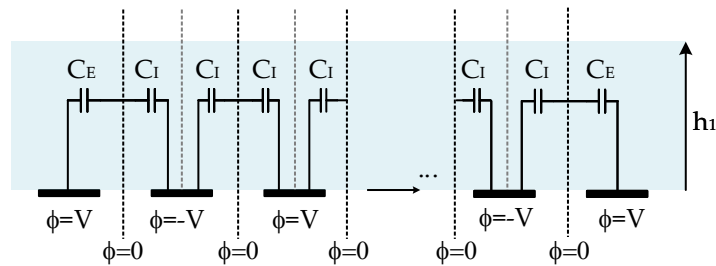
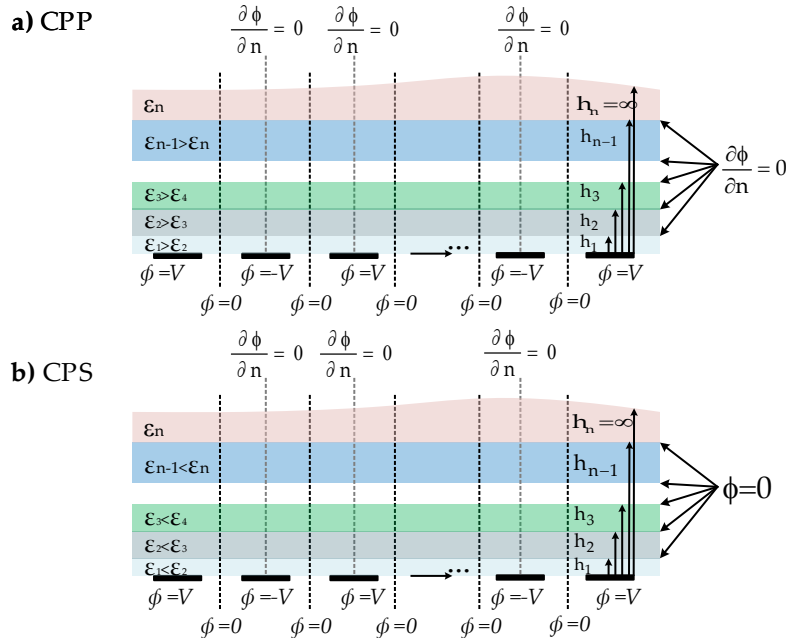


FIGURE 3.6 Modèle de circuit (capacitif) pour une seule couche à nombre pair d'électrodes

tel que  $C_I$  est la capacité interne,  $C_E$  la capacité externe (figure 3.5) et  $N$  le nombre d'électrodes. En conséquence, la capacité d'une structure à deux électrodes devient  $C = C_E/2$ .

### 3.3.3 La méthode de la capacité partielle pour n-couche

Le réseau multi-électrodes interdigitées est incorporé au-dessous de couches stratifiées, comme montré sur la figure 3.7. Le diélectrique est isotrope dans chaque couche et ne varie qu'à l'interface entre deux couches dans la direction verticale. Les conditions aux limites sont spécifiées selon la méthode de la capacité partielle et définissent la géométrie des cellules extérieures et intérieures ( $C_I$  et  $C_E$ ) [95, 96]. Le procédé de la capacité partielle peut être utilisé pour estimer la capacité d'une structure d'électrode coplanaire dans un assemblage multicouche de matériaux diélectriques avec une permittivité variable en utilisant la capacité partielle parallèle (CPP) ou la capacité partielle en série (CPS) basée sur [96–99]. L'intérêt de l'étude de capacité partielle parallèle ou série réside dans le cas des basses fréquences. La couche de diffusion varie en fonction de la fréquence d'excitation, ce qui crée une couche ionique sur la surface d'électrode qui incorpore à la fois la double couche et la couche de diffusion [100, 101]. Dans le cas où la permittivité de la première couche est plus élevée que la deuxième (par exemple celle de l'eau), nous utiliserons la capacité parallèle CPP dans le modèle de circuit équivalent. Alors que dans le cas inverse nous utiliserons la CPS.



**FIGURE 3.7** Schémas des structures d'électrodes interdigitées multicouches dans des configurations ouvertes. a) méthode de la capacité partielle parallèle (CPP) et b) méthode de la capacité partielle série (CPS)

La structure d'électrodes interdigitées multicouche de la figure 3.7.a s'applique à la méthode CPP, notons que la permittivité est décroissante. La superposition (l'empilement de couche) de la permittivité d'une couche à l'autre est supposée agir comme une barrière de champ électrique. Les couches sont en cascade dans une configuration de type parallèle, et les conditions aux limites de Neumann (c-à-d,  $\partial\phi/\partial n = 0$  avec  $\phi$  le potentiel électrique et  $n$  est un vecteur normal à la limite) sont respectées aux interfaces de couche.

Pour la méthode CPP, la capacité d'une cellule unitaire (intérieure ou extérieure) à  $n$  couches s'écrit comme suit :

$$C_{cell} = \sum_{i=1}^{n-1} C'_i (\epsilon_{r,i} + \epsilon_{r,i+1}) + C'_n \epsilon_{r,n} \quad (3.7)$$

avec :

$$C'_i = L\epsilon_0\kappa_{cell}^c(\eta, r_i) \quad (3.8)$$

où  $\epsilon_{r,i}$  est la permittivité relative de la  $i$ ème couche et  $L$  la largeur de l'électrode.  $\kappa_{cell}^c$  est définie par la géométrie en coupe transversale (2-D) et les conditions aux limites de la cellule unitaire, en ignorant les effets de frange près des extrémités des doigts d'électrode. Dans le cas où la permittivité est croissante, on suppose que les couches sont couplées en série, ce qui donne la méthode CPS (capacitance partielle en série)(figure 3.7.b). Elles respectent les conditions aux limites de Dirichlet avec  $\phi = 0$  aux interfaces de la couche. Ce qui nous permet d'écrire la capacité totale de la cellule comme suit :

$$\frac{1}{C_{cell}} = \sum_{i=1}^{n-1} \frac{1}{C'_i} \left( \frac{1}{\epsilon_{r,i}} - \frac{1}{\epsilon_{r,i+1}} \right) + \frac{1}{C'_n \epsilon_{r,n}} \quad (3.9)$$

La capacité de cellule est donc spécifiée par la permittivité et la constante de cellule des couches individuelles  $\kappa_{cell}^c$ . Les constantes de cellule dans les expressions CPP sont généralement différentes des constantes de cellule dans les expressions CPS, même si la hauteur des couches peut être la même. Ceci est dû au fait que la constante de cellule est déterminée par le choix des conditions aux limites. La couche la plus haute est supposée tendre vers l'infini pour la CPP et CPS. La capacitance est égale à :

$$C'_n = L\varepsilon_0\kappa_{cell}^c(\eta, \infty) \quad (3.10)$$

### 3.3.4 Calcul de capacité partielle pour n couches avec permittivité aléatoire

L'approche de la capacité partielle peut être reformulée de telle sorte qu'il soit possible d'approximer la capacité pour toute structure avec des permittivités arbitrairement variables. Les équations (3.7) et (3.10) peuvent être réécrites plus explicitement en fonction de la constante de cellule :

$$CPP : C_{cell} = L \sum_{i=1}^{n-1} (\varepsilon_i - \varepsilon_{i+1}) \kappa_{cell}^c(\eta, r_i) + \kappa_{cell}^c(\eta, r_n) \varepsilon_{r,n} \quad (3.11)$$

$$CPS : \frac{1}{C_{cell}} = L \sum_{i=1}^{n-1} \left( \frac{1}{\varepsilon_i} - \frac{1}{\varepsilon_{i+1}} \right) \frac{1}{\kappa_{cell}^c(\eta, r_i)} + \kappa_{cell}^c(\eta, r_n) \frac{1}{\varepsilon_n} \quad (3.12)$$

avec  $L$  la largeur de l'électrode et  $\varepsilon_i = \varepsilon_0\varepsilon_{r,i}$ . À partir des deux équations, on peut déterminer la permittivité relative comme suit :

$$CPP : \varepsilon_{eq,i} = (\varepsilon_{eq,i-1} + \varepsilon_{i+1}) \frac{\kappa_{cell}^c(\eta, r_i)}{\kappa_{cell}^c(\eta, r_{i+1})} + \varepsilon_{i+1} \quad (3.13)$$

$$CPS : \varepsilon_{eq,i} = \frac{(\varepsilon_{eq,i-1} + \varepsilon_{i+1}) \kappa_{cell}^c(\eta, r_i)}{\kappa_{cell}^c(\eta, r_{i+1}) (\varepsilon_{i+1} - \varepsilon_{eq,i-1}) + \varepsilon_{eq,i-1} \kappa_{cell}^c(\eta, r_i)} \quad (3.14)$$

Pour  $i = 1$ ,  $\varepsilon_{eq,i-1} = \varepsilon_{eq,0} = \varepsilon_1$ , l'équation (3.10) combine deux couches adjacentes (couches  $i$  et  $i + 1$ ) en une avec une permittivité équivalente  $\varepsilon_{eq}$ , et une hauteur  $h_{i+1}$ , comme illustré dans la figure 3.8.

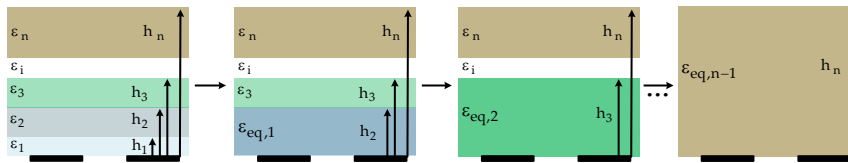


FIGURE 3.8 Schéma illustrant la méthode de la capacité partielle pour n couches de diélectrique

La détermination de la permittivité équivalente est répétée jusqu'à ce que la dernière couche



soit atteinte. La capacité totale de la cellule s'écrit alors comme suivant :

$$C_{cell} = L\varepsilon_{eq,n-1}\kappa_{cell}^c(\eta, \infty) \quad (3.15)$$

La constante de cellule  $\kappa_{cell}^c(\eta, \infty)$  indique que la hauteur de la couche supérieure est infinie. Cela équivaut à la mise en œuvre des équations (3.7) et (3.9). Cette méthode peut être appliquée à des couches avec une permittivité arbitrairement variable ( $\varepsilon_1 > \varepsilon_2$ ,  $\varepsilon_2 < \varepsilon_3$ ). La décision de choisir l'expression CPP ou CPS est faite en comparant les permittivités  $\varepsilon_i$  et  $\varepsilon_{i+1}$ .

### 3.3.5 Calcul de la constante de cellule $\kappa_{cell}^c$

Le tableau 3.1 résume les expressions nécessaires pour calculer le facteur de cellules pour les capacités interne et externe [95, 96, 102, 103]. Les équations seront implémentées sur Matlab, afin de calculer la capacité analytique.

TABLE 3.1 Calcul de la constante de cellule  $\kappa_{cell}^c$

	$C_I$		$C_E$	
	CPS	CPP	CPS	CPP
$h < \infty$	$\kappa_{cell}^c = \frac{K(k_{I,CPS}')}{K(k_{I,CPS})}$ $k_{I,CPS} = t_2$	$\kappa_{cell}^c = \frac{K(k_{I,PPC}')}{K(k_{I,PPC})}$ $k_{I,PPC} = \sqrt{\frac{(t_4^2-1)}{(t_4^2-t_2^2)}}$	$\kappa_{cell}^c = \frac{K(k_{E,CPS})}{K(k_{E,CPS}')}$ $k_{E,CPS} = \sqrt{\frac{(t_4-t_3)}{(t_4-1)}}$	$\kappa_{cell}^c = \frac{K(k_{E,PPS}')}{K(k_{E,PPS})}$ $k_{E,PPC} = \frac{1}{t_3} \sqrt{\frac{(t_4^2-t_3^2)}{(t_4^2-1)}}$
	$t_2 = sn\left(K(k_I)(2\eta-1), k_I^2\right)$ $t_4 = \frac{1}{k_I}$ $k_I = \left(\frac{\vartheta_2(0,q)}{\vartheta_3(0,q)}\right)^2$ $k_I' = \sqrt{1-k_I^2}, q = e^{-2\pi r}$		$t_4 = \cosh\left(\frac{\pi(1+\eta)}{4r}\right)$ $t_3 = \cosh\left(\frac{\pi(1-\eta)}{4r}\right)$	$t_4 = \cosh\left(\frac{\pi(1+\eta)}{8r}\right)$ $t_3 = \cosh\left(\frac{\pi(1-\eta)}{8r}\right)$
$h = \infty$	$\kappa_{cell}^c = \frac{K(k')}{K(k)}$ $k = \sin\left(\frac{\pi}{2}\eta\right)$ $k' = \sqrt{1-k^2}$		$\kappa_{cell}^c = \frac{K(k')}{K(k)}$ $k = \frac{2\sqrt{n}}{1+n}$ $k' = \sqrt{1-k^2}$	$k_{E,CPS/PPC}' = \sqrt{1-k_E^2}$

tel que  $sn$  la fonction sinus de Jacobi,  $\vartheta_i(x, m)$  la fonction Jacobi Theta d'ordre  $i$  et  $K(k)$  la fonction elliptique complète au premier degré.

### 3.3.6 Simulation par éléments finis

#### 3.3.6.1 Introduction aux simulations

La méthode des éléments finis (FEM) permet de résoudre numériquement des équations aux dérivées partielles (Condition de Dirichlet, Neumann ou Robin). Elle permet d'analyser

des systèmes avec des géométries complexes en les décomposant en éléments simples. La décomposition de la géométrie ou la structure à analyser se fait par un maillage. Ce dernier est affiné selon la zone d'intérêt et l'étude choisie (AC/DC, mécanique ... etc.) [104]. Dans notre cas, nous utiliserons le logiciel de modélisation par éléments finis Comsol, qui nous permettra de calculer la capacitance et ainsi le facteur de cellule  $\kappa_{cell}^c$ . Le facteur de cellule  $\kappa_{cell}^c$  est dépendant de la structure d'électrodes interdigitées ( $\eta$  et  $\lambda$  ou  $r$ ) et de l'épaisseur de l'échantillon analysé ( $h$  ou  $r$ ). Dans cette partie nous étudierons cas par cas ces paramètres en validant les équations du tableau 3.1. Afin de vérifier le calcul analytique nous procéderons comme suit :

- Couche à épaisseur finie,
- Deux couches diélectriques (la première couche a une épaisseur finie et la deuxième semi-finie),
- Modèle de circuit équivalent.

### 3.3.6.2 Une couche à épaisseur finie

Afin de vérifier les équations du tableau 3.1 et l'équation (3.6), nous avons lancé une simulation FEM sur Comsol avec les paramètres suivant :  $h = 10 \mu\text{m}$ , la permittivité relative qui varie de 1 à 100, deux géométries avec  $N = (10 \text{ et } 20)$  tout en gardant le rapport de métallisation à 0.5. La figure 3.9 permet de valider le calcul analytique qui est valable dans le cas d'une solution à épaisseur finie. Le pourcentage d'erreur entre le calcul analytique et le modèle FEM est de 4.24 %.

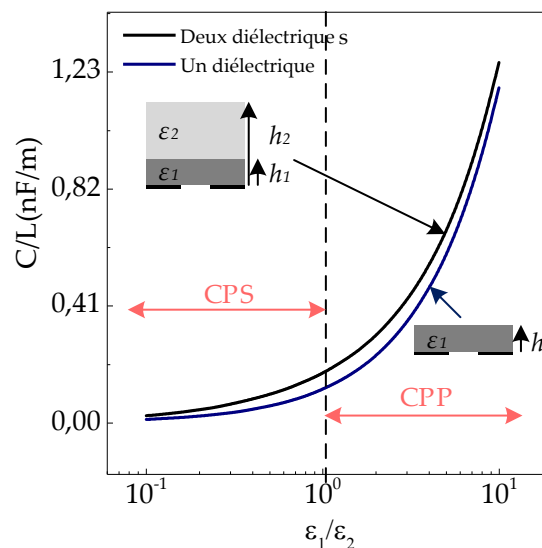


FIGURE 3.9 Capacité par longueur d'électrode ( $C/L$ ) en fonction de la permittivité relative pour un diélectrique

Les équations peuvent être simplifiées si on considère que la solution a une épaisseur semi-infinie ( $h = \infty$ ). La figure 3.10 permet de déterminer la limite où on considère l'épaisseur de l'échantillon comme finie. À partir de  $h = 40 \mu\text{m}$ , l'épaisseur de l'échantillon sera considérée comme semi-infinie. Cette limite est valable uniquement pour un  $\eta = 0.5$  et  $w = 10 \mu\text{m}$ .

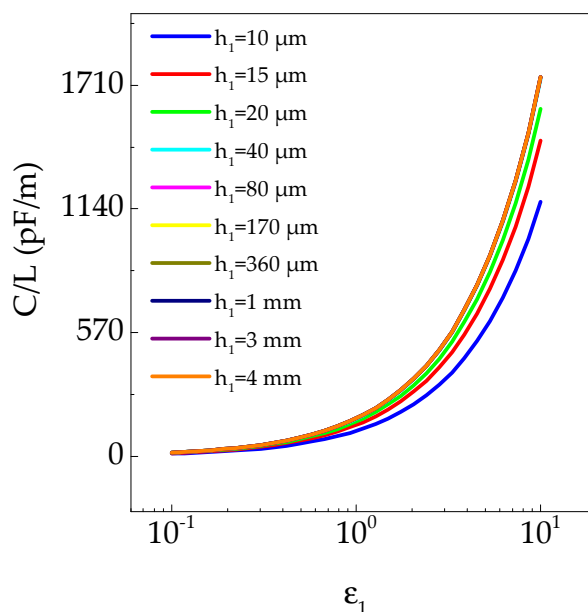


FIGURE 3.10  $C/L$  en fonction de la permittivité relative pour  $h$  allant de  $10 \mu\text{m}$  jusqu'à  $4 \text{ mm}$  (semi-infini)

Un autre paramètre important pour la détermination du facteur géométrique est la longueur d'onde spatiale des électrodes ( $\lambda$ ). Plus  $\lambda$  est petit, plus notre seuil de détection sera réduit. Ce qui nous permet de conclure que la profondeur de pénétration du champ électrique au-dessus des électrodes interdigitées est proportionnelle à l'espacement entre les deux électrodes (figure 3.11).

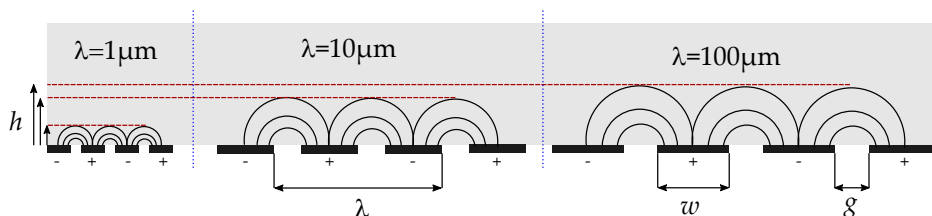
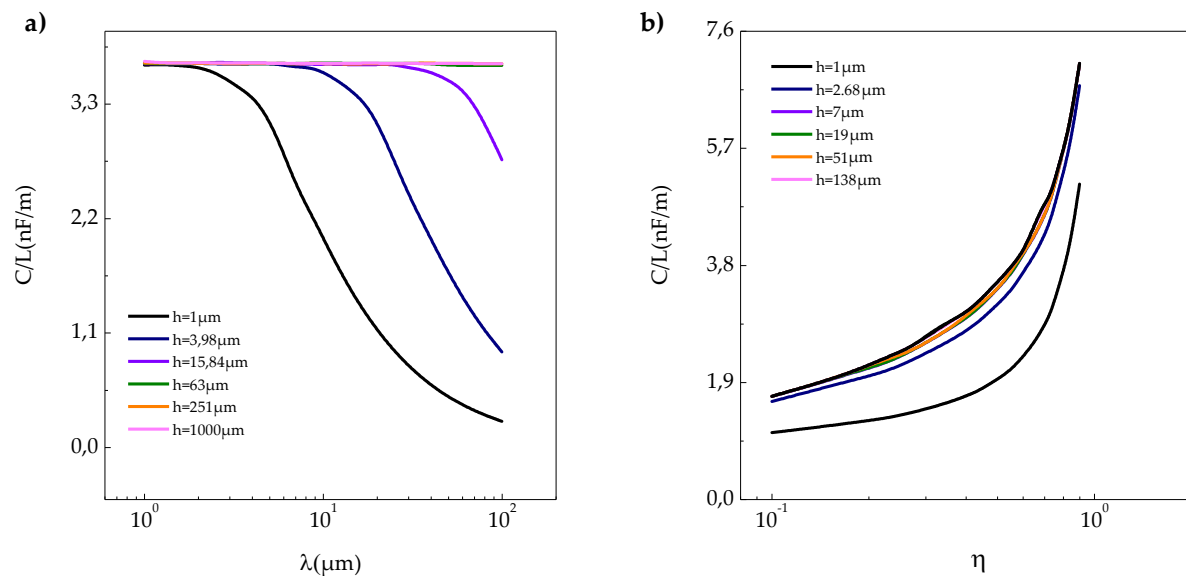


FIGURE 3.11 La profondeur de pénétration des lignes de champ électrique en fonction de  $\lambda$

Pour  $h \gg 20\lambda$ , le rapport  $C/L$  ne varie pas (pour  $\eta = 0.5$  et  $N = 10$ ) (figure 3.12.a).

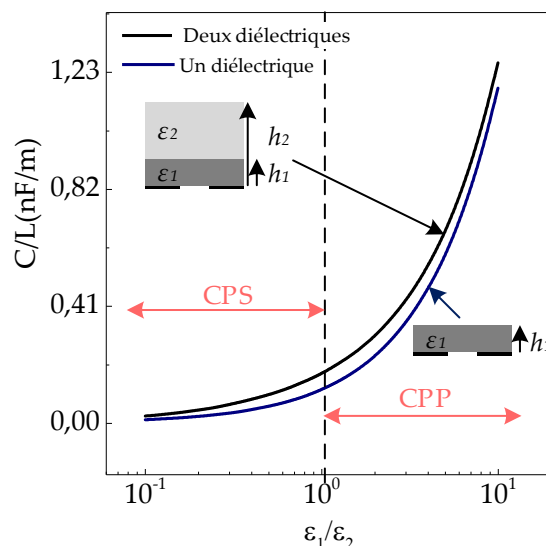


**FIGURE 3.12**  $C/L$  en fonction des paramètres géométriques d'une structure à électrode interdigitée et de l'épaisseur de solution. a)  $C/L$  en fonction de  $\lambda$  avec  $\eta = 0.5$ , b)  $C/L$  en fonction de  $\eta$  avec  $\lambda = 10 \mu\text{m}$

Le rapport de métallisation est un autre paramètre qui détermine le facteur de cellule d'une géométrie. Il est primordiale car il représente la surface active ( $\eta = 0.5 \Rightarrow 50\%$  de métallisation = 50% de sensibilité [105]). Pour le reste des simulations nous utiliserons un ratio de 0.5.

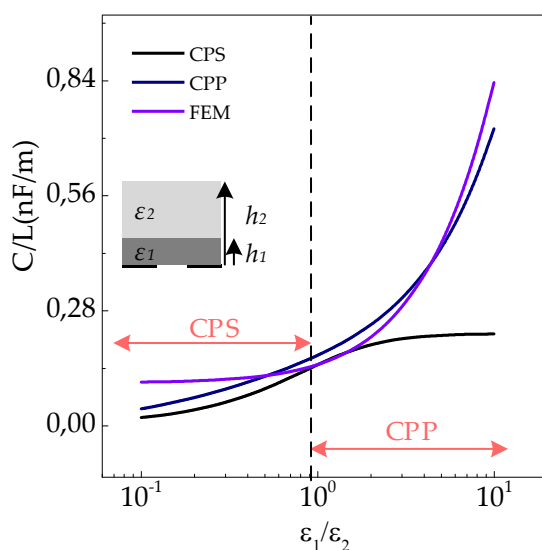
### Vérification du calcul de la capacitance par la méthode partielle

Dans cette section, nous présentons les résultats obtenus avec les méthodes CPS et CPP (3.3.3) et les méthodes d'éléments finis (FEM) obtenues avec le logiciel Comsol. La géométrie utilisée pour les calculs FEM est identique à celle du plan physique (figure 3.6). La figure 3.11 montre les valeurs de  $C/L$  en fonction du rapport de permittivité relative des deux couches pour deux configurations : la première comprend uniquement une seule couche de diélectrique à épaisseur finie (c.-à-d.  $\epsilon_1/\epsilon_2 = \epsilon_1$ ), tandis que la deuxième configuration a deux couches de diélectriques (avec  $\epsilon_2 = 1$  et l'épaisseur de la couche  $h_2$  est considérée comme semi-infinie). La différence entre les deux modèles est due à la mise en parallèle/en série de la  $C/L$  de la première couche et de la deuxième couche comme le stipule l'équation (3.11) et (3.12). Il faut noter que  $C/L$  ne dépend pas directement de  $\lambda$  plutôt du rapport de métallisation et du rapport  $\lambda/h$  (équation (3.4) et (3.5)).



**FIGURE 3.13** Capacité par unité de longueur ( $C/L$ ) en fonction de  $\varepsilon_1/\varepsilon_2$  pour deux configurations (une et deux couches diélectriques), avec les paramètres suivant :  $N = 40$ ,  $\eta = 0.5$ ,  $\varepsilon_2=1$

Les résultats de la figure 3.14, nous permettent de visualiser les conditions d'utilisation des deux méthodes (CPP et CPS). On peut conclure que la CPS reste une très bonne approximation quand  $\varepsilon_1/\varepsilon_2 < 1$ , alors que dans le cas où  $\varepsilon_1/\varepsilon_2 > 1$ , la CPP est la plus proche des résultats de simulations.

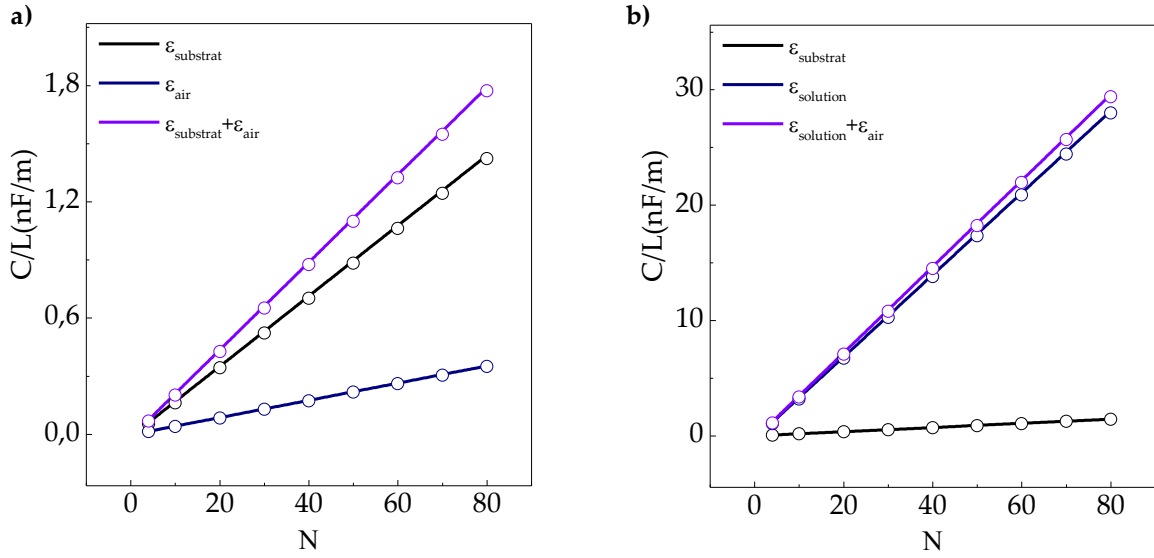


**FIGURE 3.14** Comparaison entre modèle analytique et simulation pour le calcul de la capacitance partielle ( $N = 20$ ,  $\eta = 0.5$ ,  $r = 0.5$ ,  $h_1 = 10 \mu\text{m}$   $h_2 = 4 \text{mm}$ )

### 3.3.6.3 Prise en considération du substrat

Lors de la fabrication des biocapteurs, les électrodes sont disposées sur un substrat (de préférence un diélectrique) qui a une permittivité très faible et une conductivité électrique presque nulle. La plupart des biocapteurs utilise le verre comme substrat, pour son adhésion avec le dé-

pôt de métal (par exemple Cr/Au ou Ti/Au) et sa transparence pour mieux visualiser l'état des électrodes après les mesures. Si le rapport de permittivité relative entre le substrat et la solution est important, la contribution du substrat est faible, ce qui rend le rapport  $C/L$  (figure 3.15.b) du substrat négligeable devant celui de la solution. De ce fait lors des mesures expérimentales nous effectuerons des mesures en système ouvert. La figure 3.15.b montre les résultats de simulation pour les deux cas qui sont présentés avec les paramètres suivants :  $\epsilon_{substrat} = 4.09$  (permittivité relative du verre),  $\epsilon_{air} = 1$ ,  $\epsilon_{solution} = 80$ ,  $\eta = 0.5$ ,  $w = 3 \mu\text{m}$ ,  $h_{substrat} = 1 \text{ mm}$ ,  $h_{air} = 1 \text{ mm}$  et  $h_{solution} = 1 \text{ mm}$ .



**FIGURE 3.15**  $C/L$  en fonction du nombre d'électrodes. a) mesures en système ouvert ( $C/L$  en fonction de la permittivité relative de l'air et du substrat), b)  $C/L$  contribution du substrat avec la présence d'une solution à permittivité très élevée par rapport au substrat

Les points sur la figure ci-dessus représentent les résultats analytiques en utilisant les équations du tableau 3.1 et les équations suivantes :

$$C_{Substrat} = (\epsilon_0 \epsilon_{sub}) \times \left[ \left( (N-3) \frac{C_I}{2} \right) \times \left( \frac{2C_I C_E}{C_I + C_E} \right) \right] \quad (3.16)$$

$$C_{solution} = (\epsilon_0 \epsilon_{sol}) \times \left[ \left( (N-3) \frac{C_I}{2} \right) \times \left( \frac{2C_I C_E}{C_I + C_E} \right) \right] \quad (3.17)$$

$$C_{Substrat+sol} = (\epsilon_0 (\epsilon_{air} + \epsilon_{sol})) \times \left[ \left( (N-3) \frac{C_I}{2} \right) \times \left( \frac{2C_I C_E}{C_I + C_E} \right) \right] \quad (3.18)$$

### 3.3.6.4 Modélisation tridimensionnelle complète d'un biocapteur à électrodes interdigitées

L'étude analytique (en 2-D) ne prend pas en considération les effets de bords et n'inclut pas les contacts qui permettent de relier les bornes positives et négatives. La figure 3.16.a donne la  $C/L$  dans le cas d'une modélisation 2-D, 3-D et 3-D avec contacts (figure 3.16.b) avec les para-

mètres suivants  $\varepsilon_{air} = 1$ ,  $\varepsilon_{solution} = 80$ ,  $\eta = 0.5$ ,  $w = 3 \mu\text{m}$ ,  $h_{substrat} = 1 \text{ mm}$ , et  $h_{solution} = 1 \text{ mm}$ . Dans la configuration 3-D, les résultats de simulations permettent de visualiser les effets de frange qui augmentent proportionnellement en fonction de  $N$  (elles peuvent être supprimé en augmentant le  $L$ ). Tandis que la configuration 3-D<sub>pads</sub> inclut l'effet capacitif entre les rectangles disposés pour effectuer le contact et les électrodes de longueur  $L$ . Ceci peut être pris en considération dans le modèle de circuit équivalent en rajoutant une capacité par unité de longueur et par électrode qui sera en série avec  $C_I$ .

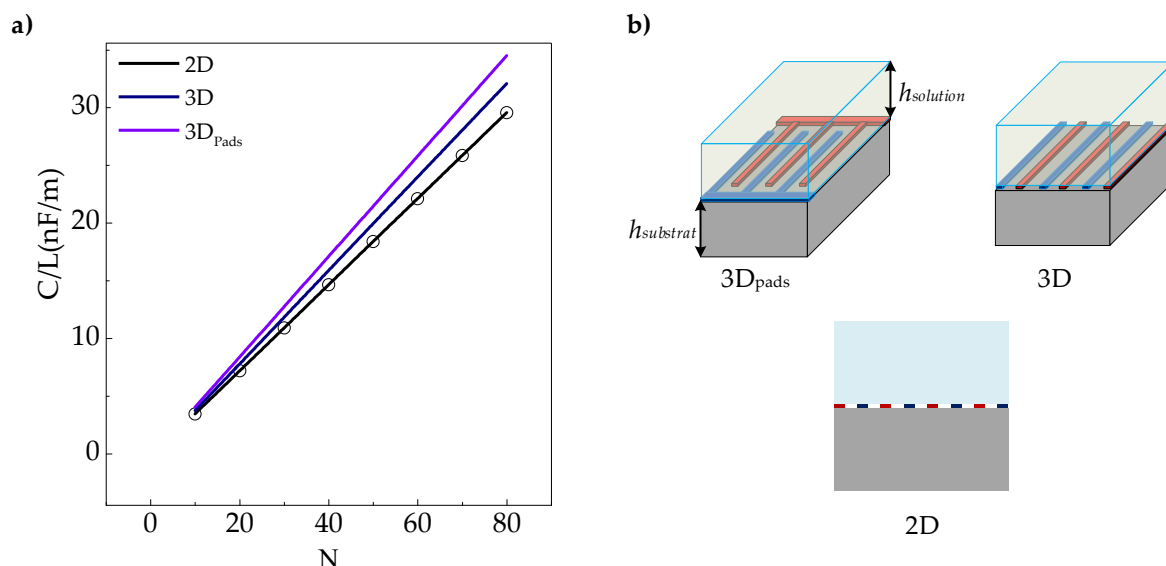


FIGURE 3.16 Comparaison entre résultats de simulations pour différentes configurations. a)  $C/L$  en fonction de  $N$  pour les trois configurations, b) type de configuration en fonction de la dimension (2-D, 3-D et 3-D<sub>pads</sub>)

### 3.3.7 Modèle de circuit équivalent

Les données d'impédance sont couramment analysées par ajustement à un modèle équivalent de circuit électrique. Dans le premier chapitre, nous avons présenté différents types de modèle de circuit simple contenant des combinaisons de résistances et de condensateurs idéaux. Le logiciel de modélisation par éléments finis nous permet d'analyser selon la géométrie, le comportement fréquentiel de l'impédance. Ceci nous permet de mettre en œuvre un modèle de circuit théorique plus adapté et plus proche des mesures expérimentales. Les simulations effectuées dans cette section vont nous permettre de choisir un capteur optimisé pour les mesures de séquence d'ADN ce qui permettra de retourner aux paramètres diélectriques.

#### 3.3.7.1 Modèle de circuit $R//C$

Lors d'une étude en courant électrique dans le domaine fréquentiel, le logiciel de modélisation Comsol calcule l'admittance complexe du système. En utilisant l'équation (3.19), on peut comparer les résultats théoriques avec les résultats de simulation par les équations du tableau

3.1 pour le calcul du facteur de cellule tel que :

$$Y = G + jB = \frac{1}{R} + j\omega C \quad (3.19)$$

avec :

$$C/L = \varepsilon_0 \varepsilon_{sol} \kappa_{cell} \quad (3.20)$$

$$R \times L = \frac{1}{\sigma \kappa_{cell}} \quad (3.21)$$

La fréquence de coupure d'un circuit  $R/C$  ne dépend pas de la géométrie d'électrode utilisée (uniquement dans le cas d'un  $R/C$ ), mais des paramètres diélectriques et peut être définie comme suit :

$$f_c = \frac{1}{2\pi RC} = \frac{\sigma_{sol}}{2\pi \varepsilon_0 \varepsilon_{sol}} \quad (3.22)$$

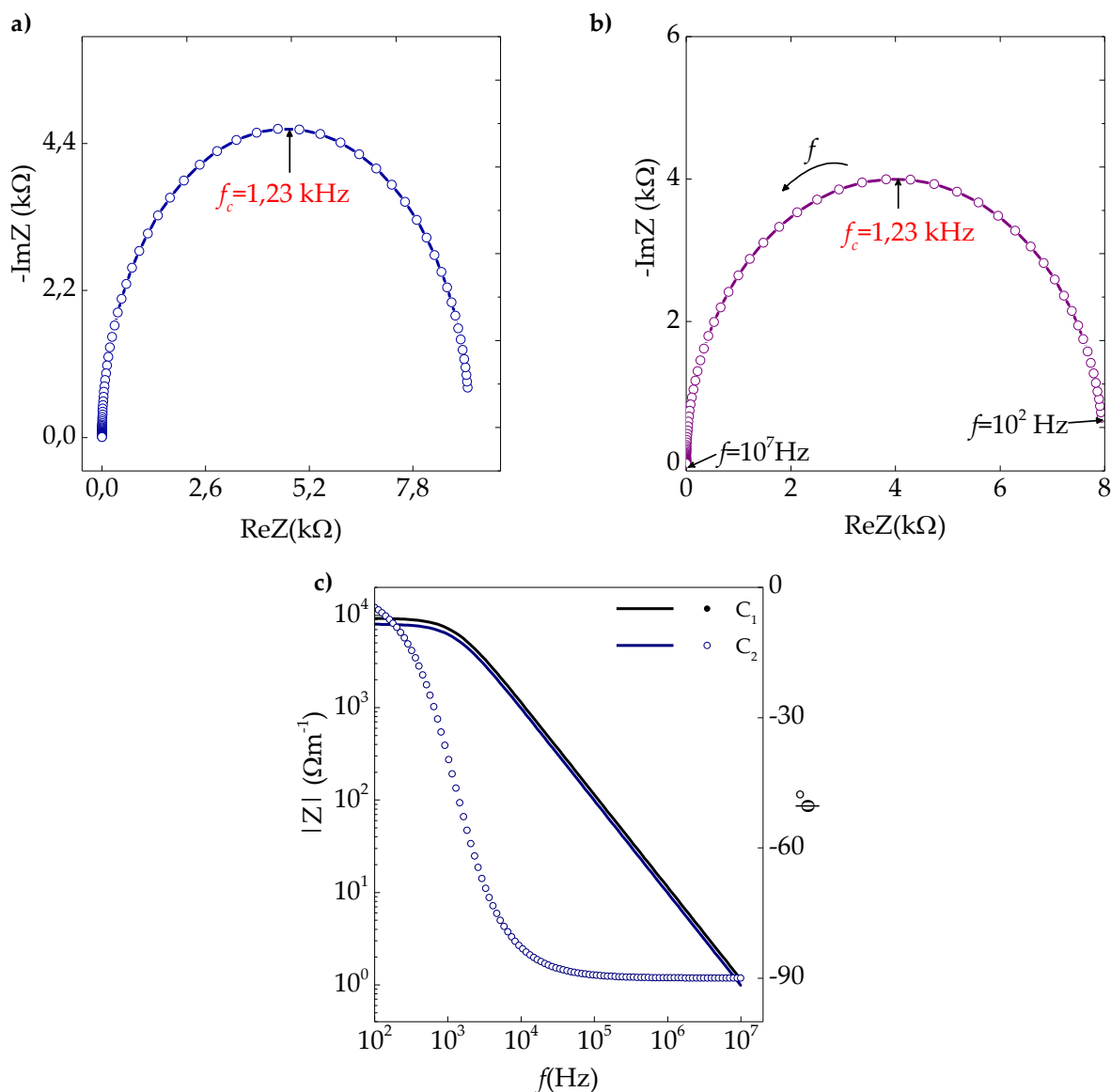
On prend l'exemple de deux capteurs à électrodes interdigitées ( $C_1$  et  $C_2$ ) qui ont les paramètres géométriques suivants :

**TABLE 3.2** Paramètres géométriques des deux capteurs  $C_1$  et  $C_2$  étudiés pour un circuit  $R/C$ .

	N	$\eta$	$w$ ( $\mu\text{m}$ )	$g$ ( $\mu\text{m}$ )	$\kappa_{cell}^c$
$C_1$	40	0.5	3	3	0.97
$C_2$	40	0.6	30	20	1.1561

Ces deux capteurs sont évalués en présence d'une solution (modélisée par un rectangle) à épaisseur semi-infinie, avec une conductivité électrique de  $1 \mu\text{S}/\text{cm}$  et une permittivité relative de 80. La figure 3.17.a-b, représentent le diagramme de Nyquist des deux capteurs. On peut remarquer que la fréquence de coupure ne varie pas pour les deux géométries  $f_c = 1.23 \text{ kHz}$ . On peut visualiser à partir du diagramme de Bode (figure 3.17.c) que le modèle de circuit équivalent théorique (3.1) est en parfaite cohésion avec les résultats de simulation (les cercles représentent les résultats théoriques). Les résultats théoriques ont été obtenus avec les équations (3.6) et (??).





**FIGURE 3.17** Modèle de circuit  $R//C$  pour un biocapteur à électrodes interdigitées. a) Diagramme de Nyquist du capteur  $C_1$ , b) diagramme de Nyquist du capteur  $C_2$  et c) valeur absolue d'impédance et de phase (diagramme de bode) en fonction de la fréquence

### 3.3.7.2 Prise en considération de la double couche électrique (DL)

Quand une électrode en métal est immergée dans un électrolyte, une double couche (DL) est formée à l'interface de contact entre l'électrode et l'électrolyte (1.4.1.3). La détermination de l'épaisseur de la double couche est un paramètre primordial dans les mesures en basses fréquences ( $<1$  MHz), car elle nous permet de déterminer la bande de mesure, d'optimiser les paramètres géométriques et de correctement déterminer le modèle de circuit équivalent. La capacité de double couche est composée de plusieurs contributions. Dans un sens géométrique, la double couche est représentée par la couche compacte de « Helmholtz » ou « Stern » [106,107]. La structure à double couche est complétée par une couche « diffusion », composée d'éléments électrostatiquement attirés à une distance de la surface de l'électrode. L'épaisseur totale de la

double couche peut être définie comme la limite externe de la couche «diffusion» qui la sépare de la solution [19, 108] (figure 3.18).

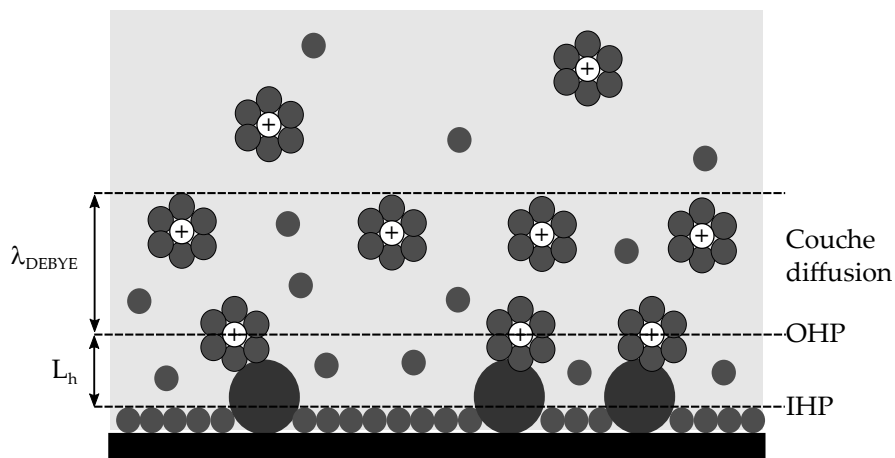


FIGURE 3.18 Interface électrode-électrolyte

L'épaisseur de la double couche résulte d'une différence de potentiel électrochimique entre la solution et l'électrode. La capacité totale de la double couche est composée d'une combinaison en série de la capacité de la couche compacte de Helmholtz ( $C_H$ ) et la capacité de la couche de diffusion ( $C_D$ ) :

$$\frac{1}{C_{DL}} = \frac{1}{C_H} + \frac{1}{C_D} \quad (3.23)$$

tel que :

$$C_H = \frac{\epsilon_0 \epsilon_r}{L_H} \quad (3.24)$$

$$C_D = \frac{\epsilon_0 \epsilon_r}{\lambda_{DEBYE}} \cosh\left(\frac{zeV}{4K_B T}\right) \quad (3.25)$$

$$C_D \approx \frac{\epsilon_0 \epsilon_r}{1.5\kappa^{-1}} \quad (3.26)$$

$$\kappa^{-1} = \sqrt{\frac{\epsilon_0 \epsilon_r K_B T}{2 \times 10^3 n_j z_j^2 e^2}} \quad (3.27)$$

avec,  $k_B$  est la constante de Boltzman,  $T$  la température absolue,  $z_j$  l'amplitude de charge des ions,  $e$  la charge élémentaire et  $n_j$  la concentration molaire. La figure 3.18 représente uniquement l'interface d'une seule électrode, dans le cas des électrodes interdigitées. Ce phénomène (formation de double couche électrique) se produit sur toutes les électrodes. On peut alors le modéliser comme le montre la figure 3.19.

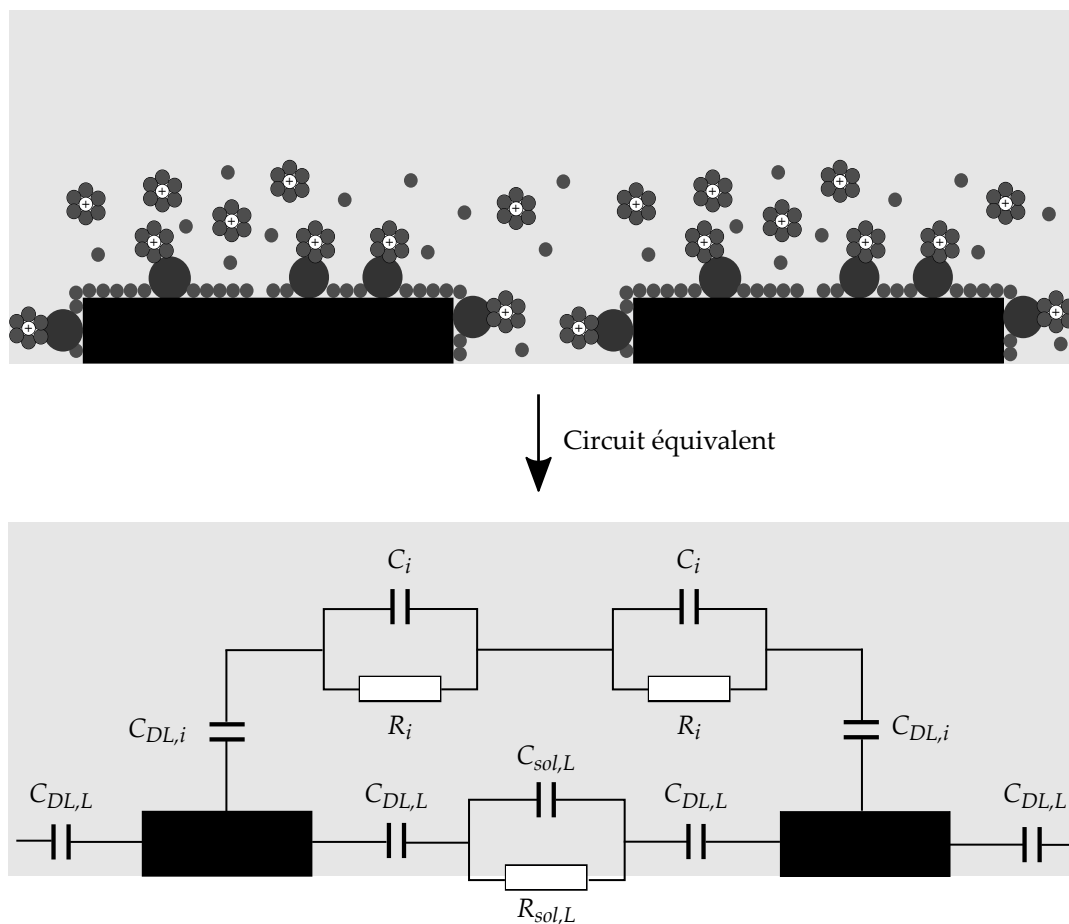


FIGURE 3.19 Modèle de circuit équivalent électrolyte et interface électrolyte/électrode

L'impédance totale du circuit équivalent illustrée dans la figure 3.19 peut être calculée comme suit :

$$Y_T = \frac{1}{Z_{i1}} + \frac{(N/2) - 1}{Z_{i,\text{sup}}} + \frac{N - 1}{Z_L} \quad (3.28)$$

avec

$$Z_{i,\text{sup}} = \frac{Z_i}{2} + 2Z_{DL,i}$$

$$Z_{i1} = Z_i + 2Z_{DL,i}$$

$$Z_{DL,i} = \frac{1}{j\omega C_{DL,i}}$$

$$Z_i = \frac{2R_i}{1 + j\omega R_i C_i}$$

$$Z_L = Z_{sol,L} + 2Z_{DL,L}$$

$$Z_{DL,L} = \frac{1}{j\omega C_{DL,L}}$$

$$Z_{sol,L} = \frac{R_{sol,L}}{1 + j\omega R_{sol,L} C_{sol,L}}$$

Lorsque  $\omega \rightarrow 0$  (en très basse fréquence) :

$$\lim_{\omega \rightarrow 0} \text{Im}(Y_T)/\omega = \lim_{\omega \rightarrow 0} C_T = \frac{1}{4}(2C_{DL,L}(N-1) + C_{DL,i}) \quad (3.29)$$

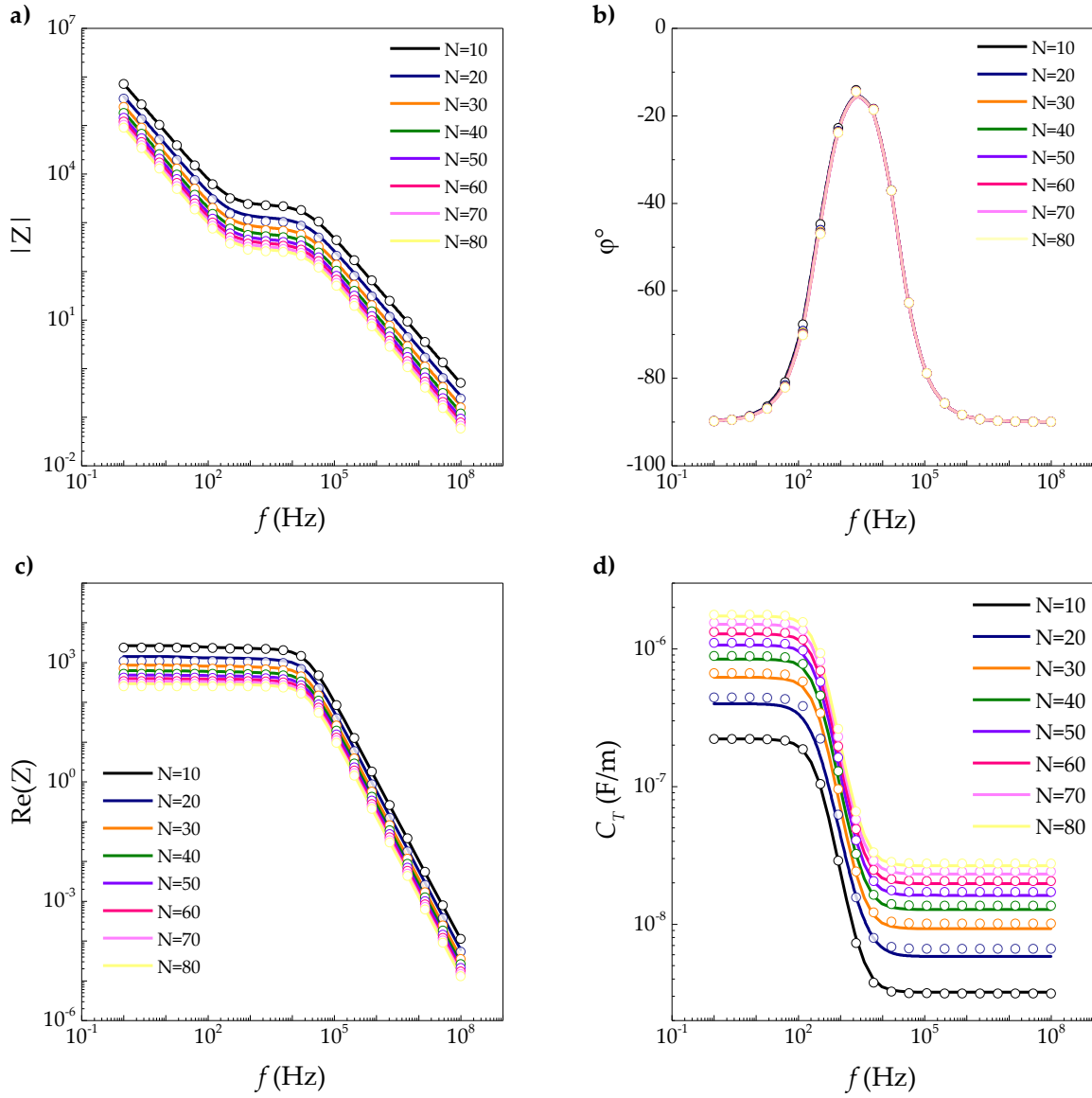
$$\lim_{\omega \rightarrow 0} \text{Re}(Z_T) = \frac{2C_{DL,i}^2 R_i(2+N) + 4C_{DL,L}^2 R_{sol}(N-1)}{(2C_{DL,L}(N-1) + NC_{DL,i})^2} \quad (3.30)$$

Quand  $\omega \rightarrow \infty$  :

$$\lim_{\omega \rightarrow \infty} C_T = \frac{1}{2} \left( \frac{2C_{DL,L}C_{sol}(N-1)}{C_{DL,L} + 2C_{sol}} + \frac{2C_{DL,i}C_i(C_{DL,i}(N-1) + C_iN)}{(C_{DL,i} + C_i)(C_{DL,i} + 2C_i)} \right) \quad (3.31)$$

$$\lim_{\omega \rightarrow \infty} \text{Re}(Z_T) = 0 \quad (3.32)$$

Plusieurs simulations ont été effectuées afin d'étudier l'impact du nombre d'électrodes sur l'impédance et la phase. Le nombre d'électrodes varie de 10 à 80 avec un pas de 10, le rapport de métallisation est de  $\eta = 0.5$ ,  $w = g = 10 \mu\text{m}$ . L'épaisseur de la double couche est calculée en utilisant l'équation (3.28)  $d_{DL} = 80 \text{ nm}$ . La solution a une épaisseur infinie avec  $\epsilon_{sol} = 80$  et  $\sigma = 1 \mu\text{S/cm}$ . À partir de la figure 3.20, on peut vérifier que le modèle présenté dans la figure 3.19 (représenté par des cercles) et les équations (3.29), (3.30) et (3.32) sont cohérents. On peut aussi conclure que le nombre d'électrodes ( $N > 10$ ) n'a pas un impact important sur la phase, le nombre d'électrodes permet uniquement de diminuer la valeur de l'impédance. La figure 3.20.b montre que l'augmentation du nombre d'électrodes est proportionnelle à l'augmentation de la capacitance en basse fréquence ce qui est vérifié par l'équation (3.29). On peut également le déduire de l'équation (3.31).



**FIGURE 3.20** Résultats théoriques et de simulation FEM pour un nombre d'électrodes allant de 10 jusqu'à 80 a) la valeur absolue de l'impédance, b) la phase, c) la partie réelle de l'impédance, c) la capacité totale par unité de longueur

Les fréquences de coupure du modèle de circuit équivalent sont calculées comme suit :

$$f_{c,BF} = \frac{1}{2\pi \lim_{\omega \rightarrow 0} Z_T \lim_{\omega \rightarrow 0} C_T} = \frac{2C_{DL,L}(N-1) + NC_{DL,F}}{\pi R_i C_{DL,F}^2 (N+2) + 2\pi R_{S,L} C_{DL,L}^2 (N-1)} \quad (3.33)$$

Tandis que la fréquence de coupure en HF

$$f_{c,HF} = \frac{1}{2\pi R_T \lim_{\omega \rightarrow \infty} C_T} = \frac{(2C_{DL,L}(N-1) + NC_{DL,F})^2}{\pi X (2C_i^2 R_i (N+2) + 4C_{DL,L}^2 R_{S,L} (N-1))} \quad (3.34)$$

avec

$$X = \left( \frac{2C_{DL,L}C_{S,L}(N-1)}{C_{DL,L} + 2C_{S,L}} + \frac{C_{DL,F}C_i(C_{DL,F}(N-1) + NC_i)}{(C_{DL,F} + C_i)(C_{DL,F} + 2C_i)} \right)$$

Lorsque le nombre d'électrodes augmente, la partie résistive du circuit équivalent, augmente ( $\omega \rightarrow 0$ ) et le palier plat qui représente la partie résistive se décale légèrement vers les hautes fréquences ce qui peut être vérifié en traçant les équations (3.33) et (3.34) en fonction du nombre d'électrodes (figure 3.21).

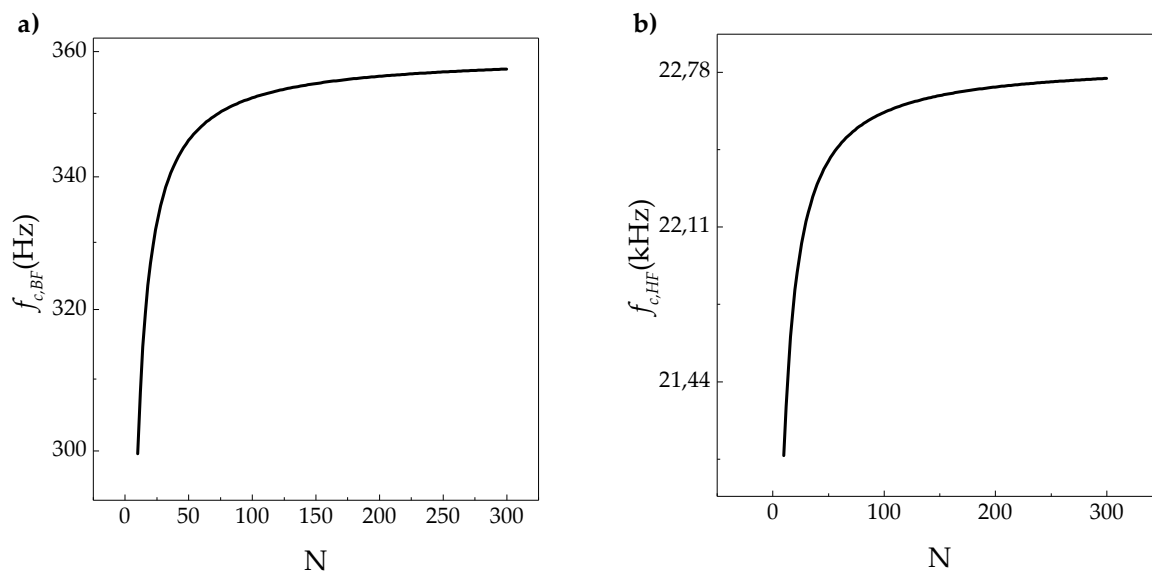


FIGURE 3.21 Fréquence de coupure en fonction du nombre d'électrodes. a)  $f_{c,BF}$ , b)  $f_{c,HF}$

Le rapport de métallisation ( $\eta$ ) est un paramètre important qui contribue à la variation du facteur de forme  $\kappa_{cell}^c$ . Il peut aussi intervenir dans la réduction des effets de double couche.  $\eta$  est en fonction de deux paramètres : la largeur de l'électrode  $w$  et l'espace entre électrode. Dans la figure 3.22, nous avons fixé  $w$  à 10  $\mu\text{m}$  et varier  $\eta$  de 0.1 à 0.9 (avec  $N = 20$  et  $h = 4$  mm) tandis que  $g$  est déterminé en fonction des deux :

$$g = \frac{w(1 - \eta)}{\eta} \quad (3.35)$$

On peut visualiser à partir de 3.22.a que plus le rapport  $\eta$  augmente, plus  $f_{c,BF}$  se décale vers les haute fréquence. On peut aussi remarquer que la bande passante (zone du palier plat) diminue lorsque  $\eta$  augmente, ce qui se traduit par une diminution de la phase qui est due à l'effet capacitif de la double couche (3.22.a). Lorsque  $\eta > 0.7$ , les électrodes sont très proches les unes des autres, et le modèle de circuit élaboré précédemment n'est plus valable, car la distance entre les deux électrodes est très faible, ce qui supprime l'impédance de solution ( $Z_{Sol,L}$ ).

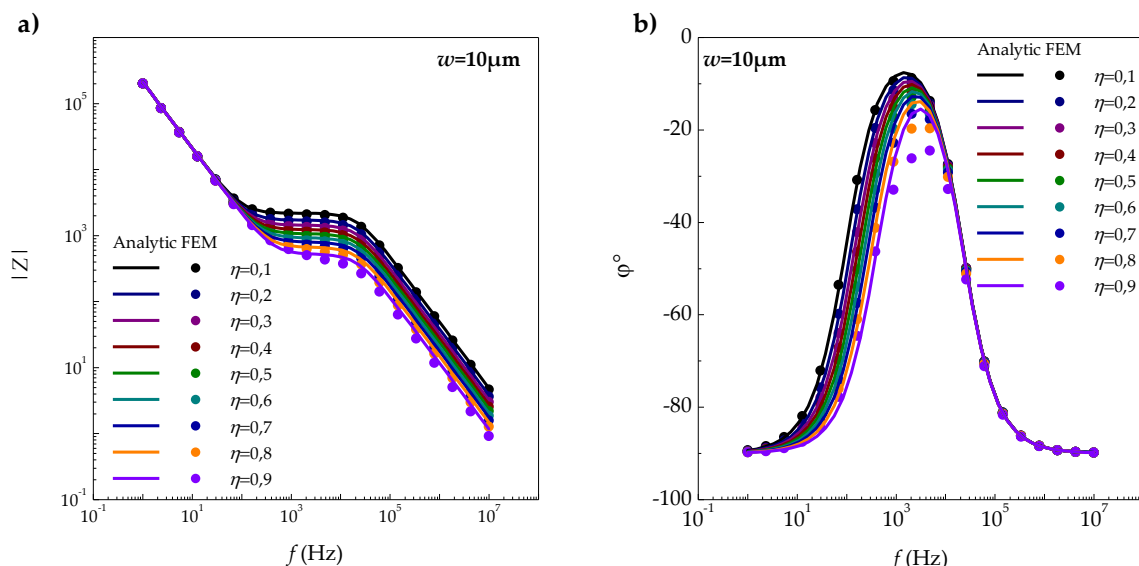


FIGURE 3.22 Résultats analytique FEM pour un  $\eta$  de 0.1 à 0.9. a) la valeur absolue de l'impédance, b) la phase

Dans la figure 3.23, nous avons fait varier le rapport de métallisation en fonction de  $w$  contrairement à la figure 3.22. Ceci est fait en fixant  $g$  à  $10 \mu\text{m}$  et en variant  $\eta$ . La valeur de  $w$  est déterminée implicitement :

$$w = \frac{\eta g}{(1 - \eta)} \quad (3.36)$$

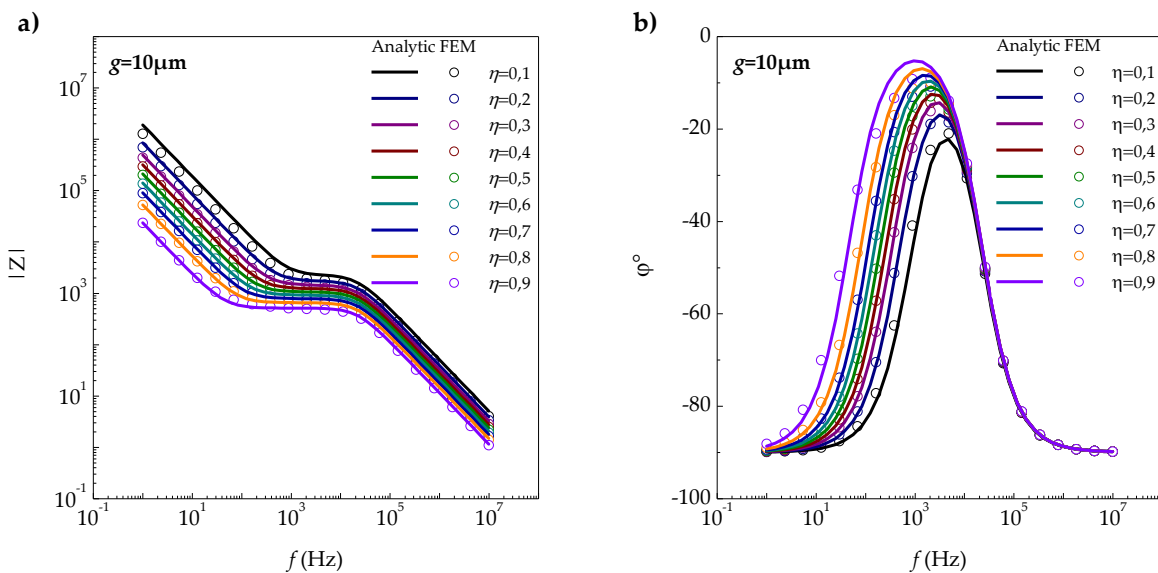


FIGURE 3.23 Variation du rapport de métallisation en fonction de  $g$  avec  $w = 10 \mu\text{m}$ . a) impédance, b) phase.

Les résultats de la figure 3.23 et 3.22 montre une contradiction car dans la figure 3.22 l'augmentation de  $\eta$  cause une diminution de la  $f_{c,BF}$  alors que dans la figure 3.24 l'augmentation de  $\eta$  permet de décaler la  $f_{c,BF}$  vers les hautes fréquences. Cependant, les résultats des deux figures nous permettent de visualiser qu'une augmentation de  $w$  (augmentation du rapport de

métallisation en gardant la valeur de  $g$  fixe) implique une réduction de la  $f_{c,BF}$ , tandis qu'une augmentation de  $g$  (augmentation de  $\eta$  en gardant  $w$  fixe) se traduit par un décalage de  $f_{c,BF}$  vers les hautes fréquences. Afin de clarifier cette confusion, nous avons effectués des simulations (analytiques et numériques) sur la variation de  $g$  et  $w$  en gardant le rapport de métallisation fixe. Dans la figure 3.24, nous avons utilisé l'équation (3.36) afin de déterminer  $w$ . On peut remarquer que quel que soit la valeur de  $\eta$  une augmentation de  $g$  et de  $w$  implique un décalage de  $f_{c,BF}$  vers les basses fréquences. Ce qui est également validé dans la figure 3.25 par la variation de  $w$  en fonction de  $\eta$  et de  $g$  qui est déterminé par l'équation (3.35).

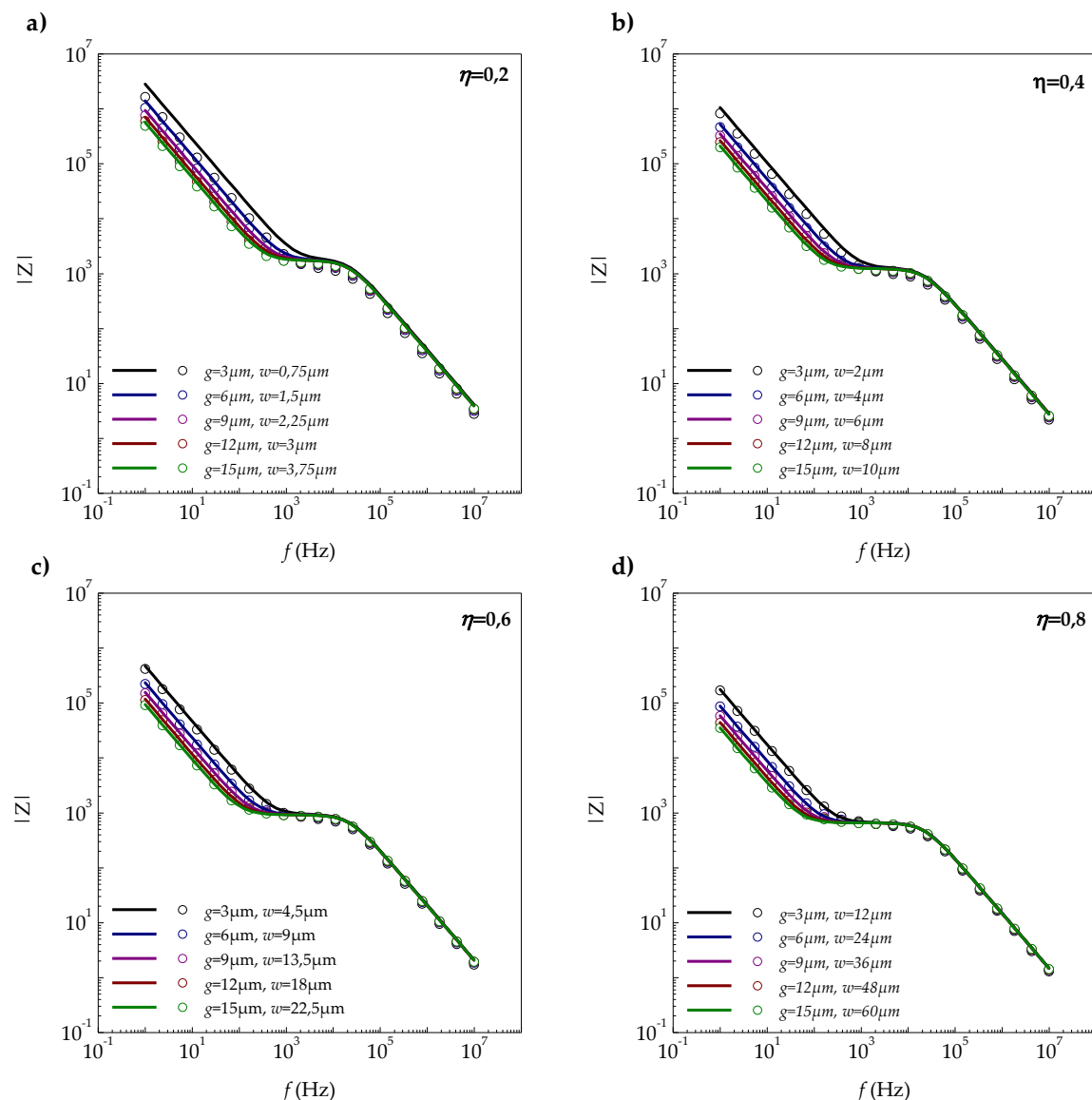
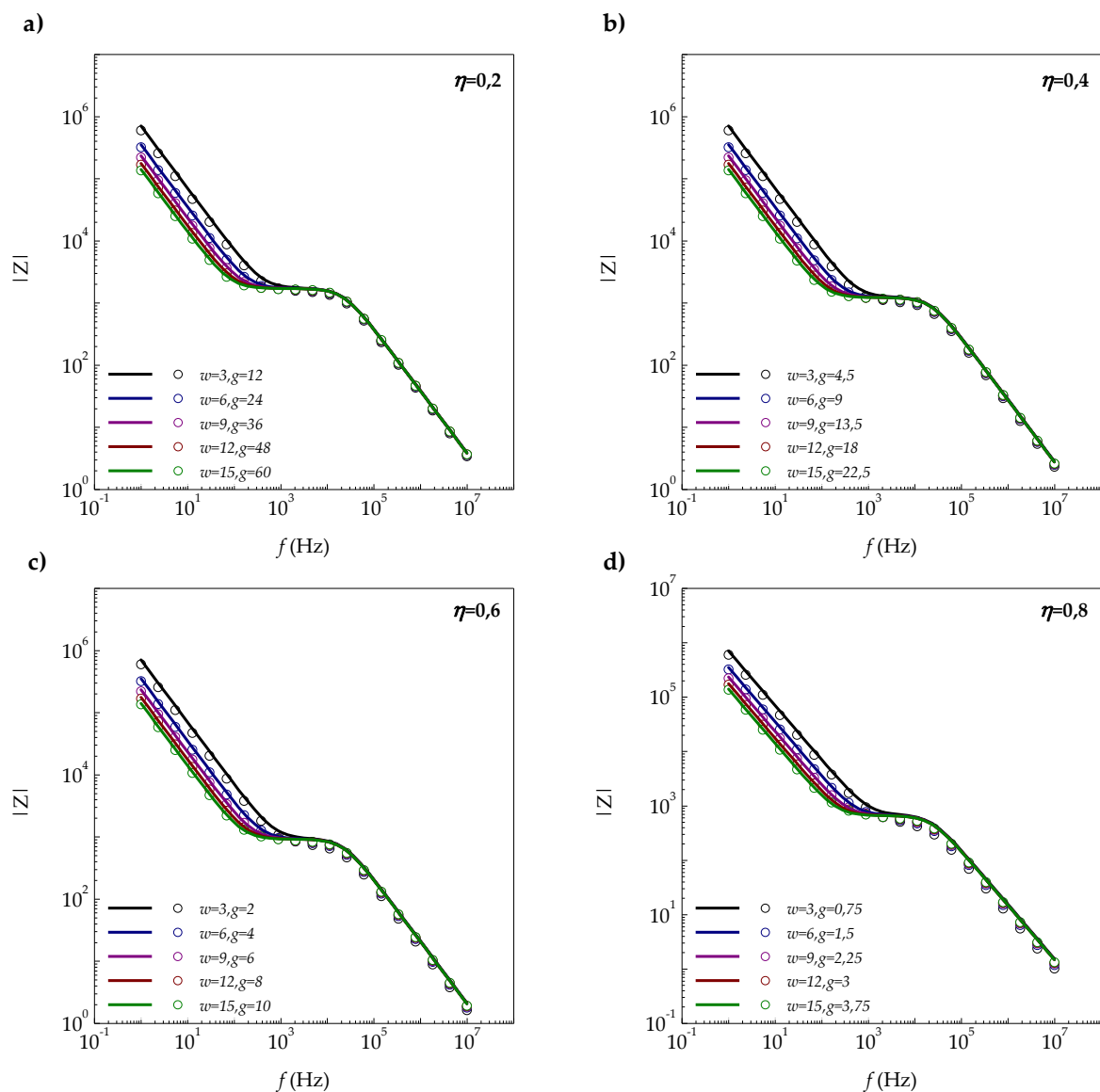


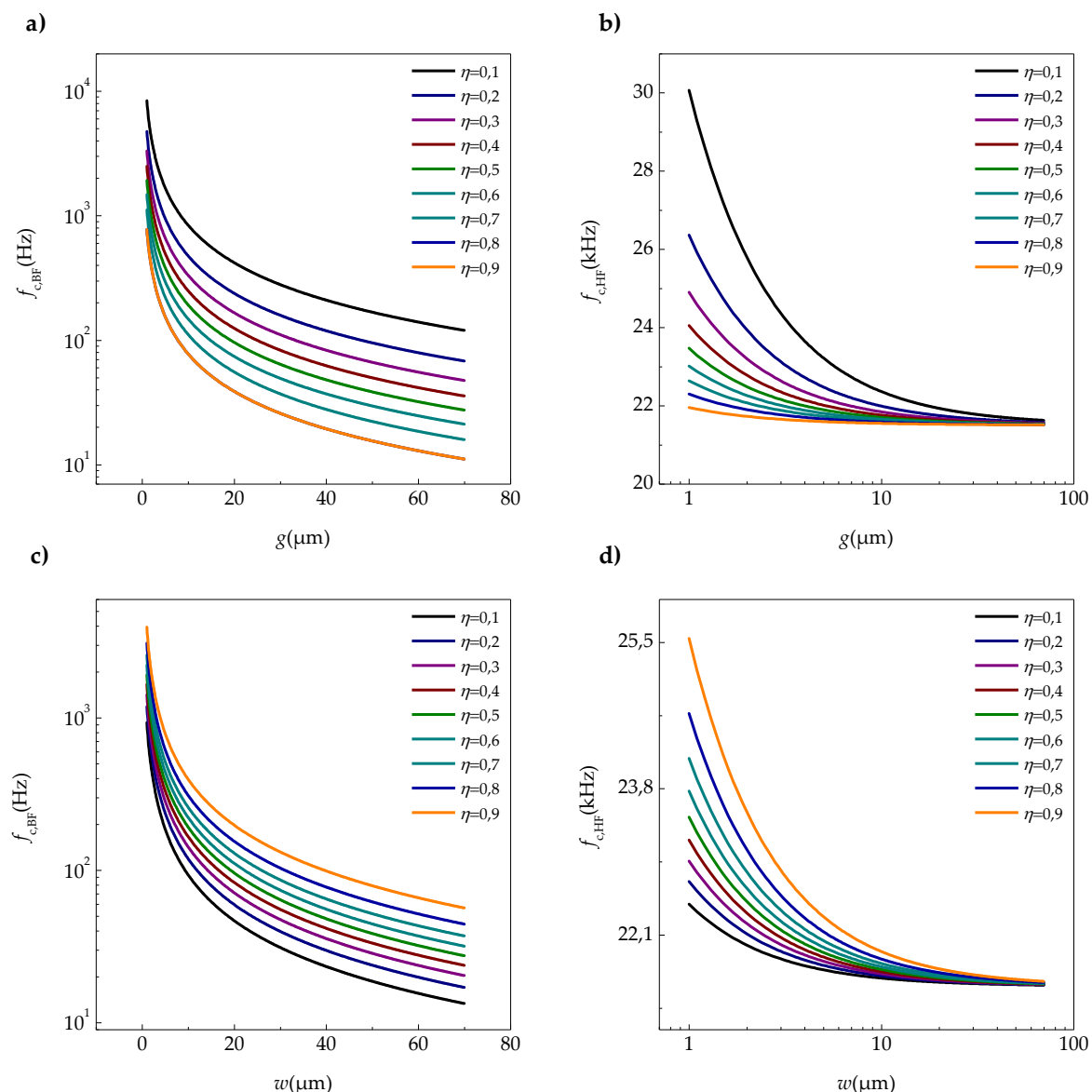
FIGURE 3.24 Valeur absolue d'impédance ( $\Omega m^{-1}$ ) en fonction de l'espacement entre d'électrode  $g$  ( $\mu m$ ) pour a)  $\eta = 0,2$ , b)  $\eta = 0,4$ , c)  $\eta = 0,6$  et d)  $\eta = 0,8$





**FIGURE 3.25** Valeur absolue d'impédance ( $\Omega m^{-1}$ ) en fonction de la largeur d'électrode  $w$  ( $\mu m$ ) pour a)  $\eta = 0.2$ , b)  $\eta = 0.4$ , c)  $\eta = 0.6$  et d)  $\eta = 0.8$

Pour mieux analyser les résultats de la figure 3.24 et 3.25, nous avons utilisé les équations (3.33) et (3.34) pour déterminer analytiquement les fréquences de coupures ( $f_{c,BF}$  et  $f_{c,HF}$ ). Comme le montre la figure 3.26 et les résultats précédents l'augmentation de  $w$  et de  $g$  implique un déplacement de la  $f_{c,BF}$  vers les basse fréquence, ce qui se traduit par une optimisation et une réduction de l'effet capacitif de la double couche.



**FIGURE 3.26** Fréquence de coupure en fonction de la largeur d'électrode ( $w$ ) et de l'espace entre électrode ( $g$ ) pour un rapport de métallisation ( $\eta$ ) allant de 0.1 à 0.9 avec un pas de 0.1, a)  $f_{c,BF}$  en fonction de  $g$ , b)  $f_{c,HF}$  en fonction de  $w$ , c)  $f_{c,BF}$  en fonction de  $w$  et d)  $f_{c,HF}$  en fonction de  $g$

À partir des résultats des figures 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 et 3.26 on peut conclure que le rapport de métallisation contribue à la réduction de l'effet de double couche par le décalage de  $f_{c,BF}$  vers les basses fréquences (figure 3.26.a-c) en ce qui concerne les hautes fréquences c'est l'effet inverse qui est visualisé (figure 3.26.b-d). Dans ces conditions nous avons choisi  $\eta = 0.5$  ( $g = w$ ) afin de garder une distribution de champ électrique uniforme entre les électrodes interdigitées tout en garantissant une bande de mesure et une réduction de la  $f_{c,BF}$ .

### 3.3.8 Sensibilité des capteurs à électrodes interdigitées

La sensibilité d'un capteur à électrodes interdigitées à la variation des paramètres diélectriques de la solution peut être étudiée en variant la conductivité électrique et la permittivité. Les solutions tampons contenant les séquences d'ADN sont faites à base d'eau qui a une per-

mittivité relative comprise entre 72 et 80. Sa conductivité varie en fonction de la pureté de l'eau ( $5.5 \mu\text{S/cm}$ ). Dans la partie expérimentale nous utiliserons des solutions de conductivité étalon afin de calibrer le capteur ( $100 \mu\text{S/cm}$ ,  $25 \mu\text{S/cm}$ ). L'appareil de mesure qui sera utilisé à une bande de mesure de 100 Hz à 10 MHz. De la figure 3.27 on peut voir que plus la conductivité augmente plus la résistivité diminue et le palier résistif de l'impédance se décale vers les hautes fréquences. Le capteur  $C_4$  ( $N = 80$ ,  $w = 3 \mu\text{m}$ ,  $\eta = 0.5$ ,  $L = 480 \mu\text{m}$ ) sera adapté pour effectuer des mesures sur des solutions à base d'eau et sera calibré avec les solutions étalons (commerciale). La sensibilité de ce capteur est calculée à partir de la pente de la figure 3.27 de :  $0.227 (\Omega/(\mu\text{S/cm}))$ .

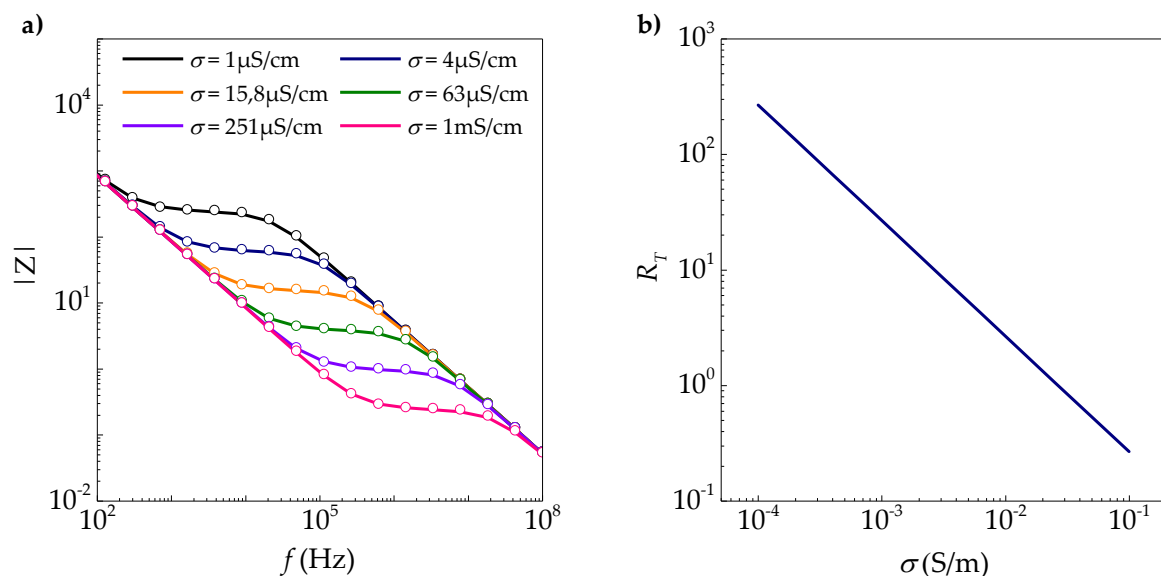
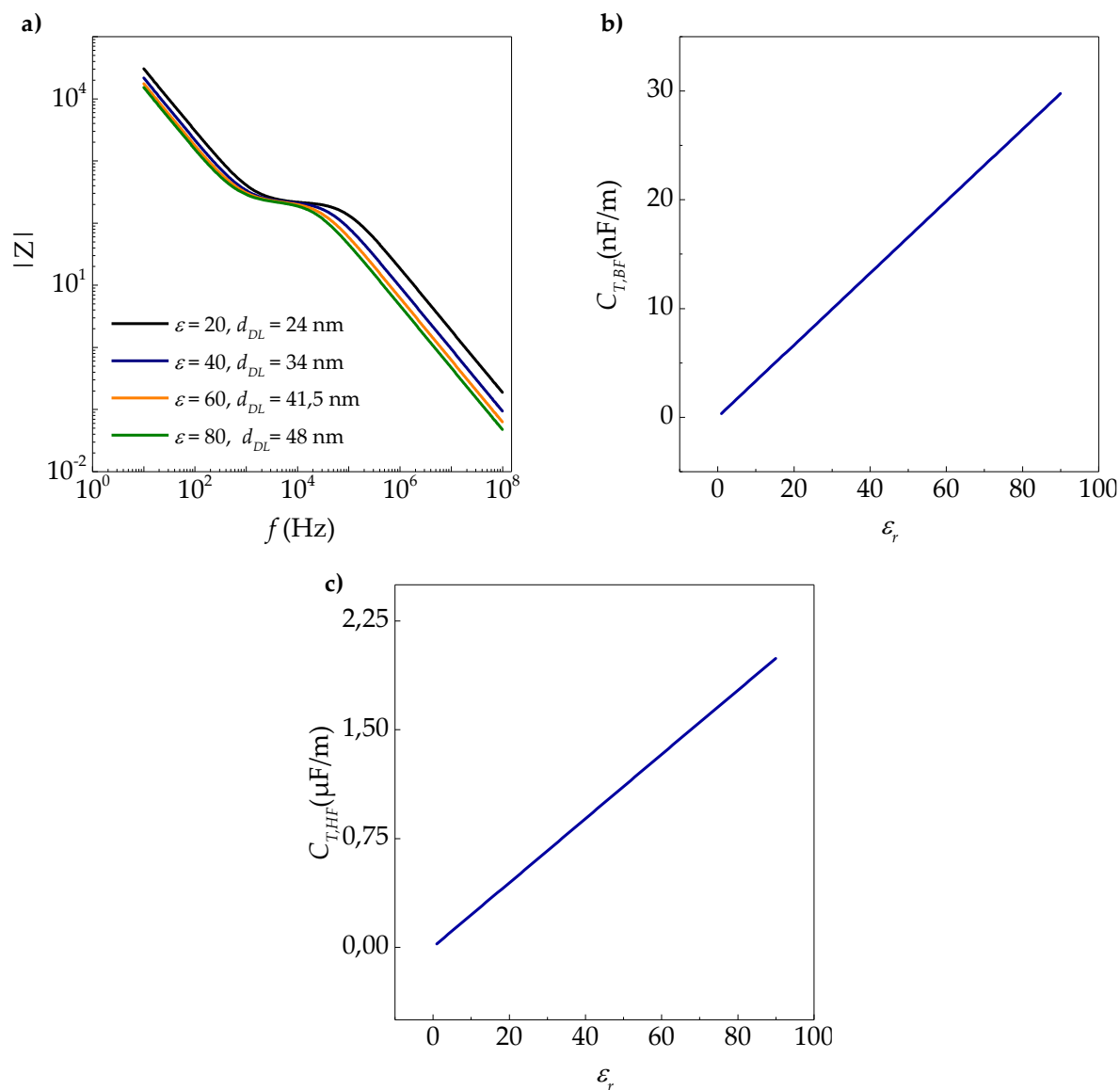


FIGURE 3.27 Variation de la conductivité de solution. a) impédance en fonctions de la conductivité de solution, b)  $R_T$  ( $\Omega\text{m}^{-1}$ ) en fonction de la conductivité

Afin de déterminer la sensibilité du capteur à la variation de la permittivité relative, nous avons lancé une simulation FEM en prenant en considération la variation de l'épaisseur de double couche en fonction de la permittivité. La figure 3.28 montre que la capacité totale augmente proportionnellement en fonction de la permittivité relative (en basse fréquence effet de la double couche et en haute fréquence en fonction de  $C_{sol}$ ), ce qui réduit la bande de mesure (palier résistif). La sensibilité du capteur  $C_1$  à la variation de la permittivité relative est de :  $0.15 \mu\text{F}/\epsilon$  (en HF) et en BF de  $10.588 \text{ pF}/\epsilon$  (déterminée par la pente figure 3.28.b).



**FIGURE 3.28** Variation de la permittivité relative, a) valeur absolue de l'impédance en fonction de la fréquence et de la permittivité, b) capacitance totale en basse fréquence et c) capacitance en haute fréquence en fonction de la permittivité relative

### 3.3.9 Modèle de circuit équivalent avec présence du substrat

Dans la section 3.3.6.3, nous avons évalué l'impact de la présence du substrat sur la capacitance totale du système. Le substrat utilisé est du verre avec une permittivité allant de 4 à 14 et une conductivité électrique très faible. La figure 3.29 présente le modèle de circuit équivalent avec un exemple de  $N = 6$ .

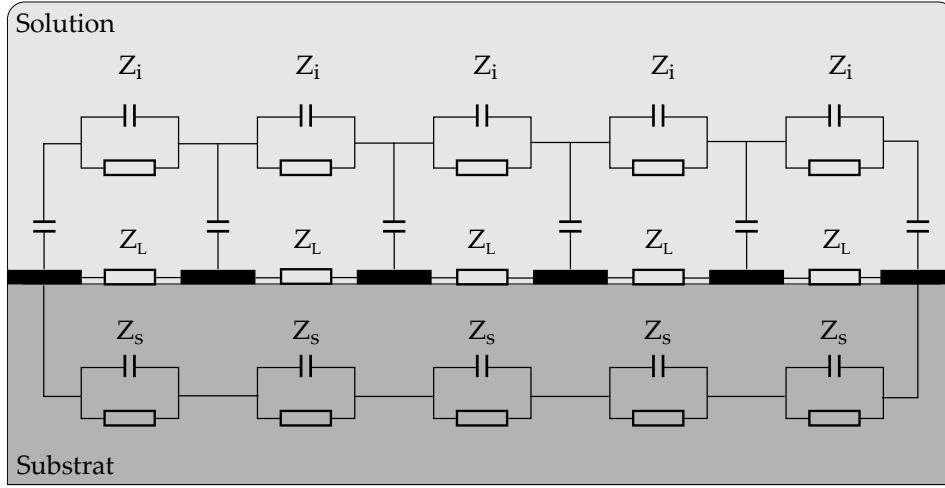


FIGURE 3.29 Modèle de circuit équivalent avec prise en considération du substrat

L'impédance totale du système peut être calculée en mettant en parallèle l'impédance caractéristique des biocapteurs (figure 3.29) en parallèle avec l'impédance caractéristique du substrat comme suit :

$$Y_T = \frac{1}{Z_{i1}} + \frac{(N/2) - 1}{Z_{i,\text{sup}}} + \frac{N - 1}{Z_L} + \frac{N - 1}{Z_S} \quad (3.37)$$

$$Z_S = \frac{2R_{Sub}}{1 + j\omega R_{Sub} C_{Sub}} \quad (3.38)$$

Lorsque  $\omega \rightarrow 0$  :

$$\lim_{\omega \rightarrow 0} C_T = \frac{1}{4} (N (C_{DL,i} + 2 (C_{DL,L} + C_{Sub})) - 2 (C_{DL,L} + C_{Sub})) \quad (3.39)$$

$$\lim_{\omega \rightarrow 0} \text{Re} [Z_T] = \frac{2R_{Sub}}{N - 1} \quad (3.40)$$

Tandis que lorsque  $\omega \rightarrow \infty$  :

$$\lim_{\omega \rightarrow \infty} C_T = \frac{1}{2} (a + b) \quad (3.41)$$

avec

$$a = \frac{(2C_{sol,L}C_{Sub} + C_{DL,L}(2C_{sol,L} + C_{Sub}))(N - 1)}{C_{DL,L} + 2C_{sol,L}}$$

$$b = \frac{C_{DL,i}C_i(C_{DL,i}(N - 1) + NC_i)}{(C_{DL,i} + C_i)(C_{DL,i} + 2C_i)}$$

$$\lim_{\omega \rightarrow \infty} \text{Re} [Z_T] = 0 \quad (3.42)$$

Les équations précédentes ont été vérifiées avec une simulation FEM pour un substrat à épaisseur semi-infinie avec une permittivité relative égale à 4.07 et une solution à permittivité 80, et une conductivité de  $100\mu\text{S}/\text{cm}$ . Les cercles dans la figure 3.30 représentent les données théoriques du modèle. Comme on peut le visualiser sur la figure 3.30, la  $f_c$  se situe dans notre bande de mesure, on peut également conclure que les résultats analytiques du modèle de circuit

équivalent (figure 3.29) sont en cohésion avec les résultats de simulations.

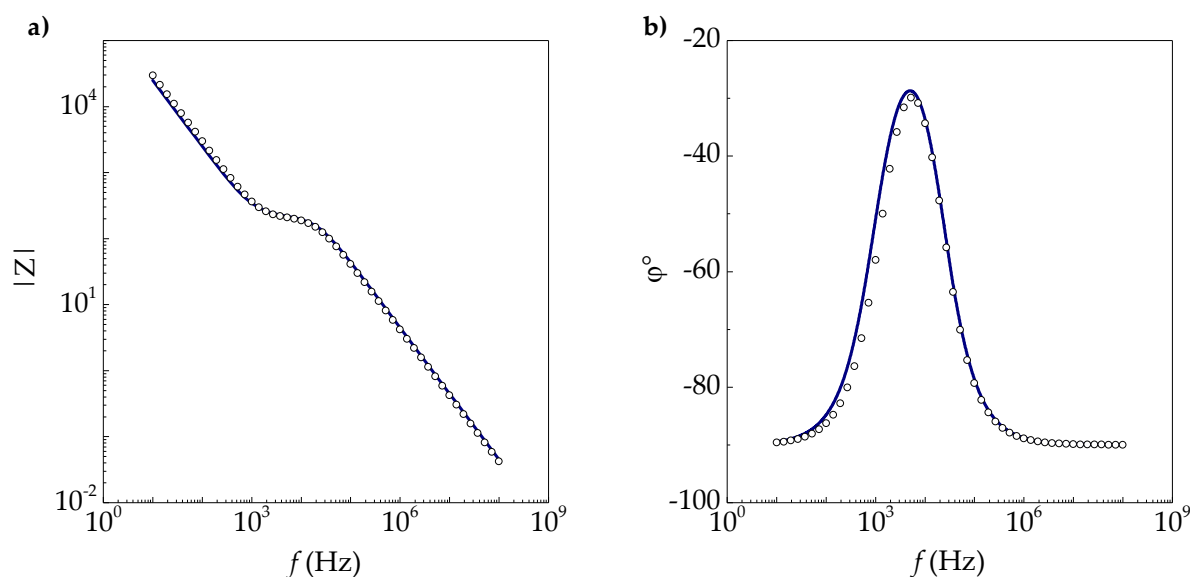


FIGURE 3.30 Prise en considération de l'effet du substrat, a) impédance, b) phase

## 3.4 Électrode concentrique (CE)

### 3.4.1 Introduction aux électrodes concentriques

Les électrodes concentriques (CE) furent introduites par Barnet en 1937, qui a élaboré un système à trois électrodes pour mesurer la profondeur des tissus biologiques. Il a été suivi par Yamamoto et al. [109–111] qui ont effectué des mesures de bioimpédance sur des tissus biologiques dans une bande de fréquence de 200 kHz à 1 MHz. Plusieurs capteurs capacitifs coplanaires ont été utilisés récemment où les électrodes rectangulaires sont remplacées par des électrodes concentriques [112,113]. Les capteurs capacitifs coplanaires ont une plus grande zone de détection et sont adaptés pour des mesures sur des gouttes. En conséquence, des études sur leurs modèles mathématiques ont été effectuées [113–115] et permettent de calculer dans des coordonnées cylindriques la capacitance d'une paire d'électrodes concentriques coplanaires. Ceci a été effectué dans le travail de Chen [116] où les électrodes ont été divisées en filaments circulaires, ce qui permet de calculer la charge totale cumulative et ainsi de déterminer la capacité.

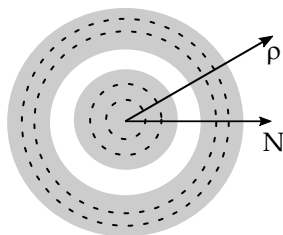


FIGURE 3.31 Capteur à électrodes concentriques divisées en  $n$  filaments circulaires, chaque filament à une densité de charge de surface constante par rapport à la variation en  $\rho$  [116]

Dans cette partie un modèle analytique d'un condensateur coplanaire à électrodes concentriques a été développé. Les résultats analytiques ont été validés à l'aide d'une modélisation par éléments finis (Comsol) en utilisant un plan axisymétrique avec une rotation de  $2\pi$ .

### 3.4.2 Étude analytique : calcul de la capacité de deux électrodes concentriques coplanaires

La capacité coplanaire se compose de trois parties (figure 3.32) : deux capacités sur les deux côtés des électrodes ( $C_E$ ) et une capacité normale ( $C_I$ ) entre les électrodes.

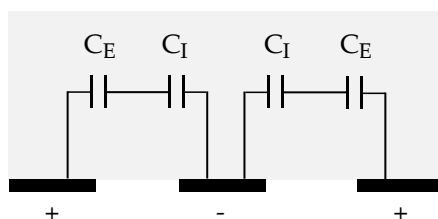


FIGURE 3.32 Modèle de circuit (capacitif) pour une seule couche à nombre pair d'électrodes

Dans un capteur capacitif coplanaire, nous utiliserons l'effet de frange du champ électrique pour mesurer d'autres paramètres physiques, plutôt que la capacité normale. Par conséquent, l'épaisseur de l'électrode doit être très petite et négligeable par rapport aux autres grandeurs. En utilisant un plan symétrique, les distributions de champs électriques sur les deux côtés des électrodes sont similaires (figure 3.33).

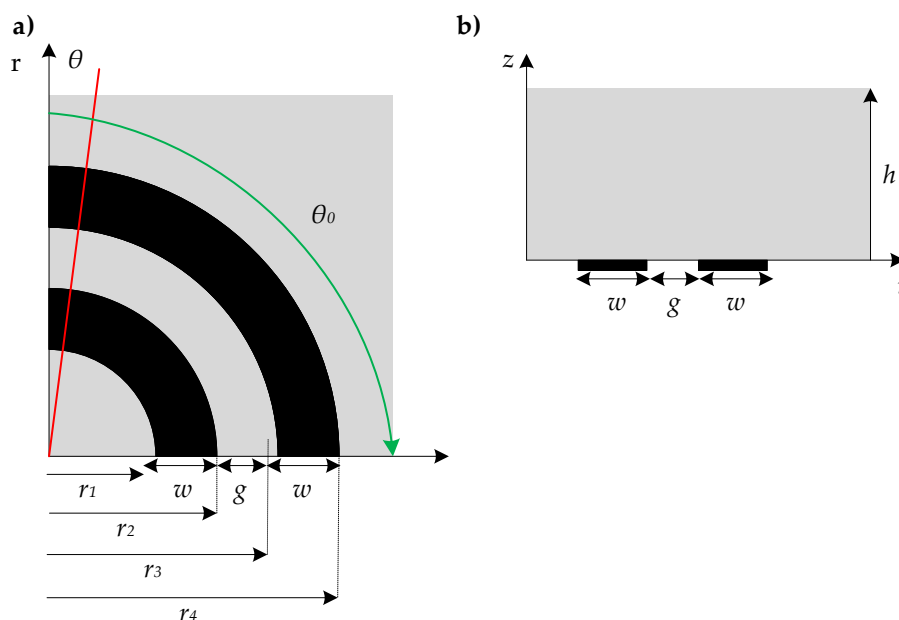


FIGURE 3.33 Vue schématique d'un condensateur coplanaire à électrode concentrique : (a) vue de dessus, et (b) vue de section

L'équation de Laplace qui permet de calculer le potentiel électrique dans un domaine cylin-

drique s'écrit comme suit [117] :

$$\Delta\phi = \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left( r \frac{\partial\phi}{\partial r} \right) + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2\phi}{\partial\theta^2} + \frac{\partial^2\phi}{\partial z^2} = 0 \quad (3.43)$$

Tel que  $r$  est la distance en radian,  $\theta$  l'azimut et  $z$  la profondeur. Puisque les électrodes sont sur une direction périphérique,  $\theta$  ne contribue pas au potentiel électrique de la solution donc l'équation (3.43) dévient :

$$\Delta\phi = \frac{\partial^2\phi}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial\phi}{\partial r} + \frac{\partial^2\phi}{\partial z^2} = 0 \quad (3.44)$$

Les conditions aux limites de l'équation de Laplace donnent les conclusions suivantes :

- 1) À l'interface entre l'électrode et la solution la différence du potentiel entre le rayon 1 et le rayon 2 de chaque électrode est égale à  $\Delta V$  :

$$\frac{\partial\phi}{\partial z} \Big|_{z=0, r_1 < r < r_2} - \frac{\partial\phi}{\partial z} \Big|_{z=0, r_3 < r < r_4} = \Delta V \quad (3.45)$$

- 2) Dans la direction  $z$ , l'intensité du champ électrique est égale à zéro ainsi que sur la surface de la solution :

$$\frac{\partial\phi}{\partial z} \Big|_{z=0, 0 < r < r_1} = \frac{\partial\phi}{\partial z} \Big|_{z=0, r_2 < r < r_3} = \frac{\partial\phi}{\partial z} \Big|_{z=0, r_4 < r < r_\infty} = \frac{\partial\phi}{\partial z} \Big|_{z=h} = 0 \quad (3.46)$$

- 3) La quantité de charges dans les deux électrodes  $Q$  peut être calculée en intégrant la densité ce qui nous permet d'écrire :

$$Q \approx \int_0^{\theta_0} \int_{r_1}^{r_2} \varepsilon \left( -\frac{\partial\phi}{\partial z} \Big|_{z=0} \right) r \partial r \partial \theta \approx \varepsilon \frac{r_2^2 - r_1^2}{2} \theta_0 \left( -\frac{\partial\phi}{\partial z} \Big|_{z=0, r_1 < r < r_2} \right) \quad (3.47)$$

$$-Q \approx \int_0^{\theta_0} \int_{r_3}^{r_4} \varepsilon \left( -\frac{\partial\phi}{\partial z} \Big|_{z=0} \right) r \partial r \partial \theta \approx \varepsilon \frac{r_4^2 - r_3^2}{2} \theta_0 \left( -\frac{\partial\phi}{\partial z} \Big|_{z=0, r_3 < r < r_4} \right) \quad (3.48)$$

$$-\frac{\partial\phi}{\partial z} \Big|_{z=0, r_3 < r < r_4} \approx -\frac{2Q}{\varepsilon(r_4^2 - r_3^2)\theta_0} \quad (3.49)$$

$$-\frac{\partial\phi}{\partial z} \Big|_{z=0, r_1 < r < r_2} \approx \frac{2Q}{\varepsilon(r_2^2 - r_1^2)\theta_0} \quad (3.50)$$

La transformé de Hankel d'ordre zéro permet de résoudre l'équation de Laplace [118]. Une solution générale de l'équation (3.44) peut être obtenue :

$$\frac{\partial^2\Psi(\xi, z)}{\partial z^2} - \xi^2\Psi(\xi, z) = 0 \quad (3.51)$$

Pour la condition aux limites 3, on obtient :

$$\Psi(\xi, z) = K_1 e^{-\xi z} + K_2 e^{\xi z} \quad (3.52)$$



Pour les conditions aux limites 2 et 3 on obtient :

$$\frac{\Psi(\xi, z)}{\partial z} \Big|_{z=h} = 0 \quad (3.53)$$

On résout l'équation (3.51) en utilisant la transformée de Hankel [118] sur les équations (3.52) et (3.53). Une solution de l'équation (3.51) peut être obtenue :

$$-\frac{\Psi(\xi, z)}{\partial z} \Big|_{z=0} = \frac{2Q}{\varepsilon\theta_0} \frac{\text{Cosh}[\xi(h-z)]}{\xi \text{Sinh}(\xi h)} \times \left[ \frac{r_2 J_1(\xi r_2) - r_1 J_1(\xi r_1)}{\xi(r_2^2 - r_1^2)} - \frac{r_4 J_1(\xi r_4) - r_3 J_1(\xi r_3)}{\xi(r_4^2 - r_3^2)} \right] \quad (3.54)$$

L'utilisation de la transformée inverse de Hankel à l'ordre zéro nous permet de résoudre l'équation de Laplace :

$$\phi(r, z) = \int_0^\infty \Psi(\xi, z) J_0(\xi r) \xi \partial \xi \quad (3.55)$$

En utilisant la moyenne de l'intégration de la surface, une approximation du potentiel électrique peut être donnée par :

$$\frac{\Psi(\xi, z)}{\partial z} \Big|_{z=0, r_1 < r < r_2} = \frac{\theta_0 \int_{r_1}^{r_2} (r, z) \Big|_{z=0} r \partial r}{\frac{\theta_0}{2} (r_2^2 - r_1^2)} \quad (3.56)$$

$$\frac{\Psi(\xi, z)}{\partial z} \Big|_{z=0, r_{21} < r < r_{22}} = \frac{\theta_0 \int_{r_3}^{r_4} (r, z) \Big|_{z=0} r \partial r}{\frac{\theta_0}{2} (r_4^2 - r_3^2)} \quad (3.57)$$

En combinant la condition limites 1 et l'équation (3.55), on obtient :

$$\Delta V = \frac{4Q}{\varepsilon\theta_0} \int_0^\infty \frac{\left[ \frac{r_2 J_1(\xi r_2) - r_1 J_1(\xi r_1)}{\xi(r_2^2 - r_1^2)} - \frac{r_4 J_1(\xi r_4) - r_3 J_1(\xi r_3)}{\xi(r_4^2 - r_3^2)} \right]^2}{\text{Tanh}(\xi h)} \partial \xi \quad (3.58)$$

Une expression analytique de la valeur de la capacitance et du facteur géométrique est alors donnée par :

$$C = \frac{Q}{\Delta V} = \varepsilon\theta_0 \int_0^\infty \frac{\text{Tanh}(\xi h)}{4 \left[ \frac{r_2 J_1(\xi r_2) - r_1 J_1(\xi r_1)}{\xi(r_2^2 - r_1^2)} - \frac{r_4 J_1(\xi r_4) - r_3 J_1(\xi r_3)}{\xi(r_4^2 - r_3^2)} \right]^2} \partial \xi \quad (3.59)$$

$$\kappa_{\text{cell}}(r_1, \eta) = \theta_0 \int_0^\infty \frac{\text{Tanh}(\xi h)}{4 \left[ \frac{r_2 J_1(\xi r_2) - r_1 J_1(\xi r_1)}{\xi(r_2^2 - r_1^2)} - \frac{r_4 J_1(\xi r_4) - r_3 J_1(\xi r_3)}{\xi(r_4^2 - r_3^2)} \right]^2} \partial \xi \quad (3.60)$$

Lorsque l'épaisseur est considérée semi-infinie, l'équation (3.59) devient :

$$C = \varepsilon\theta_0 \int_0^\infty \frac{1}{4 \left[ \frac{r_2 J_1(\xi r_2) - r_1 J_1(\xi r_1)}{\xi(r_2^2 - r_1^2)} - \frac{r_4 J_1(\xi r_4) - r_3 J_1(\xi r_3)}{\xi(r_4^2 - r_3^2)} \right]^2} \partial \xi \quad (3.61)$$

Les résultats théoriques sont suivis d'une modélisation par éléments finis dans la section suivante.

### 3.4.3 Validation des résultats théoriques et simulations par éléments finis des électrodes concentriques

Pour valider le modèle analytique des équations (3.59) et (3.61), la valeur de la capacité a été calculée avec Wolfram Mathematica et par le logiciel de modélisation par éléments finis (Comsol). Le modèle analytique développé précédemment permet de calculer uniquement la capacité d'une cellule à deux électrodes. En utilisant une configuration à  $N$  électrodes (figure 3.34). La capacité partielle de trois électrodes peut être calculée comme suit :

$$C_T = C_1 + C_2 + C_3 \quad (3.62)$$

avec

$$C_n = \varepsilon \kappa_{cell}(r_n, \eta)$$

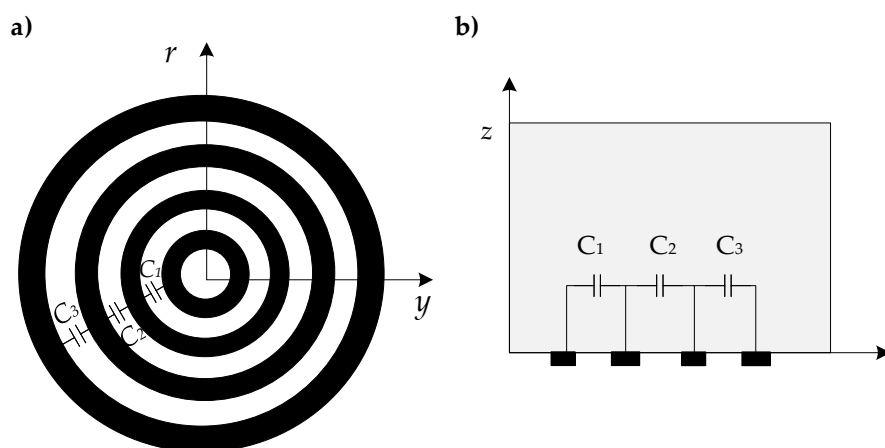
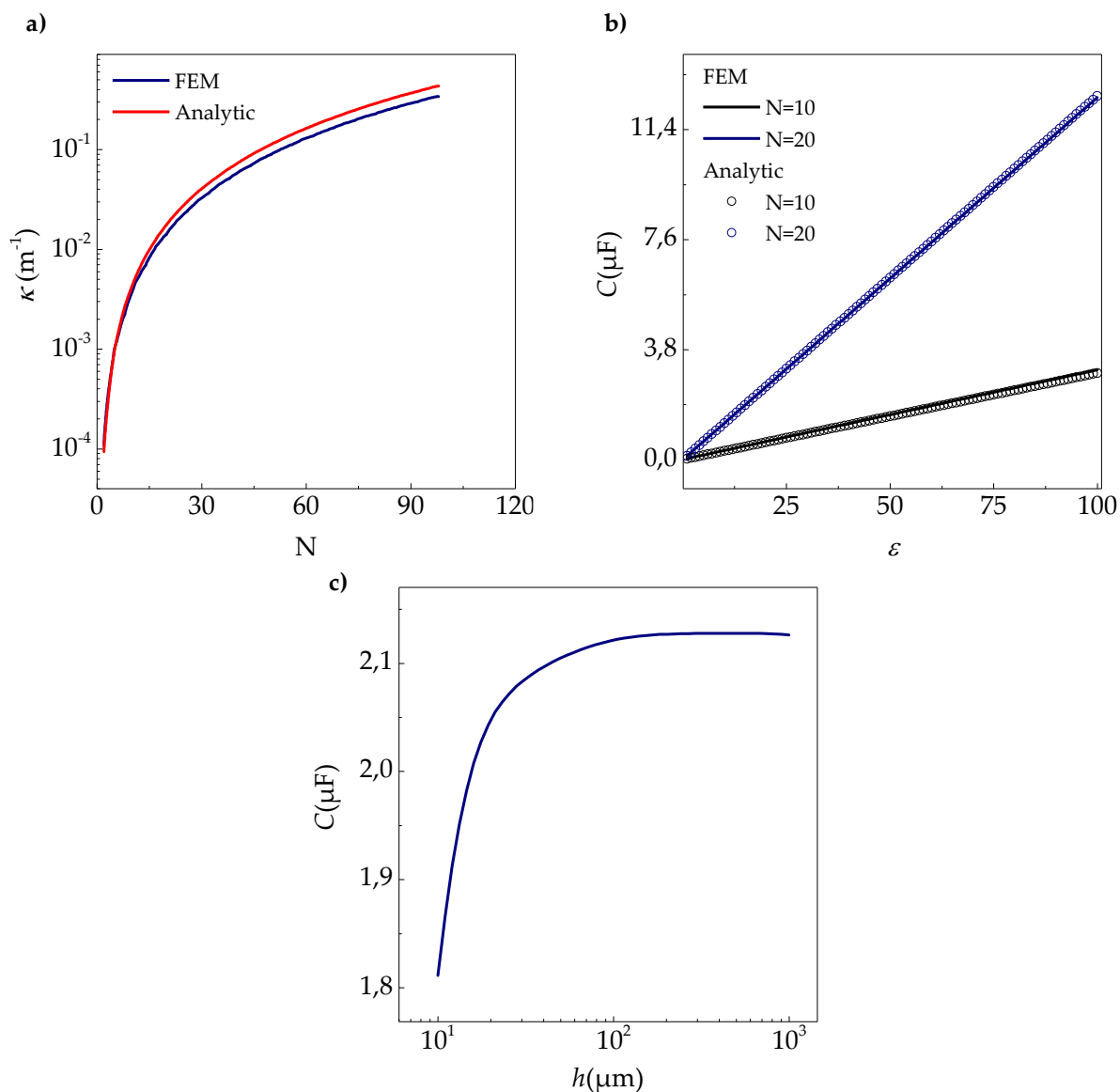


FIGURE 3.34 Capacité partielle d'une structure à électrodes concentriques, a) modèle de circuit théorique, b) vue axisymétrique (plan  $(x-y) \rightarrow (z, r)$ )

Tout d'abord, nous nous concentrons sur le nombre d'électrodes  $N$  et les paramètres du milieu à analyser, la permittivité  $\varepsilon$  et l'épaisseur  $h$ . La figure 3.35 montre que les résultats de l'équation (3.61), pour une épaisseur de solution  $h$  semi-infinie, sont en parfaite cohésion avec les résultats de simulation. L'écart entre la valeur théorique et de la FEM est de 5,87 %. Cet écart est dû aux approximations effectuées lors du calcul de l'équation (3.61) et de la modélisation FEM. Afin de visualiser la variation de la capacité en fonction de la permittivité relative, nous avons lancé une simulation avec les paramètres suivant :  $r_1 = 10 \mu\text{m}$ ,  $\eta = 0.5$ ,  $w = 10 \mu\text{m}$  et  $N$  prend deux valeurs ( $N = 10$  et  $20$ ). La figure 3.35 montre que la valeur de capacité  $C$  est strictement proportionnelle à la permittivité  $\varepsilon$ , où le résultat obtenu à partir de la méthode des éléments finis correspond bien à celui du modèle analytique proposé (illustrée par des cercles). Lorsque  $h$  augmente au-delà d'une valeur critique d'environ  $100 \mu\text{m}$ , les valeurs de  $C$  restent fixes, ce qui nous permet de dire que quand  $h > 100 \mu\text{m}$ , l'épaisseur de l'échantillon sera considérée comme semi-infinie (pour un capteur à 10 électrodes).



**FIGURE 3.35** Simulation FEM et modèle analytique pour des électrodes concentriques. a) facteur de forme en fonction du nombre d'électrodes, b) capacité en fonction de la permittivité relative et pour deux nombre d'électrodes et c) capacité en fonction de l'épaisseur (résultats FEM)

La longueur d'onde  $\lambda$  (figure 3.36) nous permet d'augmenter ou de diminuer le seuil de détection, c.-à-d. quand  $\lambda$  est grand, la limite de détection est plus grande, ce qui nécessite une épaisseur de solution plus importante que dans le cas contraire (car  $\lambda$  est liée directement à la profondeur de pénétration du champ électrique dans le liquide). Cependant, pour des applications telles que la détection d'ADN,  $\lambda$  doit être compris entre  $1\mu\text{m}$  et  $10\mu\text{m}$  afin de garantir un seuil de sensibilité optimale et un minimum de volume.

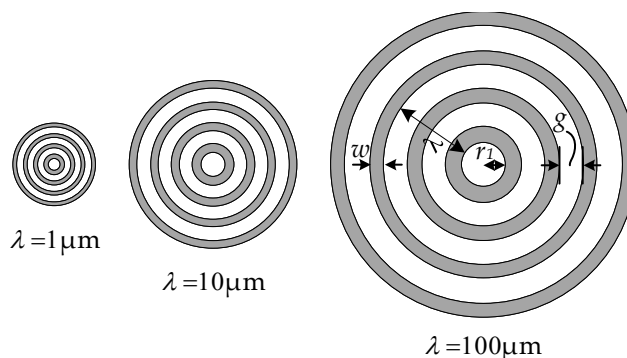


FIGURE 3.36 Longueur d'onde dans le cas d'électrodes concentriques.

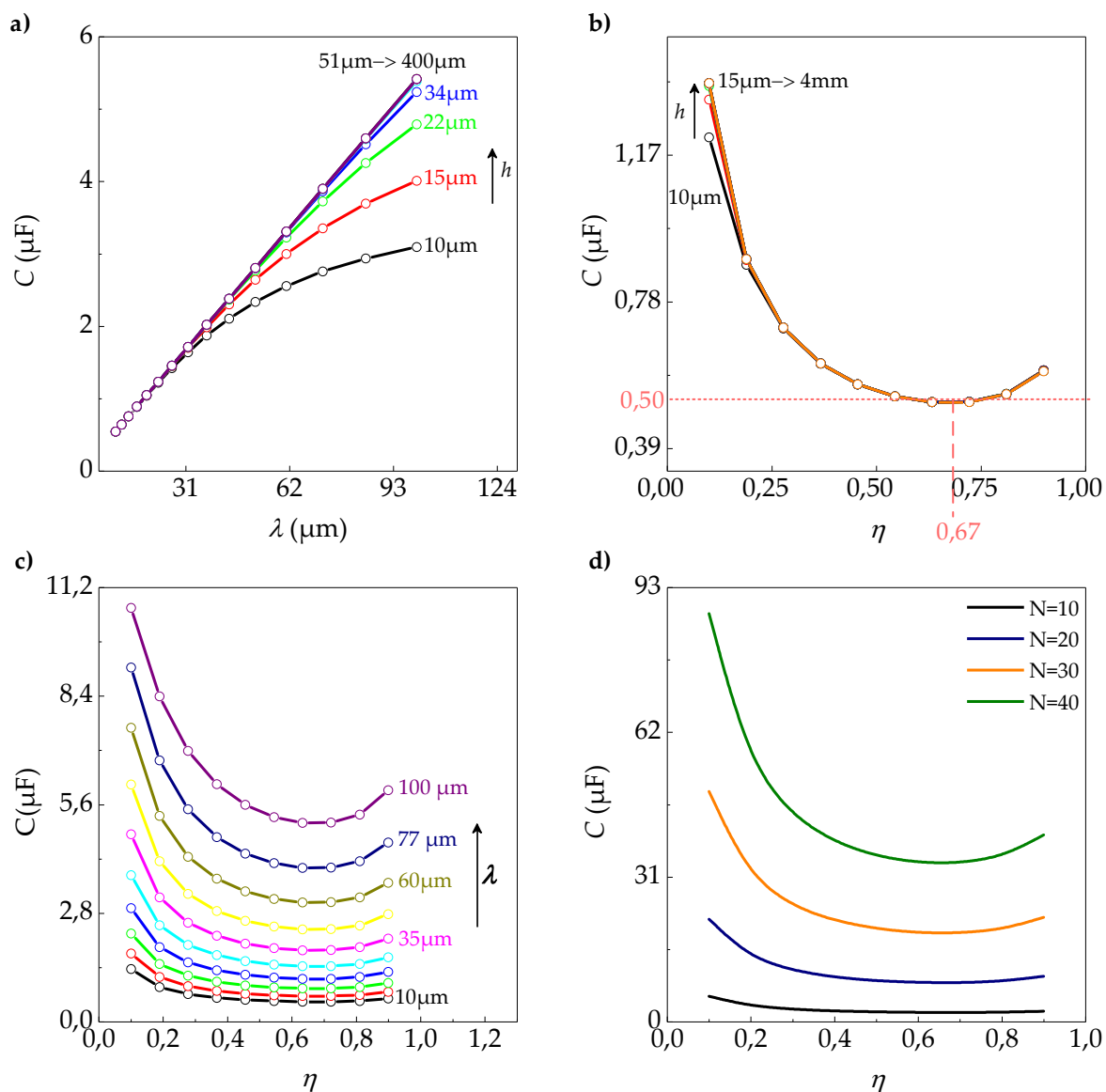
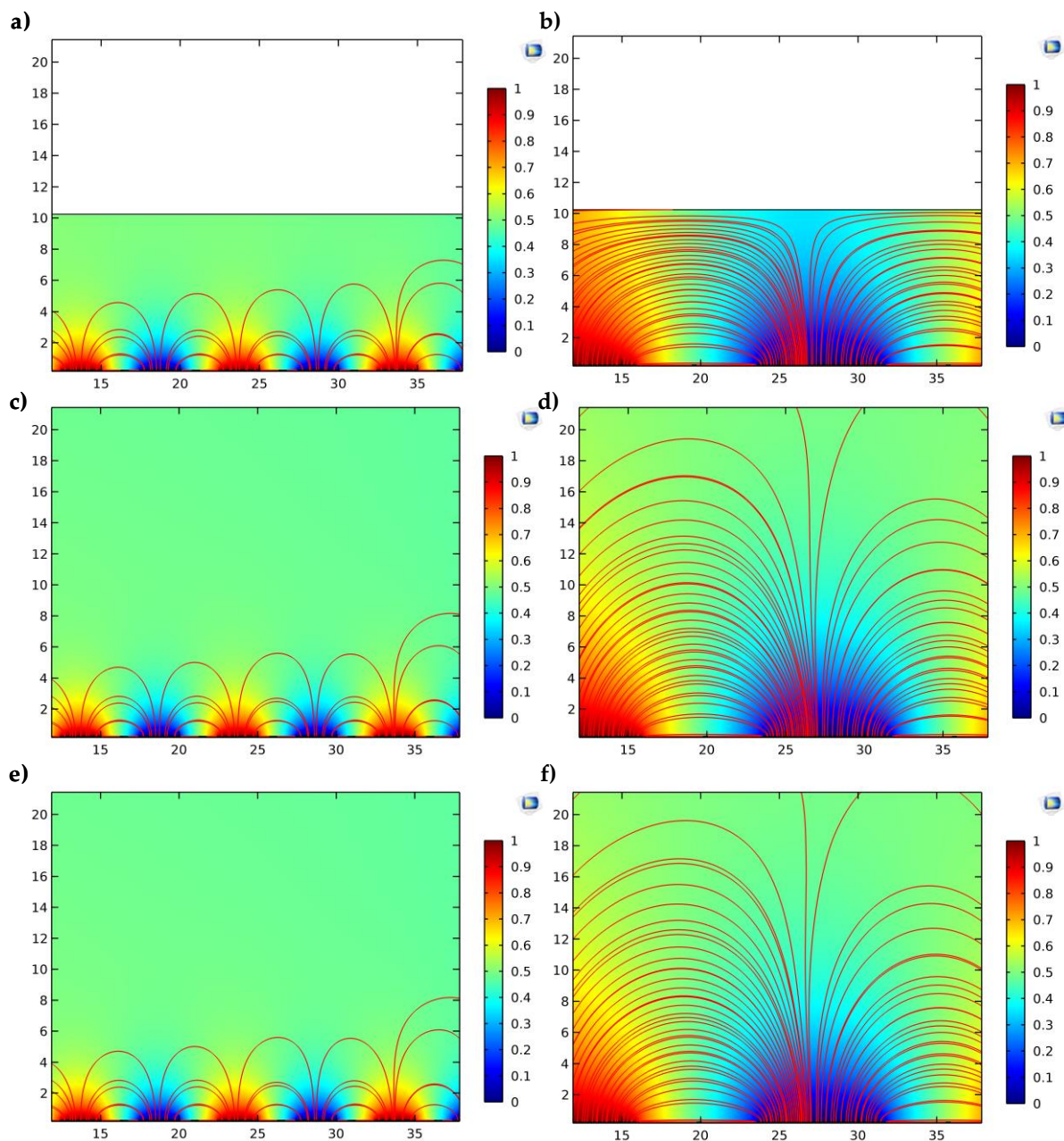


FIGURE 3.37 Capacité en fonction des paramètres géométriques des électrodes concentriques (FEM et analytique), a)  $C$  en fonction de  $\lambda$  et  $h$ , b)  $C$  en fonction de  $h$  et  $\eta$ , c)  $C$  en fonction de  $\eta$  et  $\lambda$ , d)  $C$  en fonction de  $\lambda$  et  $N$  (Modèle analytique)

On peut remarquer que le comportement de la capacité en fonction de  $\lambda$  est différent de celui des

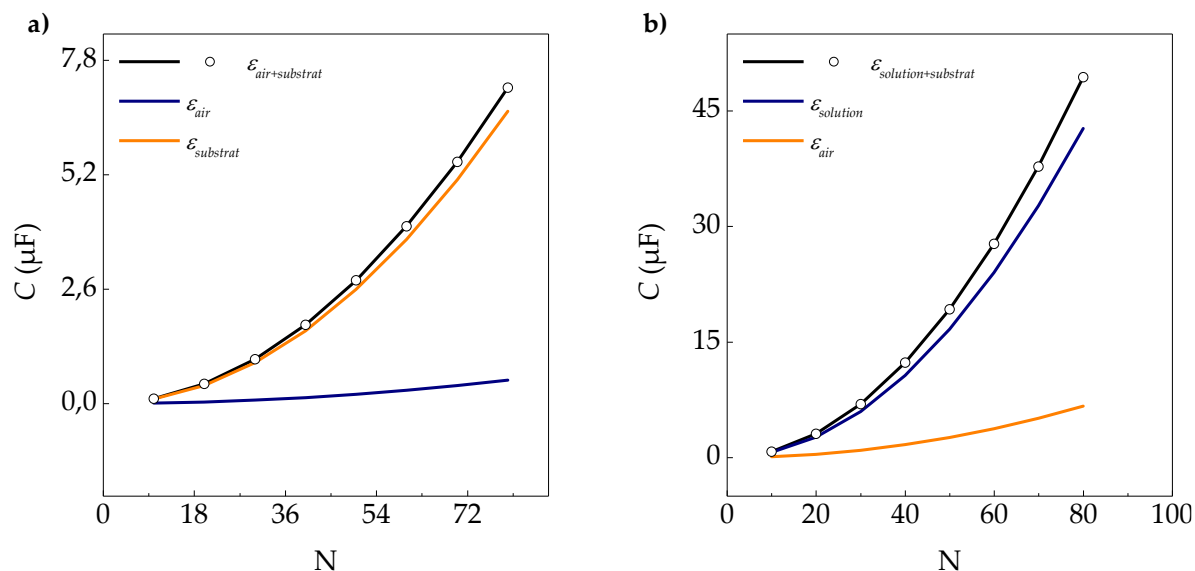
électrodes interdigitées (figure 3.12). Lorsque  $\lambda$  augmente la capacité augmente alors que pour les électrodes interdigitées à partir d'une épaisseur de  $2\lambda$  la capacité reste fixe. Cette différence est due à la distribution du champ électrique en fonction de  $\lambda$  (figure 3.38). La figure 3.37.b-d permet de sélectionner un rapport de métallisation optimal (0.67) afin d'avoir une capacité de solution très faible. Dans la suite des simulations, l'épaisseur de la solution sera considérée comme semi-infinie quand  $h > 700 \mu\text{m}$ .



**FIGURE 3.38** Potentiel électrique et ligne de champ pour un  $\lambda$  et  $h$  variable, a)  $\lambda = 10 \mu\text{m}$   $h = 10 \mu\text{m}$ , b)  $h = 40 \mu\text{m}$   $h = 10 \mu\text{m}$ , c)  $\lambda = 10 \mu\text{m}$   $h = 40 \mu\text{m}$ , d)  $\lambda = 40 \mu\text{m}$   $h = 40 \mu\text{m}$ , e)  $\lambda = 10 \mu\text{m}$   $h = 500 \mu\text{m}$ , f)  $\lambda = 40 \mu\text{m}$   $h = 500 \mu\text{m}$

### 3.4.4 Prise en considération de l'effet du substrat

Les électrodes concentriques seront disposées sur un substrat de Silicium qui a une permittivité relative de 11.07. La figure 3.39 montre les résultats de simulations pour un  $N$  variable, une permittivité relative de 80 (dans le cas de la présence de solution) et un rapport de métallisation de 0.5.



**FIGURE 3.39** Capacité en fonction de  $N$  et de la prise en considération du substrat, les cercles sont les résultats théoriques tandis que les lignes sont les résultats de simulation. a) configuration sans solution et b) configuration avec solution

Comme présenter dans la figure 3.39, l'effet de substrat est négligeable quand la différence entre la permittivité relative du substrat et de la solution est très grande ( $\epsilon_{\text{solution}} \gg \epsilon_{\text{substrat}}$ ). Dans le cas contraire, elle peut être déduite en utilisant le modèle de circuit présenté dans la section 3.3.9.

### 3.4.5 Modèle de circuit équivalent $R//C$ .

Pour deux géométries de capteur  $C_1$  et  $C_2$  et à l'aide des équations nous avons calculé le facteur de forme (tableau 3.3, l'équation (3.61) et (3.62)). La figure 3.40 permet de valider, le calcul, analytique. Le demi-cercle présent dans la représentation de Nyquist des deux capteurs (figure 3.40.b-c) permet de confirmer que le modèle de circuit équivalent est un  $R//C$  (section 1.6.1.2).

**TABLE 3.3** Exemple de deux capteurs à électrodes concentriques

	$N$	$\eta$	$w$	$g$	$r_1$	$\kappa_{cell}^c$	$f_c$ (Hz)
$C_1$	30	0.5	3	3	3	0.0792	$2.24 \times 10^4$
$C_2$	30	0.6	30	20	20	0.0812	

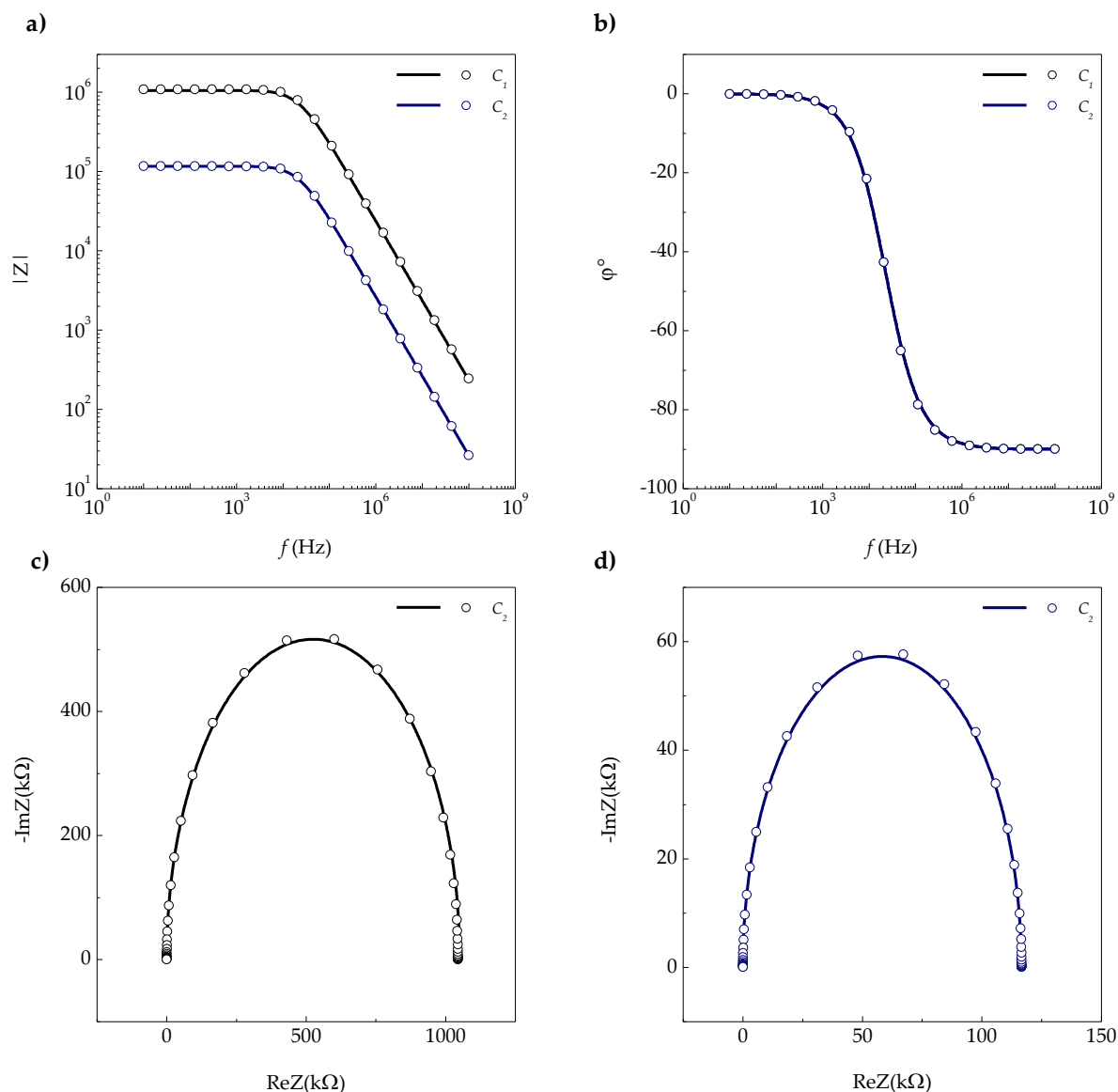


FIGURE 3.40 R//C pour deux capteurs à électrodes concentriques  $C_1$ ,  $C_2$ . a-b) impédance et phase en fonction de la fréquence, c-d) Diagramme de Nyquist du capteur  $C_1$  et  $C_2$ .

### 3.4.6 Modèle de circuit équivalent avec double couche

La capacité de la double couche de Helmholtz  $C_H$  illustrée dans la figure 3.18 et calculée à partir de l'équation (3.23) peut être déterminée selon plusieurs structures d'électrodes [119] : coplanaires (3.24), sphérique (3.63) et cylindrique (3.64) :

$$C_H = \frac{\varepsilon_0 \varepsilon_r}{R_0 \log\left(1 + \frac{L_H}{R_0}\right)} \quad (3.63)$$

$$C_H = \frac{\varepsilon_0 \varepsilon_r}{L_H} \left(1 + \frac{L_H}{R_0}\right) \quad (3.64)$$

Avec  $R_0$ , le rayon de l'électrode. Pour les électrodes sphériques, la solution exacte de l'équation (3.24) existe à condition que l'approximation Debye-Huckel ( $z_e V / k_B T \ll 1$ ) soit satisfaite [120–

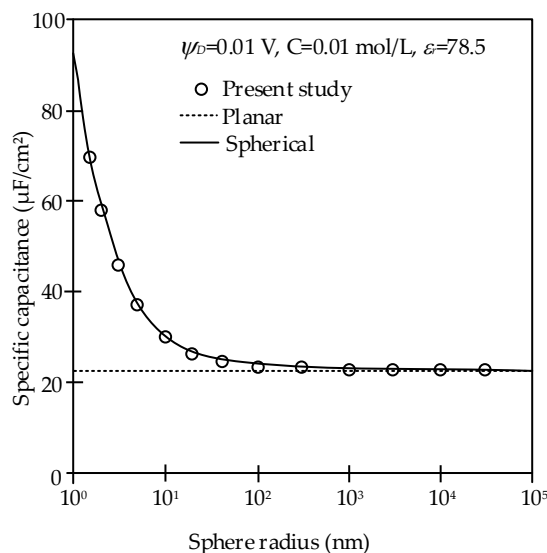
122]. Dès lors, la capacité de diffusion  $C_D$  est donnée par :

$$C_D = \frac{\varepsilon_0 \varepsilon_r}{\lambda_D} \left(1 + \frac{\lambda_D}{R_0}\right) \quad (3.65)$$

Les équations (3.24) et (3.63) ont la même expression asymptotique lorsque deux conditions sont satisfaites : l'approximation Debye-Huckel et l'approximation de double couche ; tout en supposant  $\lambda_D / R_0 \ll 1$  ce qui permet d'écrire.

$$C_D = \frac{\varepsilon_0 \varepsilon_r}{\lambda_D} \quad (3.66)$$

Dans le travail de H. Wang et al [119], la capacité de diffusion (modèle de Gouy-Chapman et Stern [123]) a été étudiée numériquement en utilisant les équations (3.64) et (3.65) (pour  $\varepsilon_r = 78$ ,  $C^* = 0.01 \text{ mol/L}$  ( $n_j = \sum z_i C_i^*$ ) et  $V = 0.01 \text{ V}$ ). Il a démontré qu'à partir de  $R_0 > 100 \text{ nm}$  la capacité de diffusion pour une électrode sphérique est semblable à une électrode coplanaire (figure 3.41).



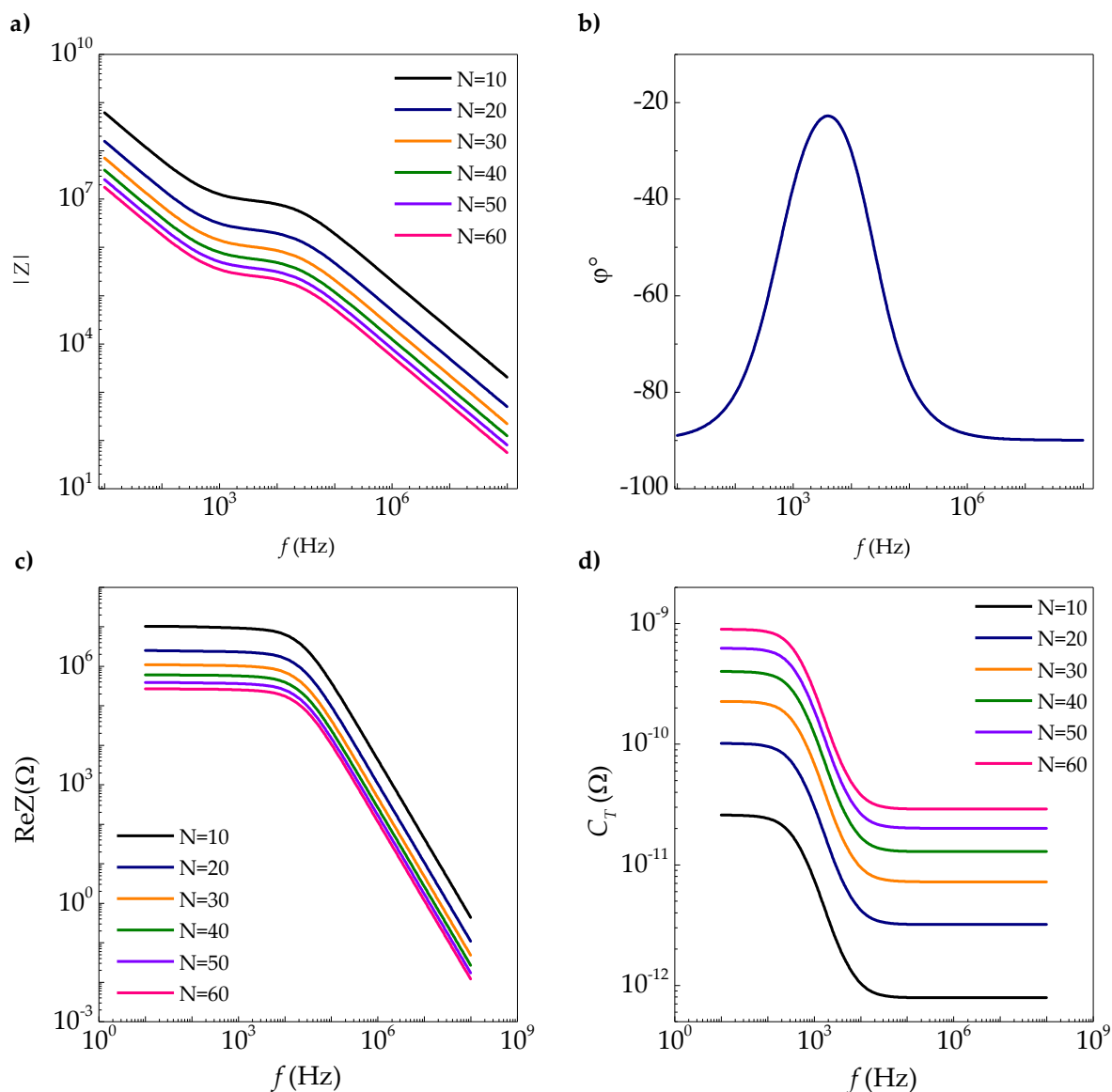
**FIGURE 3.41** Capacité spécifique de la couche diffuse prédite  $C_D$  obtenue en résolvant numériquement le modèle Gouy-Chapman (figure reproduite à partir de [119])

À partir de cette étude, nous utiliserons l'équation (3.67) afin d'estimer l'épaisseur et la capacité de double couche  $C_{DL}$  pour des électrodes avec  $R_0 \gg 100 \text{ nm}$ . Nous utiliserons dans le calcul analytique le même modèle présenté dans la figure 3.19.

$$C_D \approx \frac{\varepsilon_0 \varepsilon_r}{1.5\kappa^{-1}} \quad (3.67)$$

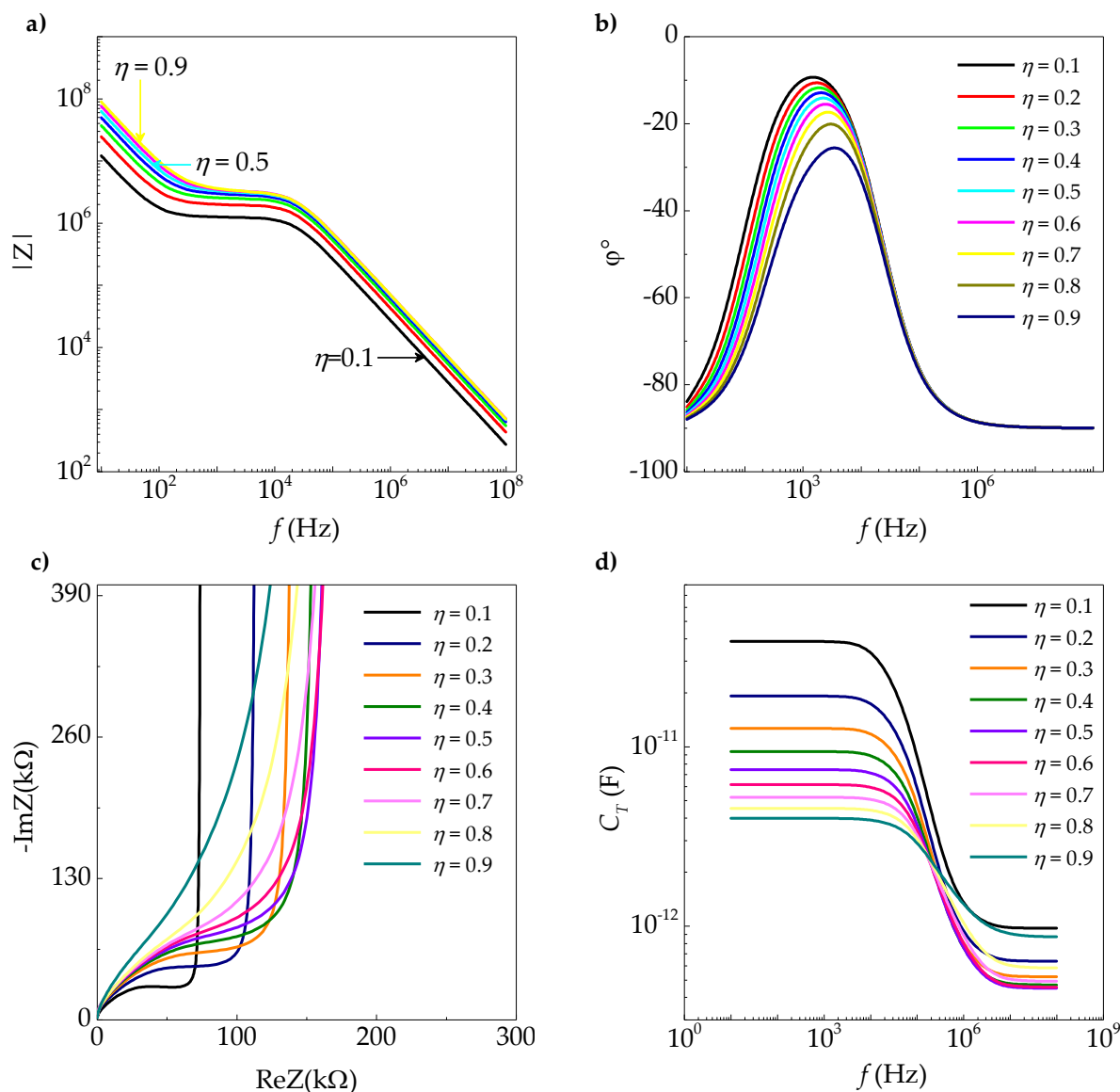
L'augmentation du nombre d'électrodes  $N$  est proportionnelle à la diminution de la valeur absolue de l'impédance, tandis que la phase (figure 3.42.b) permet de considérer que le nombre d'électrodes n'est pas un facteur déterminant dans l'amélioration de la bande de mesure ( $f_{c,HF}$  et  $f_{c,BF}$ ). Ceci est également vérifié en traçant la capacitance (figure 3.42.d) et la résistance en fonction de la fréquence (figure 3.42.c).





**FIGURE 3.42** Variation du nombre d'électrodes  $N$  pour une structure concentrique, a) la valeur absolue de l'impédance, b) la phase, c) résistance équivalente et d) la capacitance totale pour un nombre variable de  $N$  de 10 à 60 avec un pas de 10 en fonction de la fréquence

Le facteur de forme d'une structure à électrodes concentriques (équation (3.62)) est calculé en fonction de  $R_1$  et  $\eta$ . Dans la figure 3.43, l'effet de la double couche est introduit dans le modèle de circuit équivalent. La variation de  $\eta$  permet de réduire la bande de mesure, ce qui est visible dans la phase est égale à  $-32^\circ$  (figure 3.43.b) pour un  $\eta = 0.9$  et  $-10^\circ$  pour  $\eta = 0.1$ . La réduction de  $\eta$  est corrélée avec la diminution de la fréquence critique comme le montre le diagramme de Nyquist. Ceci nous a permis de conclure que pour avoir une capacité de solution très faible, impédance de solution très élevée,  $\eta$  doit être maintenue à une valeur comprise entre 0.6 et 0.4. (Dans la section 3.4.3 la valeur du de  $\eta$  optimal est de 0.67).

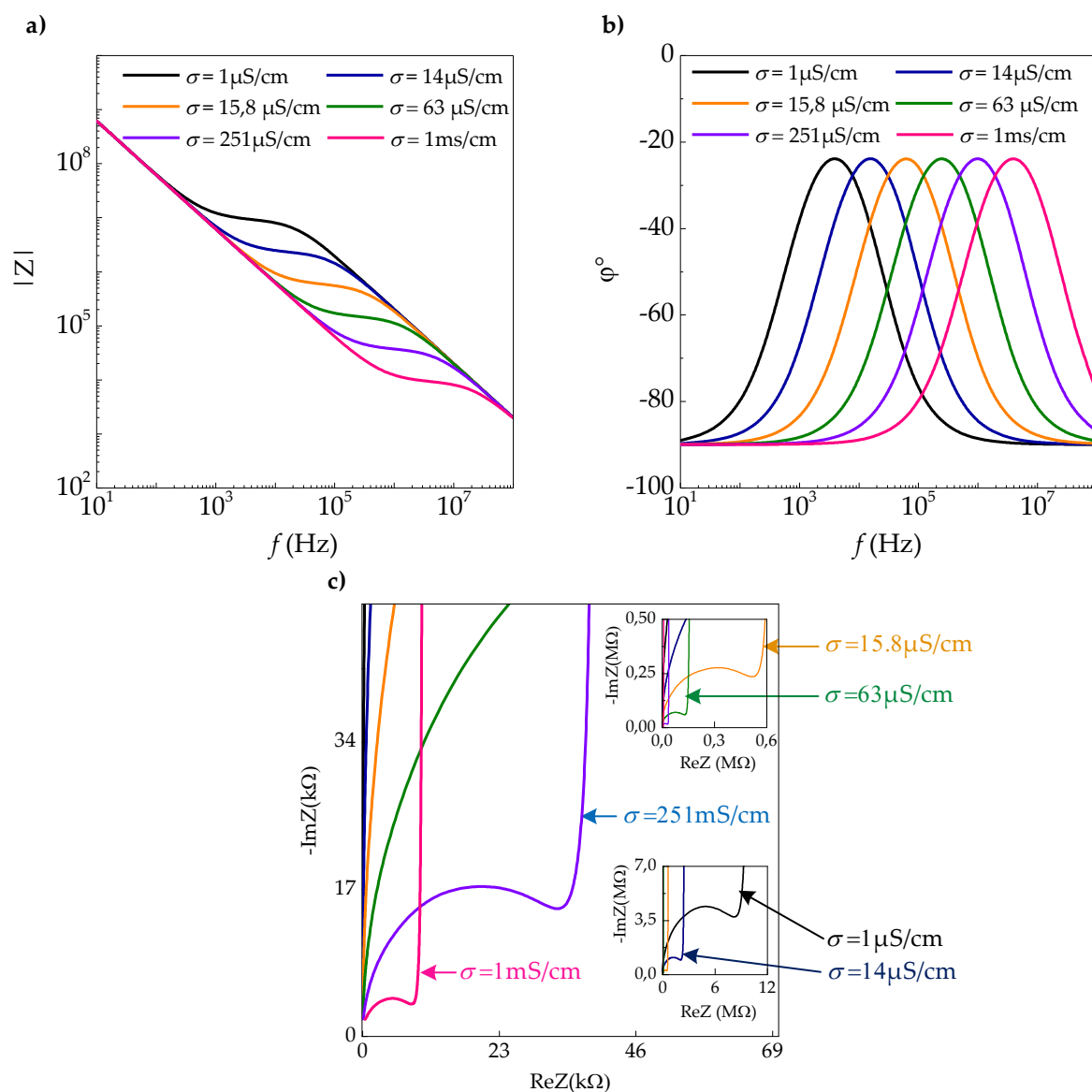


**FIGURE 3.43** Variation de  $\eta$  avec la présence de double couche pour des électrodes concentriques avec  $N = 10$ ,  $w = 10 \mu\text{m}$  et  $h = 500 \mu\text{m}$ . a) impédance en fonction de la fréquence, b) phase, c) diagramme de Nyquist, d) capacitance

### 3.4.7 Bande de mesure et sensibilité d'une structure à électrodes concentriques

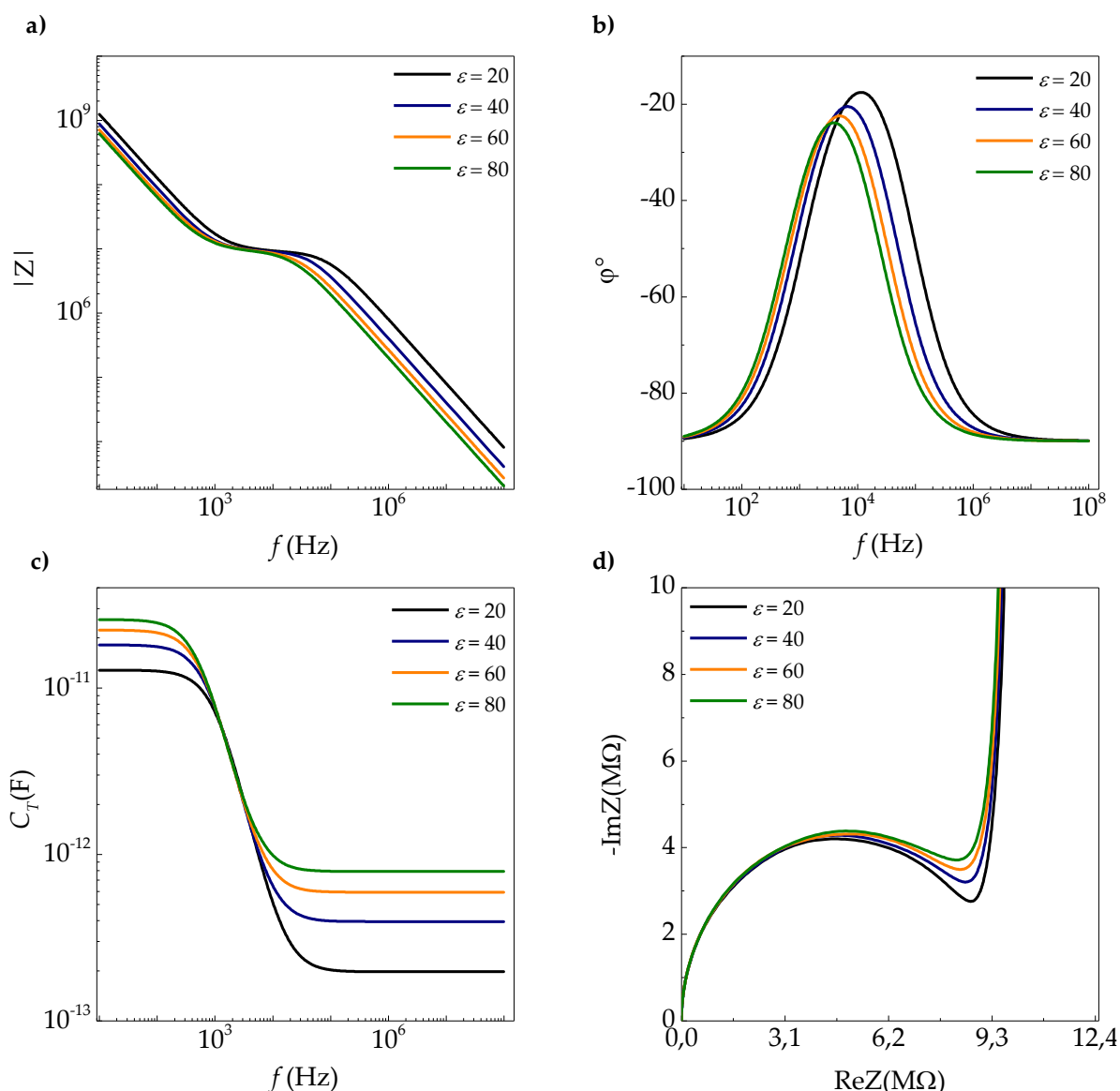
Lors des mesures, la résistance totale mesurée peut contenir des contributions de la polarisation des électrodes, d'effet double couche ou d'autres phénomènes qui se produisent généralement à l'interface électrode/électrolytes. Pour effectuer des mesures en basse fréquence, il est nécessaire de connaître la plage de fréquence de mesure dans laquelle les interférences capacitives de la double couche sont absentes. La section précédente nous a permis d'évaluer l'impédance et son comportement fréquentiel en incluant les effets de double couche tout en variant les paramètres géométriques. Elle nous a permis aussi de conclure que le nombre d'électrodes ne réduit pas l'effet capacitif de la double couche. Dans cette partie nous étudierons la

variation des paramètres diélectriques afin de déterminer la sensibilité d'une structure à électrode concentrique. La figure 3.44 présente les résultats de simulations avec une variation de la conductivité  $\sigma$  qui varie de  $1 \mu\text{S/cm}$  à  $1 \text{ mS/cm}$ . Quand  $\sigma$  augmente la résistance de solution diminue, et la fréquence critique se déplace vers les basses fréquences. Ceci est démontré dans la figure 3.44. Le diagramme de Nyquist (figure 3.44.c) permet de visualiser les grandeurs d'impédance (réelle et imaginaire) des différentes solutions ainsi que le modèle de circuit utilisée (demi-cercle avec une ligne droite inclinée qui représente l'effet capacitif de double couche). Afin de retourner aux paramètres diélectriques il est nécessaire de visualiser l'effet capacitif de solution et de double couche. Dans le cas contraire un retour aux paramètres diélectriques sera plus difficile. Dans nos cas la conductivité limite détectable d'un capteur à électrode concentrique sera limitée à  $200 \mu\text{S/cm}$  pour des solutions à base d'eau. La fréquence de coupure en hautes fréquences  $f_{c,HF}$  dépend uniquement de la conductivité électrique et de la permittivité relative.



**FIGURE 3.44** Variation de la conductivité électrique pour une structure à électrode concentrique avec  $N = 10$ ,  $R_1 = 5 \mu\text{m}$ ,  $\eta = 0,5$ ,  $w = 10 \mu\text{m}$  et  $\epsilon_r = 80$ . a) impédance, b) phase et c) diagramme de Nyquist

La variation de la permittivité relative induit uniquement une variation dans la partie capacitive du modèle de circuit et non dans la partie résistive. Plus la permittivité augmente plus la valeur absolue de l'impédance diminue, ce qui se traduit par une réduction de la bande passante et un décalage de la fréquence critique  $f_c$  et des fréquences de coupures ( $f_{c,HF}$  vers  $f_{c,BF}$ ). Les résultats de simulations représentés dans figure 3.45 ont été effectués avec  $N = 10$ ,  $\eta = 0.5$ ,  $w = 5$  et  $\sigma = 1\mu\text{S}/\text{cm}$ , l'épaisseur de la double couche électrique varie en fonction de la permittivité (équation (3.67)).



**FIGURE 3.45** Variation de la permittivité relative pour une structure à électrode concentrique, a) impédance, b) phase, c) capacitance, d) diagramme de Nyquist

Le biocapteur à électrodes interdigitées sera fabriqué sur un substrat Si qui a une conductivité électrique  $5.5\ \mu\text{S}/\text{cm}$  à  $3.7\ \mu\text{S}/\text{cm}$ . Précédemment, nous avons analysé l'effet capacitif du substrat et son impact sur la capacité totale du système qui est négligeable. Dans des mesures d'impédance, le substrat a un effet capacitif et résistif en basses fréquences ce qui se traduit par la mise en parallèle d'une résistance à une capacité comme illustrée dans la figure 3.29. La

figure 3.46 permet de visualiser la fréquence limite basse fréquence pour que l'effet de substrat soit négligé. Ces résultats de simulation ont été effectués pour une solution à  $\sigma = 100 \mu\text{S}/\text{cm}$  (conductivité de solution étalon dont on dispose) et  $\varepsilon_{\text{solution}} = 80$ . Dans le cas d'une solution à conductivité plus faible, l'effet du substrat doit être pris en considération en le remplaçant dans le modèle de circuit équivalent.

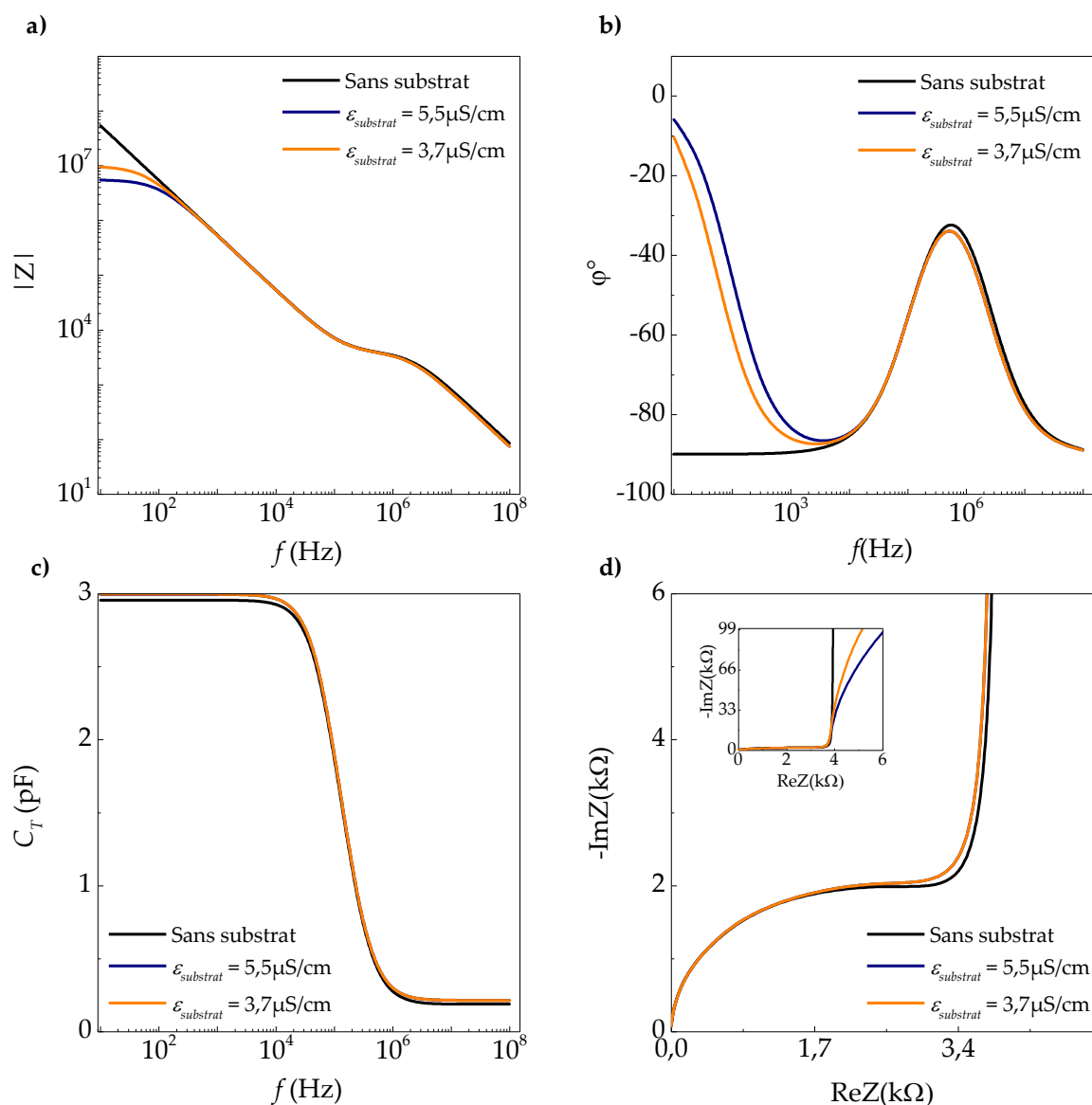


FIGURE 3.46 Effet du substrat Si a) impédance, b) phase, C) capacitance totale b) diagramme de Nyquist

### 3.5 Étude comparative entre électrode interdigitée (IDE) et électrode concentrique (CE)

L'avantage des électrodes concentriques est une meilleure adaptation pour les mesures sur liquide en goutte et une répartition du champ électrique uniforme. Dans cette section une étude comparative entre IDE (Interdigitated electrodes) et électrodes concentriques CE (Concentric electrodes) a été effectuée en sélectionnant des capteurs ayant la même surface d'électrode (ta-

bleau 3.4). Nous avons fixé le rapport de métallisation à une valeur de 0.5, la largeur d'électrode  $w=5 \mu\text{m}$  ainsi que le nombre d'électrodes (4, 8, 16, 32, 64) pour déduire la longueur d'un doigt à  $L$ . Cette étude permet de sélectionner deux capteurs qui seront fabriqués par la suite. L'objectif est d'étudier le comportement de la double couche dans les deux structures.

**TABLE 3.4** Capteurs à électrodes interdigitées et concentriques avec la même surface active d'électrodes

	Électrodes interdigitées				
	$C_1$	$C_2$	$C_3$	$C_4$	$C_5$
$N$	4	8	16	32	64
$L$	45	85	165	480	762.5
$w=g$	5	5	5	5	5
	Électrodes concentriques				
$N$	4	8	16	32	64
$w = g = r$	5	5	5	5	5
$S \text{ (m}^2\text{)}$	7.8540	2.8274	1.0681	4.169	1.632

Afin de garantir les mêmes conditions de tests, la figure 3.47 représente les résultats de simulations FEM pour les 12 capteurs avec un nombre variable d'électrodes  $\sigma = 100 \mu\text{S/cm}$ , ( $\epsilon_{\text{solution}} = 80$  et l'épaisseur de solution est de  $500 \mu\text{m}$ ). Quand la permittivité relative de la solution augmente, la capacité augmente. Dans la figure 3.47.a, on peut visualiser que les capteurs à électrodes concentriques ont une plus grande sensibilité à la variation de la permittivité relative. La capacité de solution d'un capteur à électrode concentrique est plus grande que celle d'un capteur à électrode interdigitée. Le résultat est le même pour la variation de conductivité électrique (figure 3.47.b). Cette variation est due au facteur de forme ( $\kappa_{\text{cell}}^c$ ) des capteurs CE qui est plus grand que celle des IDE. Dans la figure 3.47.c-d, nous avons analysé le comportement des deux structures à la présence de double couche. Les paramètres de la DL ont été calculés pour une permittivité relative de 80 ( $d_{DL} = 47 \text{ nm}$ ). Les capteurs CE ont une bande de mesure résistive plus importante que celle des capteurs IDE. Cela est dû à l'écart entre la  $C_{BF}$  qui est dominé par l'effet capacitif de la double couche et la  $C_{HF}$  qui représente la capacité de solution avec une faible contribution de la  $C_{DL}$ . La différence entre la  $C_{BF}$  et  $C_{HF}$  permet de déterminer si la bande de mesure résistive est importante, pour le  $C_{3,IDE}$  :  $C_{BF} - C_{HF} = 184 \text{ pF}$  alors que pour  $C_{3,CE}$  :  $C_{BF} - C_{HF} = 657 \text{ pF}$  (figure 3.47.e). Le même résultat est observé pour les autres capteurs. Les capteurs à électrodes concentriques sont plus adaptés pour des mesures en basses fréquences. Ceci est dû au rapport de métallisation qui est optimisé de telle sorte à avoir un écart important entre la capacité en basse et haute fréquence.

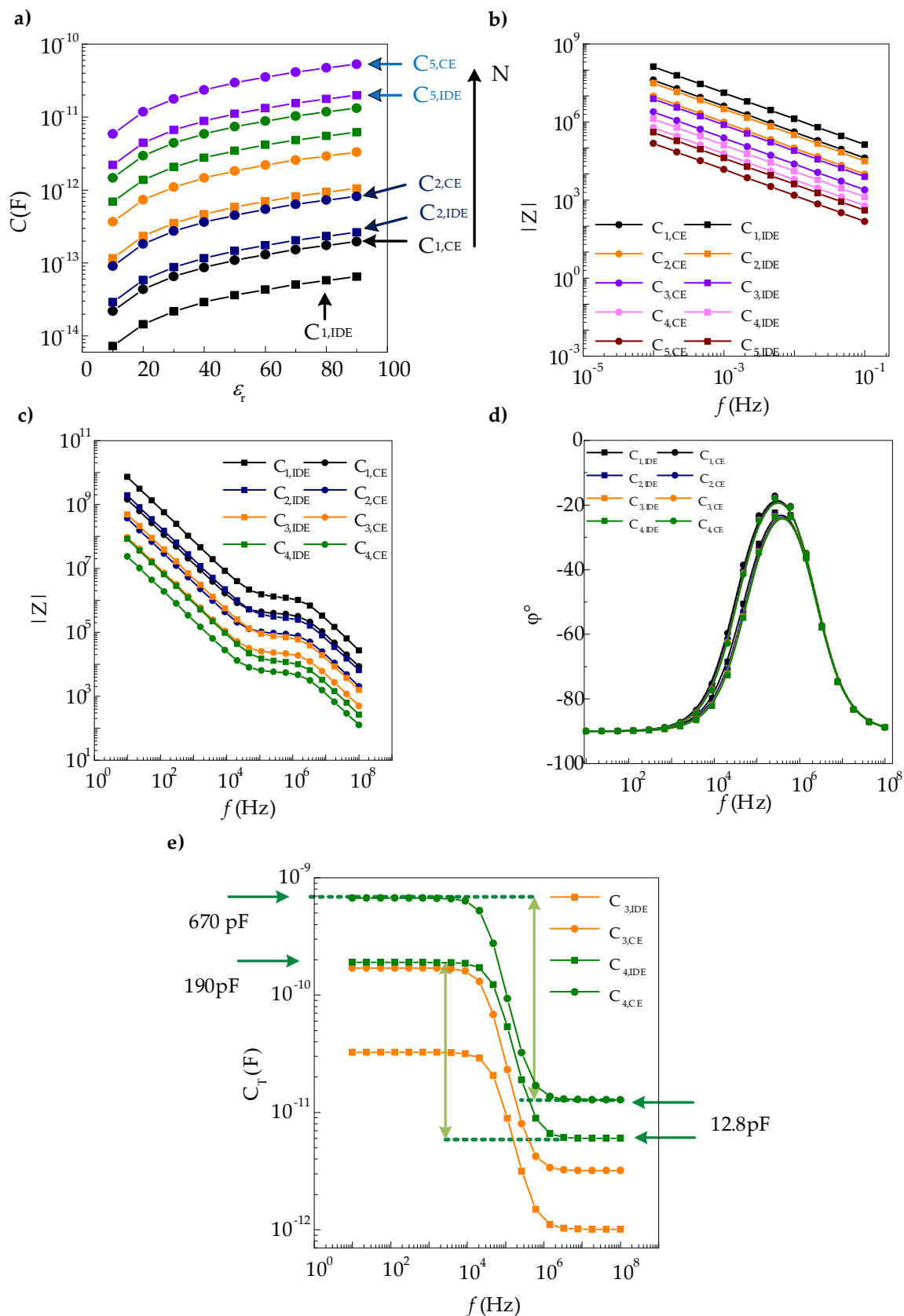


FIGURE 3.47 Résultats de simulation pour une étude comparative entre IDE et CE, a) capacité en fonction de la permittivité relative, b) résistance en fonction de la conductivité électrique de la solution, c)  $|Z|$ , d) phase en fonction de la fréquence, e) capacitance totale pour deux capteurs  $C_3$  et  $C_4$

## 3.6 Sélection des capteurs pour la fabrication

Comme décrit précédemment, nous avons choisi d'effectuer la détection de séquence ADN par spectroscopie d'impédance en utilisant des électrodes interdigitées. L'étude analytique et de simulation effectuée a permis de valider un modèle de circuit équivalent qui prend en considération les effets d'interface double couche. Nous avons sélectionné une gamme de capteurs avec des paramètres variables afin d'étudier le modèle de circuit équivalent et d'effectuer des mesures sur différentes concentrations d'ADN. Le tableau 3.5 regroupe les différents paramètres des capteurs qui seront conçus en salle blanche.

**TABLE 3.5** Capteurs à électrode interdigitée sélectionnés pour la conception en salle blanche

	$C_1$	$C_2$	$C_3$	$C_4$	$C_5$	$C_6$
$N$	500	20	310	80	80	310
$L$ (mm)	2.9	1	3.1	0.480	4	4
$w$ ( $\mu\text{m}$ )	5	30	5	3	3	5
$g$ ( $\mu\text{m}$ )	5	20	5	3	3	5
$S$ ( $\text{mm}^2$ )	7.2	0.6	4.8	0.11	0.9	1.6
$\kappa_{cell}^c$	0.71	0.01	0.048	0.019	0.15	0.617

Le capteur  $C_4$  sera modélisé pour une détection de séquence ADN tandis que les autres capteurs seront modélisés pour valider les calculs théoriques du facteur de forme et pour effectuer une étude comparative. Dans la section 3.5, nous avons effectué une étude comparative entre IDE et CE qui nous a permis de sélectionner les CE comme géométrie optimisée pour des mesures en basse fréquence. Dans le tableau ci-dessous, les capteurs sont choisis de telle sorte à avoir la même surface active  $S$  (on utilisera le même volume de biofluide, qui sera étalé sur la surface d'électrode).

**TABLE 3.6** Capteurs pour l'étude comparative

	$C_{4,IDE}$	$C_{4,CE}$	$C_{5,IDE}$	$C_{5,CE}$
$N$	32	32	64	64
$L$ ( $\mu\text{m}$ )	510		980	
$w = g$ ( $\mu\text{m}$ )	2.3	2.3	2.5	2.5
$R_1$ ( $\mu\text{m}$ )		3.75		0
$S$ ( $\mu\text{m}^2$ )	$3.75 \times 10^{-8}$	$3.75 \times 10^{-8}$	$1.47 \times 10^{-7}$	$1.47 \times 10^{-7}$



## 3.7 Conclusion

Dans ce chapitre nous avons étudié deux structures de biocapteurs adaptées pour des mesures d'impédance, à savoir les électrodes interdigitées et les électrodes concentriques. L'étude analytique sur le calcul du facteur des électrodes interdigitées a permis de déterminer avec précision les paramètres affectant le comportement d'une structure à électrodes interdigitées et de développer un modèle de circuit équivalent qui prend en considération les effets de l'interface électrode/électrolyte. Grâce à cette étude nous avons sélectionné plusieurs capteurs à électrodes interdigitées qui nous permettront de caractériser la variation de concentration d'ADN. Par la suite nous avons analytiquement déterminé le facteur de forme d'une structure à électrode concentrique, qui a plusieurs avantages, tels que la réduction de l'effet de double couche en basse fréquence, une meilleure adaptation à la forme de goutte et une meilleure distribution du champ électrique.

Les simulations effectuées dans de cette section permettent de valider le calcul analytique de la capacité (du facteur de forme également) et de modéliser différentes structures à électrodes concentriques avec la présence de double couche électrique. Le modèle de circuit qui inclut l'effet de double couche et du substrat étudié pour les électrodes interdigitées est aussi valable pour des électrodes concentriques. Cette étude a permis également de proposer un rapport de métallisation optimal pour des mesures en basse fréquence. Une fois la théorie des électrodes concentriques finalisée, nous avons effectué une étude comparative entre CE et IDE. Cette dernière a démontré que les CE ont un avantage considérable en termes de réduction d'effet double couche qui se concrétise par une réduction de la phase (figure 3.47). Dès lors, nous avons sélectionné différents dispositifs qui ont la même surface d'électrode et qui sont destinés à une étude comparative. Dans les deux études (IDE et CE) nous avons pris en considération dans les simulations et le calcul analytique l'effet du substrat. Le choix de substrat a été effectué en fonction de la dimension des électrodes. La plus petite grandeur à respecter dans le cas de l'étude comparative est de  $2.5 \mu\text{m}$  qui est très proche de la limite de la lithographie optique et donc dans ce cas nous avons conçu ces capteurs en lithographie électronique. Pour l'étude analytique des IDE nous avons opté pour une conception en lithographie optique.

## Chapitre 4

# Mesure expérimentale

### 4.1 Introduction

La plupart des méthodes de détection d'ADN conventionnelles utilisant des étiquettes fluorescentes [124]. Ces méthodes nécessitent un pré conditionnement des échantillons [125]. En effet, beaucoup de produits commerciaux utilisent l'intensité de fluorescence d'un échantillon pour quantifier des fragments d'ADN [126]. Ces méthodes qui utilisent des techniques d'étiquetage exigent une instrumentation très coûteuses et fortement précise, mais présentent des interférences imprévisibles dans le système de détection qui peut mener à des résultats imprécis [127]. Les capteurs qui utilisent la détection électrique au lieu de l'optique permettent une détection sans étiquette ou marqueurs [128, 129]. Ces derniers sont basés sur des technologies comme le transfert de charge [130] (capteur basée sur l'emploi de transistor à effet de champ), capteur capacitif [131], capteur d'impédance [132]. Récemment l'impédancemétrie a été considérée comme technique de nouvelle génération et un outil puissant pour la biodétection [119]. Les électrodes interdigitées (IDE) sont actuellement implémentées dans différents dispositifs de détection, les capteurs à ondes acoustiques de surface (SAW), les capteurs chimiques ainsi que des MEMS. Ils ont été optimisés pour réaliser des tâches précises en détection ; cependant, l'optimisation pour la détection d'ADN n'a pas encore été effectuée. La puissance du signal de sortie des IDE est conditionnée par la conception de la zone active, de la largeur et de l'espace-ment de l'électrode. Les données d'impédance sont corrélées à un modèle de circuit équivalent. De nombreuses recherches dans ce domaine ont été focalisées sur l'interface entre l'électrode et l'électrolyte, mais elles sont généralement adaptées pour des macros électrodes où la profondeur de pénétration du champ électrique traverse légèrement la double couche. Le modèle de circuit qu'on propose est adapté pour des mesures en basse fréquence et permet une prédiction exacte de la fréquence optimale pour extraire la conductivité de la solution. A cette fréquence, la phase est différente de zéro, car on n'observe pas uniquement l'effet résistif de la solution.

L'utilisation de la bio impédance comme technique de détection corrélée à un modèle de circuit équivalent permettra un retour significatif sur la variation de concentration d'ADN. La variation de la concentration d'ADN est relativement liée à la Polymérase Chaîne Réaction (PCR). Au cours des dernières décennies, des progrès de la technologie de PCR et d'autres techniques d'amplification de signal et de cible d'ADN ont conduit à ce que des diagnostics moléculaires soient effectués. De telles techniques sont conceptuellement simples, très spéci-

fiques, sensibles et susceptibles d'être automatisées. La PCR est utilisée de plus en plus dans les milieux de diagnostic de routine. Dans les laboratoires de diagnostic, l'utilisation de la PCR est limitée par le coût et parfois par la disponibilité d'un volume d'échantillon de test adéquat. Depuis, la PCR a été appliquée avec succès dans de nombreuses zones de diagnostic d'acide nucléique [89], y compris l'analyse de suppression de gène, l'analyse de mutation et de polymorphisme, l'analyse quantitative et la détection d'ARN. Dans le domaine des maladies infectieuses, la technique s'est révélée être une méthode précieuse pour l'identification des virus, bactéries et parasites.

Ce dernier chapitre traite les mesures d'impédance effectuées pour valider notre approche théorique. Dans un premier temps nous décrivons le dispositif expérimental utilisé dans nos mesures ainsi que les différents obstacles rencontrés durant la conception des capteurs. Dans un deuxième temps, nous abordons la caractérisation des capteurs par des mesures à vide, suivi par des mesures sur des solutions étalons. Ces mesures nous permettent de vérifier le bon fonctionnement des capteurs et de valider le modèle du circuit équivalent. Dans la troisième partie, les résultats obtenus sur des solutions à concentration de séquence d'ADN variable sont présentés. Une étude comparative entre capteur à électrodes interdigitées et à électrodes concentriques est présentée à la fin du chapitre.

## 4.2 Micro/Nano-fabrication

La Micro / nano-fabrication est un terme générique qui décrit la fabrication de structures miniaturisées, de taille micrométrique ou plus petite. C'est un processus en plusieurs étapes qui combine une variété de techniques de modélisation ainsi que différentes disciplines telles que la science des matériaux, la chimie, la physique, la biologie et l'ingénierie.

### 4.2.1 Conception des capteurs en photolithographie

La lithographie optique ou la photolithographie utilise la lumière UV pour transférer les modèles d'un masque au substrat. Le photomasque Cr que nous avons utilisé a été conçu par le centre de compétence CCMinalor (figure 4.1).

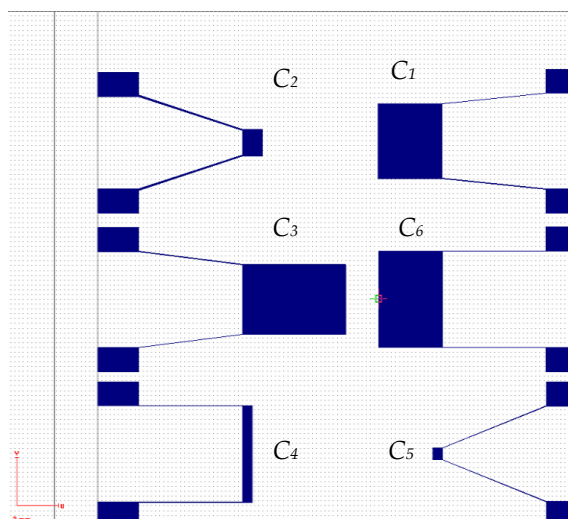


FIGURE 4.1 Design du masque Cr pour la photolithographie fait sous le logiciel du RAITH 150-2

La figure suivante (4.2) représente les étapes de fabrication des capteurs à électrodes interdigitées pour la détection de séquence d'ADN ( $C_5$ ) et pour la validation théorique du modèle de circuit équivalent développé dans la section 3.6.

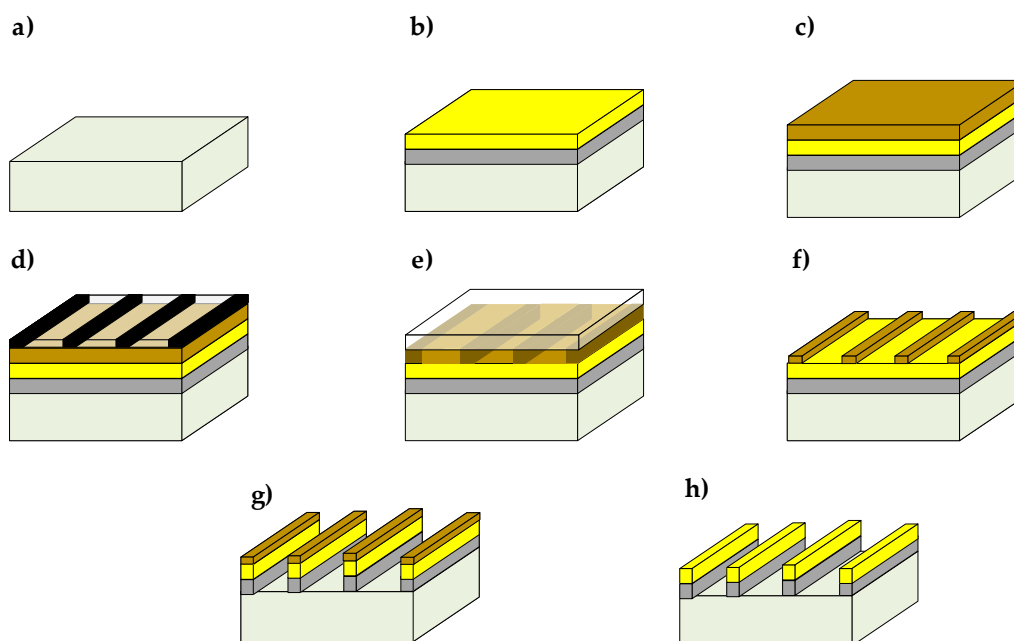
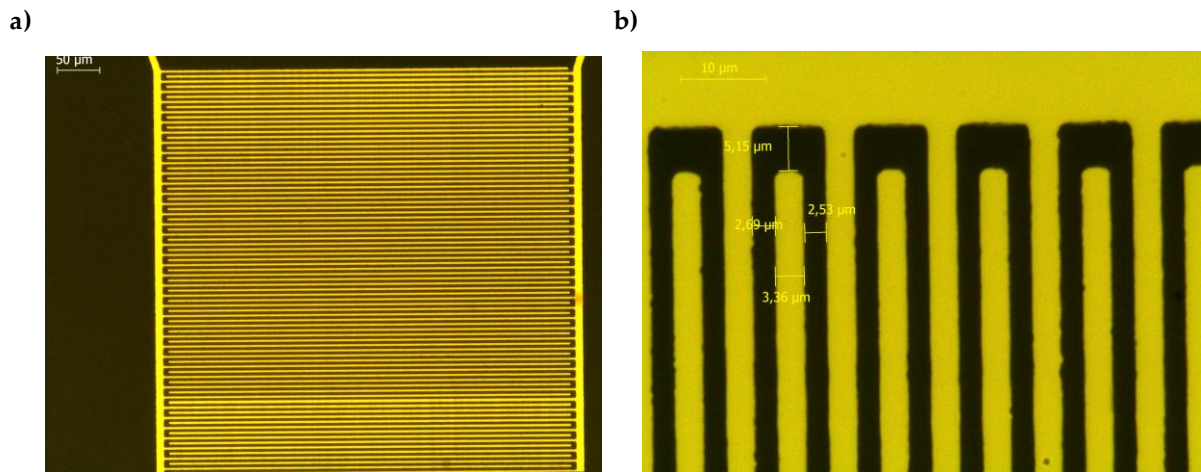


FIGURE 4.2 Processus de microfabrication en photolithographie, a) nettoyage du substrat de verre, b) dépôt de couche mince (Au/Cr), c) étalement de la résine photosensible (S1813), d) contact avec le masque Cr en hard-contact et alignement des motifs (MJB4), e) développement (MF319), g) gravure ionique, f) retrait de résine en utilisant l'acétone et ultrason

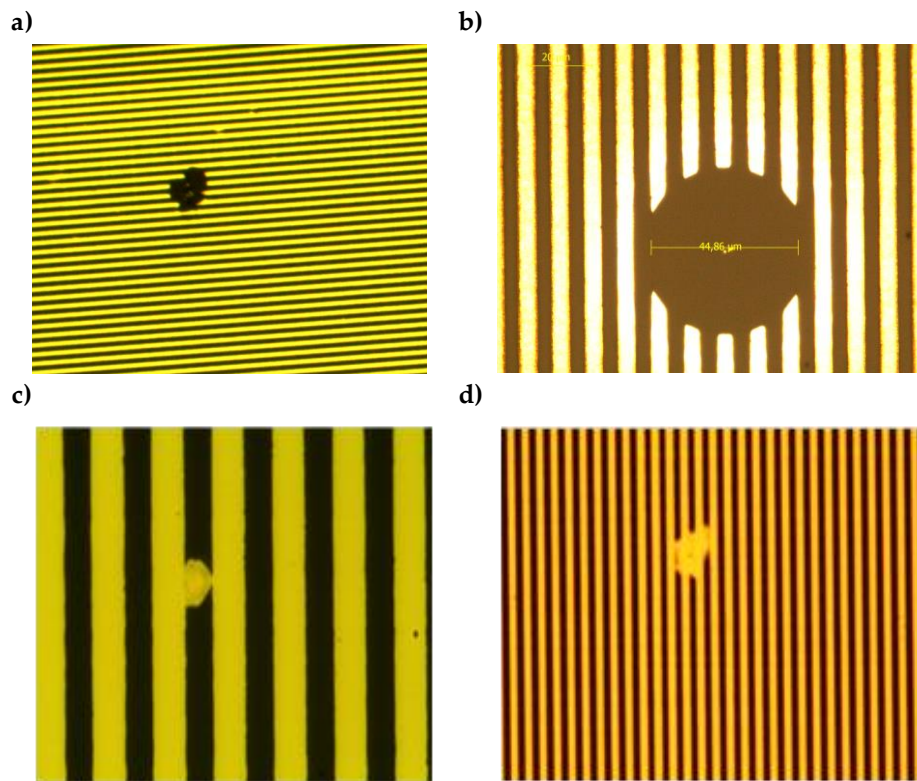
Plusieurs paramètres affectent le processus de lithographie. En plus du nettoyage, les paramètres tels que le temps d'exposition, le temps de développement et le contact entre le masque et le substrat. Si les paramètres ne sont pas choisis correctement des problèmes tels que la sous/surexposition, fissures dans la couche métallique, surdéposition et décollage des électrodes peuvent apparaître lors de la caractérisation. Une fois le capteur réalisé en suivant le

processus illustrée en figure 4.2, nous avons pris quelques photos du capteur  $C_4$  pour effectuer une caractérisation et vérification des tailles et des dimensions des microélectrodes.



**FIGURE 4.3** Vue au microscope optique a) capteur  $C_4$ , b) dimensions des microélectrodes

Plusieurs problématiques ont été rencontrées lors de la microfabrication tel que le dépôt de poussière et la rugosité de surface des substrats de verre utilisés ( $4 \times 4$  cm). Ces contraintes ne nous ont pas inciter à concevoir les autres dispositifs par cette procédure (figure 4.4).

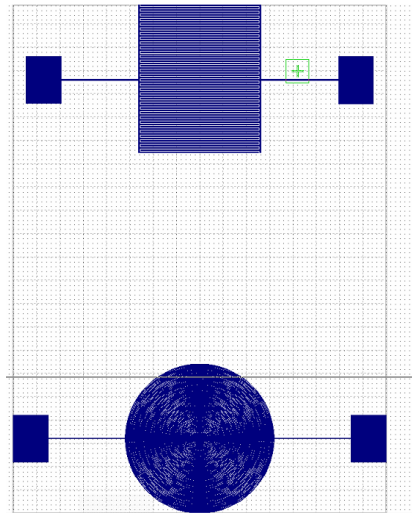


**FIGURE 4.4** Vue au microscope des capteurs défectueux, a-b) mauvais étalement de la résine présence de bulle d'air, c-d) défaut de rugosité de surface des substrats de verre

Une fois les géométries du capteur  $C_4$  vérifiées, l'épaisseur des électrodes a été mesurée par profilomètre (Tencor P6) et estimée à  $1.2 \mu\text{m}$ .

### 4.2.2 Conception des capteurs en lithographie électronique

La lithographie en faisceau électronique est très similaire à la photolithographie, à l'exception des matériaux (c'est-à-dire résine, développeur) et l'étape d'exposition. La lithographie à faisceau électronique est une technique d'écriture directe sans masque contrairement à la photolithographie. Un faisceau d'électrons focalisé est dirigé sur la surface d'un substrat revêtu d'un matériau sensible au faisceau d'électrons qui est le poly-méthyl-méthacrylate (PMMA).



**FIGURE 4.5** Layout fait avec le logiciel Raith-150 des deux capteurs à électrodes interdigitées ( $C_{IDE,5}$  et du capteur à électrode concentrique  $C_{CE,5}$ )

Les électrons émis sont concentrés dans de petites zones par des lentilles électromagnétiques et focalisés sur la surface du substrat. Le faisceau électronique brise les liaisons dans le polymère (PMMA) et modifie la composition chimique. L'élimination sélective des zones exposées se fait avec un mélange de solvants organiques, la méthyl-isobutyl-cétone et l'alcool isopropylique (MIBK : IPA-1 :3). Après l'étape de développement, des couches minces de métal sont déposées sur l'échantillon (Ti/Au) et le décollage de la résine avec de l'acétone se réalise comme dans la photolithographie. La dose de faisceau d'électron a été ajustée pour diminuer les effets de rétrodiffusion. Une fois la dose sélectionnée, nous avons choisie de fabriquer les capteurs  $C_{CE,5}$  et  $C_{IDE,5}$  sur un substrat de Si (figure 4.6).

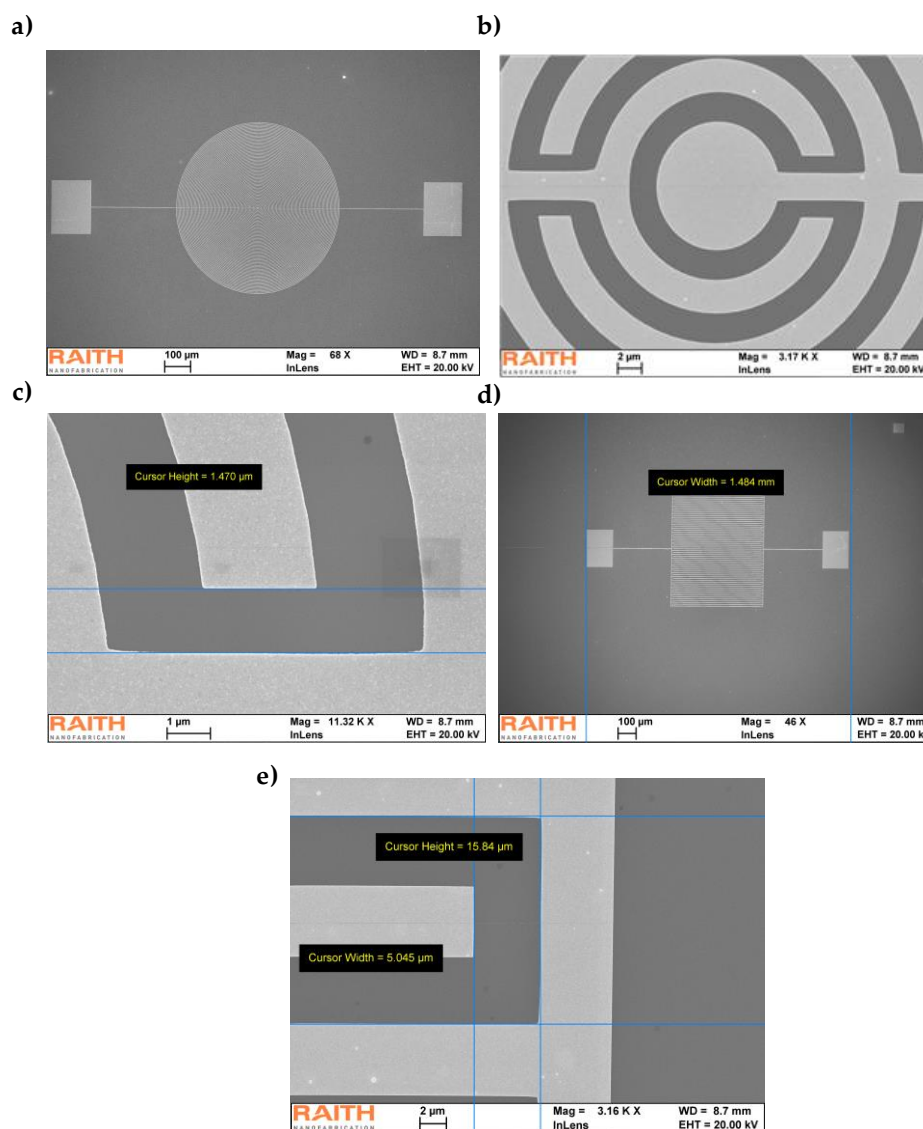


FIGURE 4.6 Vue au microscope à balayage électronique (SEM) du RAITH 152-2. a-b-c)  $C_{CE,5}$  et d)-e)  $C_{IDE,5}$

### 4.3 Chaîne de mesure

Les contraintes liées aux mesures de biofluide et de séquence d'ADN sont très spécifiques et nécessitent un appareil de mesure qui requiert : une bande de mesure entre 100 KHz et 10 MHz (sélectionner lors des simulations), une large gamme de mesure d'impédance (du  $K\Omega$  aux  $M\Omega$ ), un générateur de signaux dans une gamme comprise entre 10 mV et 1 V et un système d'acquisition rapide. D'après les spécifications précédentes notre choix s'est orienté vers un appareil de type amplificateur à verrouillage de phase « lock-in Amplifier » dont le principe de fonctionnement est illustré dans la figure 4.7. Le lock-in amplifieur est doté d'un générateur de signaux qui permet d'envoyer deux signaux déphasés de  $\pi/2$  au système étudié, le signal réponse est mesuré et envoyé vers un démodulateur qui est composé de deux multiplieurs et deux filtres passe bas. Les deux sorties des deux filtres donnent des valeurs proportionnelles à la partie réelle et à la partie imaginaire du signal d'entrée. Une fois que les parties réelles et



imaginaires des signaux d'entrée ont été déterminées, l'impédance complexe du système peut être calculée. L'avantage du lock-In amplifieur est la suppression des composants parasites tels que les harmoniques.

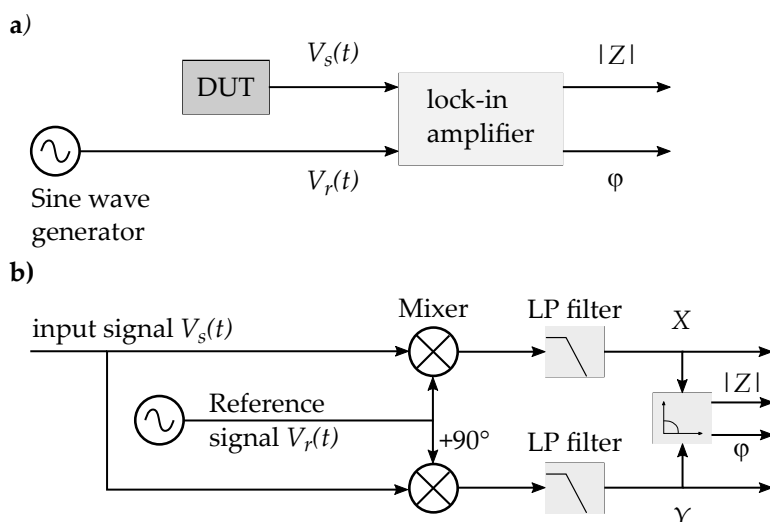


FIGURE 4.7 Lock-In amplifieur a) principe de fonctionnement, b) schéma détaillé

Notre choix s'est porté sur l'amplificateur HF2IS de Zurich Instrument (figure 4.8). Le HF2IS se compose de 4 blocs analogiques haute fréquence, 2 blocs auxiliaires basse fréquence, le bloc de traitement numérique interne et les interfaces matérielles. Le signal à mesurer est connecté à l'une des deux entrées analogiques à haute fréquence où il est amplifié sur une plage définie, filtré et numérisé à très haute vitesse. Cet appareil dispose d'une gamme de mesure de signaux analogiques de 0.1  $\mu$ Hz à 50 MHz, à la possibilité de générer et mesurer jusqu'à 8 signaux de fréquences différentes simultanément, permet d'effectuer des mesures dans une gamme d'impédance de 100 m $\Omega$  à 10 G $\Omega$ , 2 sorties 50  $\Omega$  et deux entrées différentielles 50  $\Omega$ /1M $\Omega$  pouvant être utilisées en mesure simple ou différentielle et un générateur de signaux de sortie avec des plages de  $\pm 10$ , mV,  $\pm 100$  mV,  $\pm 1$  V ou  $\pm 10$  V.



FIGURE 4.8 Photographie de l'appareil HF2IS de Zurich Instrument

Un des avantages de cet équipement est la possibilité d'intégrer un préamplificateur supplémentaire (figure 4.9) qui en haute fréquence permet d'effectuer des mesures à faible impédance en dépit de l'impédance d'entrée. L'amplificateur de courant est de type transimpédance et peut être interfacé directement avec le HF2IS.

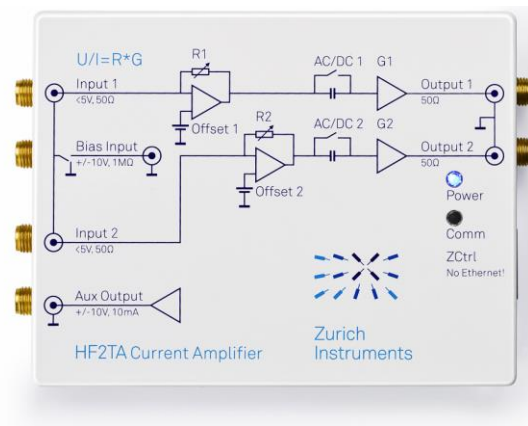


FIGURE 4.9 Photographie de l'amplificateur de courant HF2TA de Zurich Instrument

### 4.3.1 Type de mesure d'impédance

La partie la plus critique de la mesure est la connexion entre le capteur et l'analyseur. Différents types de mesure (mesures à deux, trois et quatre points) permettent de réduire les effets parasites. Les mesures en deux points (2T) sont utilisées quand la tension générée par l'appareil est considérée identique à celle aux bornes du système à mesurer, tandis que les mesures en quatre points (4T) sont plus précises, permettent la réduction d'effets induits par la chaîne de mesure (impédance des câbles et de l'appareil) et peuvent être utilisées pour des impédances faibles et moyennes. La figure 4.10 illustre les deux configurations (2T et 4T).

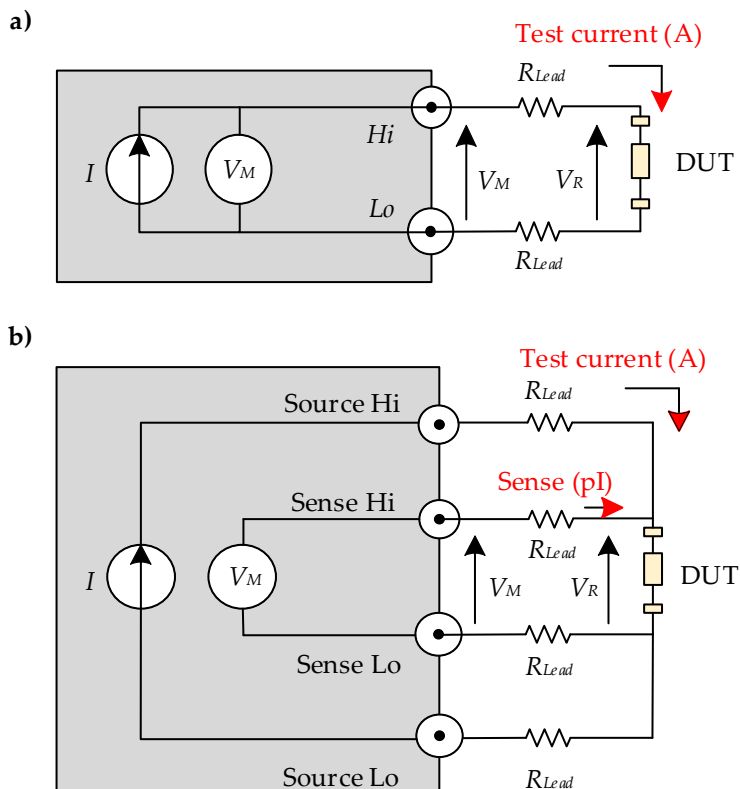
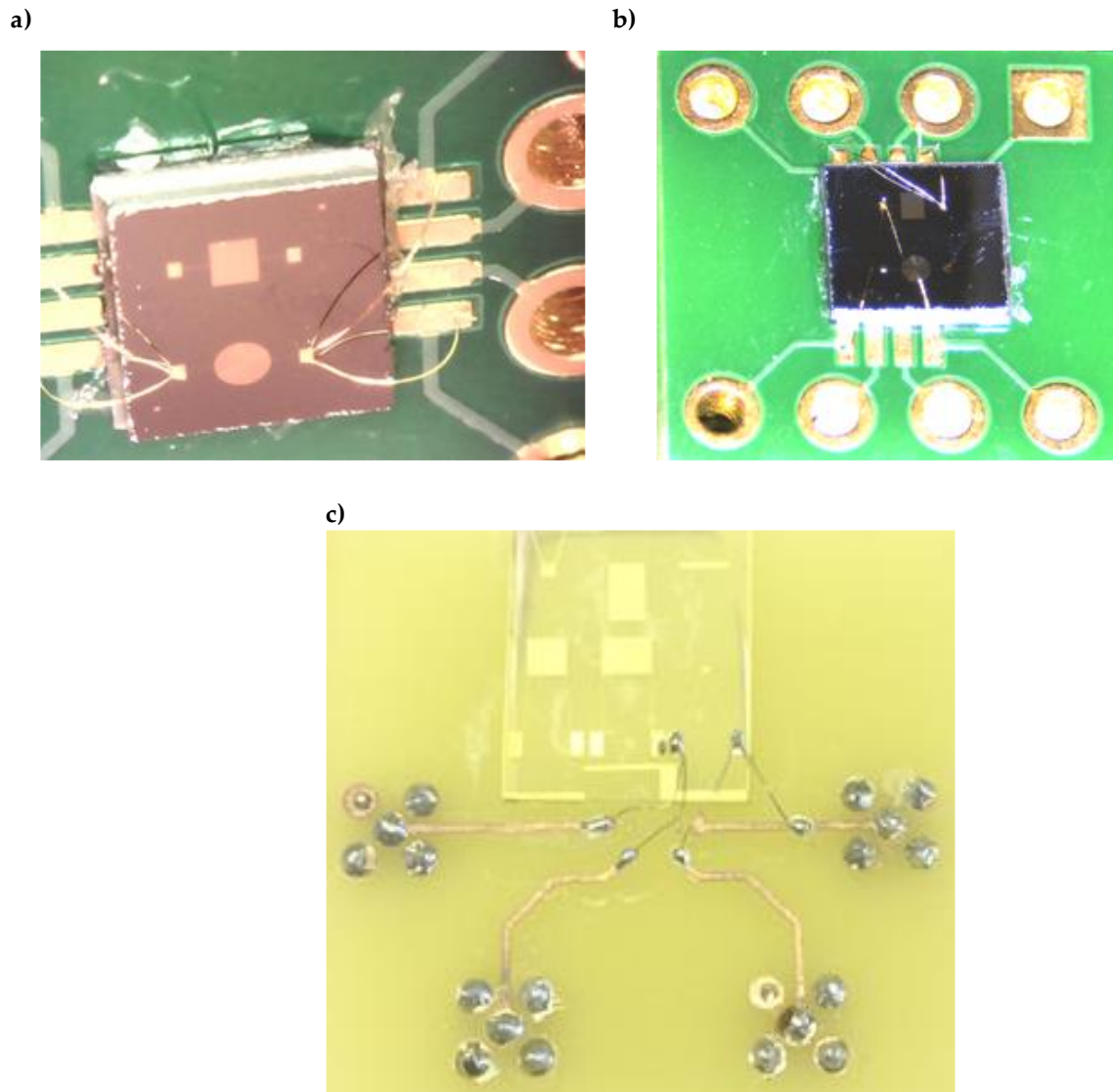


FIGURE 4.10 Configuration deux points et quatre points, a) 2T, b) 4T

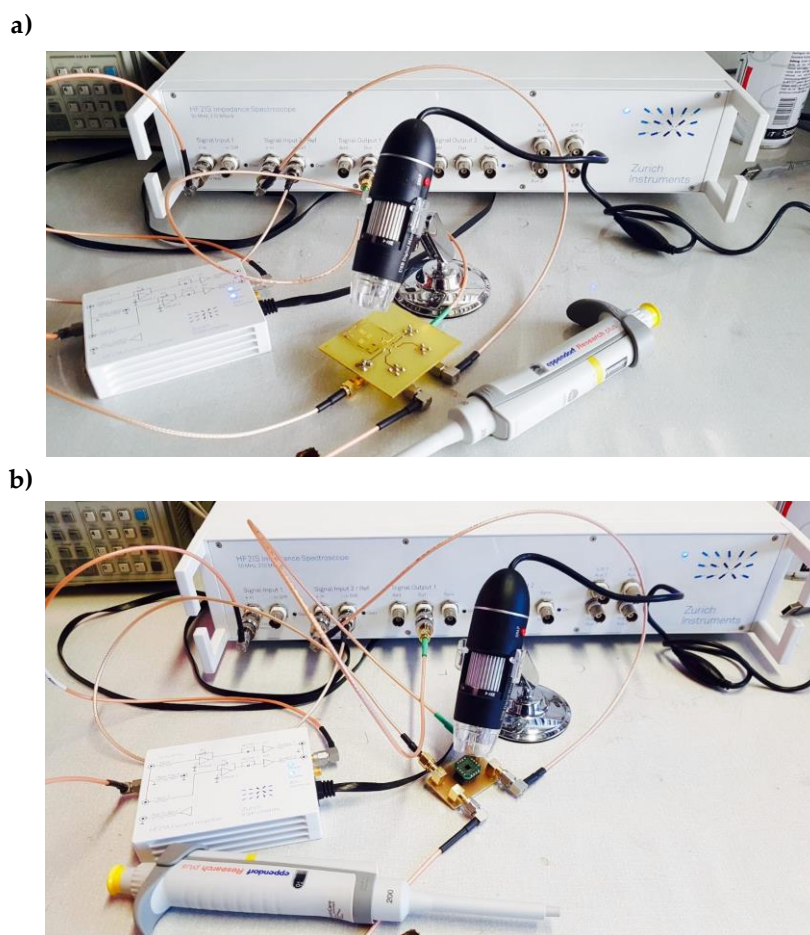
### 4.3.2 Mise en place de la chaîne de mesure

Après avoir sélectionné le dispositif de mesure (impédancemètre HF2IS et amplificateur de courant HF2TA), la prochaine étape consiste à réaliser l'interface entre les différents capteurs et le dispositif de mesure. Dans la section précédente nous avons réalisé trois capteurs. Le premier est dédié aux mesures d'impédance sur des solutions d'ADN ( $C_4$ ) et les deux autres capteurs pour l'étude comparative entre capteurs à électrodes interdigitées et concentriques ( $C_{IDE,5}$  et  $C_{CE,5}$ ). Afin de connecter les différents capteurs et l'appareil de mesure, deux cartes de circuit imprimé ont été réalisées (figure 4.11) munies d'un emplacement pour quatre connecteurs type SMA. Dans la figure 4.11.b-c, le capteur sera collé aux PCB et les connexions entre les pads et les pistes en cuivre ont été simplement faites par soudure d'un fil d'étain. Pour le capteur ( $C_{IDE,5}$  et  $C_{CE,5}$ ) nous avons choisi de coller les deux capteurs sur un adaptateur MSOP double face avec des trous métallisés : l'utilisation de l'adaptateur permet d'éviter une soudure directe sur le capteur. La connexion entre le capteur et l'adaptateur est réalisée par wire bonding (fil d'or  $\varnothing = 20\mu\text{m}$ ).



**FIGURE 4.11** Photo des différents capteurs utilisés, a) capteur à électrodes concentriques  $C_{CE,5}$ , b) capteur à électrodes interdigitées  $C_{IDE,5}$ , capteur à électrodes interdigitées  $C_4$  ( $N = 50$ ,  $w = 3 \mu\text{m}$ ,  $\eta = 0.5$ ,  $L = 480 \mu\text{m}$ )

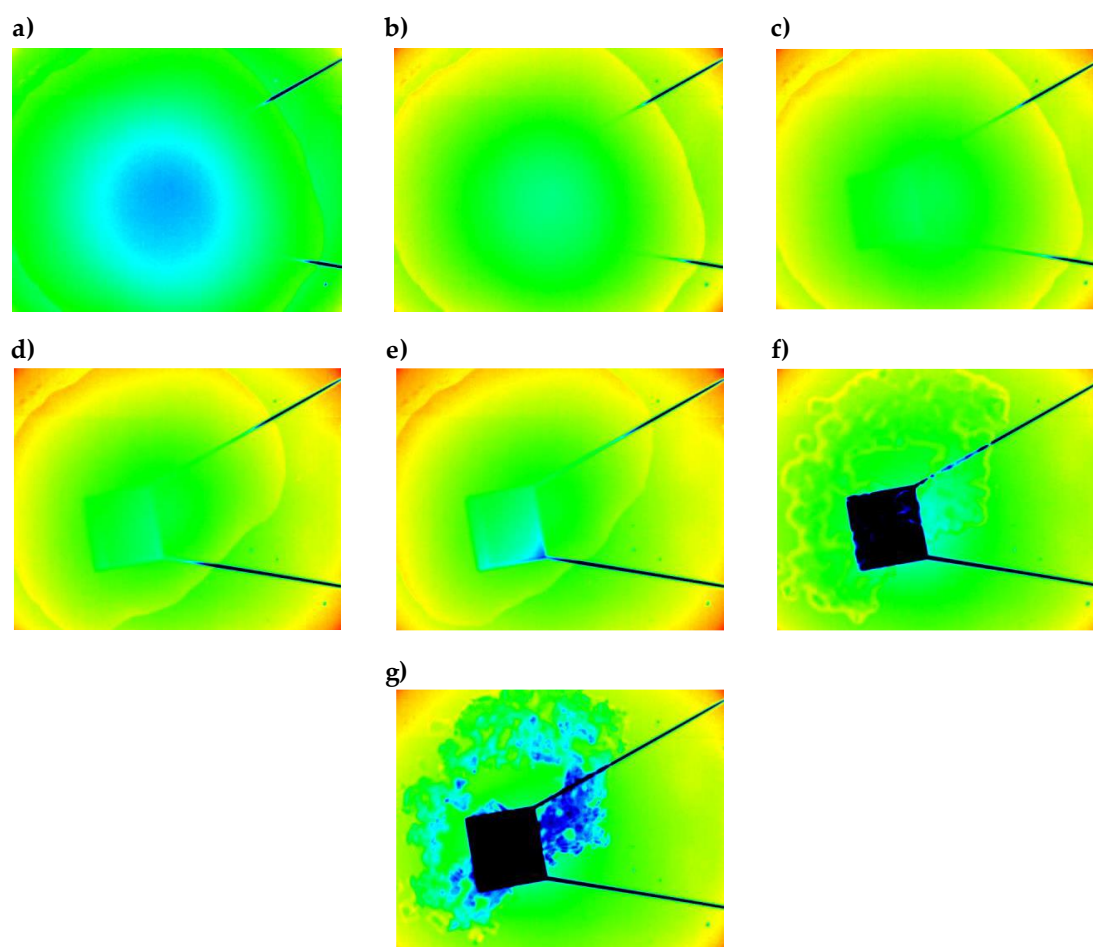
Le banc de mesure final est composé d'une carte d'interface contenant le capteur. Celle-ci est connectée à l'impédancemètre et à l'amplificateur de courant par le biais de cordons SMA de faibles longueurs (50 cm), afin de réduire au maximum la longueur de la boucle de mesure. L'appareil de mesure est connecté via un cordon USB à un PC pour commander et récupérer les données (figure 4.12).



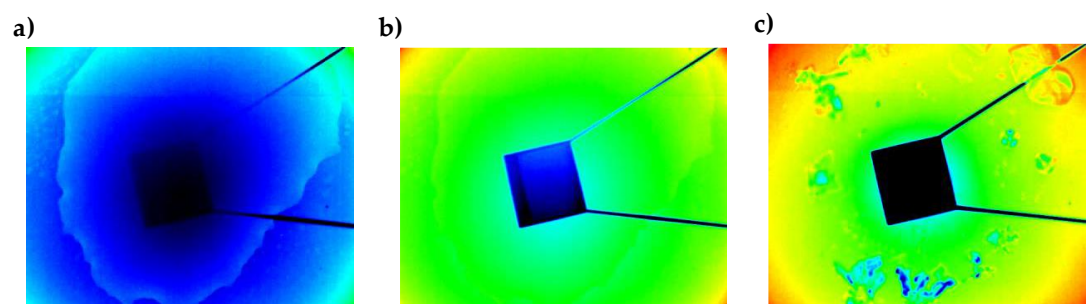
**FIGURE 4.12** Banc de mesure utilisé, composé d'une caméra pour le positionnement de goutte, d'une carte d'interface supportant le capteur, de l'impédancemètre HF2IS avec son préamplificateur et d'une micro-pipette pour le contrôle de volume. a) banc de mesure du capteur  $C_4$  et b) banc de mesure utilisée dans l'étude comparative entre capteur à électrodes interdigitées  $C_{IDE,5}$  et à électrodes concentriques  $C_{CE,5}$

### 4.3.3 Évaporation

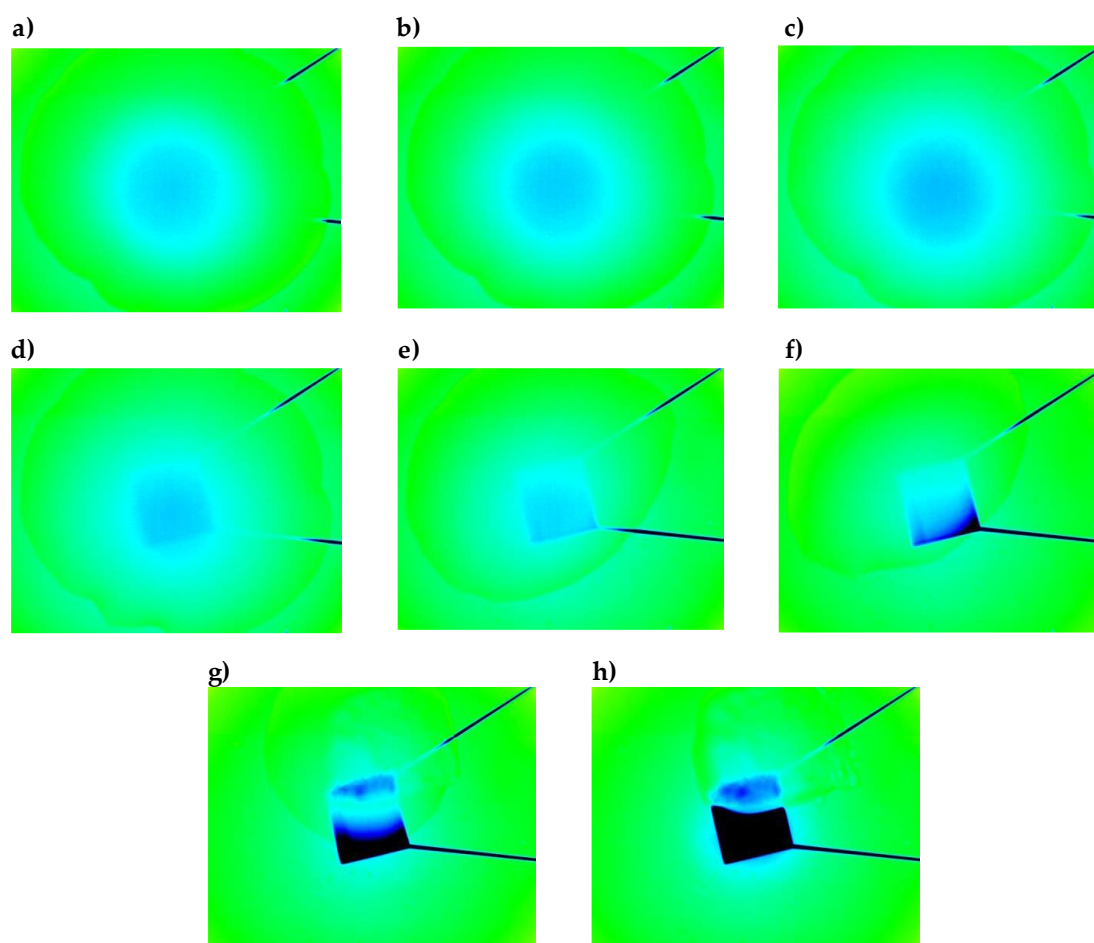
L'évaporation est un phénomène non négligeable dans les mesures des milieux fluidiques, car elle modifie le volume et la densité de la goutte. Ce dernier est très présent pour des volumes de goutte très faibles, ce qui nécessite des mesures très rapides. Avec des solutions à concentration d'ADN, il est très important de garantir une rapidité de mesure. Dans le travail de Aida Ebrahimi [133], des mesures d'impédance sur une concentration fixe d'ADN ont été effectuées en fonction du temps et permettent de visualiser l'augmentation de la conductivité électrique en fonction de l'évaporation de la goutte. Ceci implique que dans notre cas les mesures doivent être effectuées rapidement afin de garantir la corrélation entre la concentration d'ADN et la conductivité électrique. Afin de déterminer le temps nécessaire pour chaque volume de goutte utilisée dans nos mesures, nous avons utilisé une solution à conductivité étalon pour visualiser l'évaporation de la goutte en utilisant une caméra thermique (figure 4.13, figure 4.14 et figure 4.15).



**FIGURE 4.13** Photo prise avec caméra thermique à acquisition rapide d'une goutte de  $0.20 \mu\text{L}$ . a) 36 sec, b) à g) 2 min à 6 min avec un pas d'une minute



**FIGURE 4.14** Photo prise avec caméra thermique à acquisition rapide d'une goutte de  $0.01 \mu\text{L}$ . a) 39 sec, b) 1 min et c) 2 min



**FIGURE 4.15** Photo prise avec caméra thermique d'une goutte de  $1.30 \mu\text{L}$ . a) 36 sec, b) à g) 2 min à 6 min avec un pas d'une minute

De la figure 4.13 et 4.15 on peut visualiser qu'à partir d'une minute quel que soit le volume utilisé, la goutte s'évapore très rapidement. Notons que les solutions étalons sont essentiellement faites par un mélange de KCl et  $\text{H}_2\text{O}$ . L'évaporation de la goutte permet aux molécules d'eau de passer à l'état gazeux [134] laissant ainsi une concentration très importante de molécule de KCl à la surface des électrodes. Le nettoyage du capteur doit être effectué après chaque mesure dans un intervalle de 2 minutes. Afin de garantir la reproductibilité des mesures, nous opterons pour un rinçage à l'eau déionisée directement après chaque mesure. La procédure de nettoyage standard est :

- nettoyage à l'ultrason et à l'acétone pendant 2 minutes,
- nettoyage à l'isopropanol,
- rinçage à l'eau déionisée,
- séchage à l'azote.

## 4.4 Capteurs à électrodes interdigitées et mesure sur solution ADN

Le chapitre précédant nous a permis de valider par deux méthodes (analytiquement et par simulation) le modèle de circuit équivalent. Nous utiliserons ce modèle (figure 4.16) afin d'extraire les paramètres diélectriques des solutions à concentrations variables de séquence d'ADN en utilisant les équations 3.28 et 3.37.

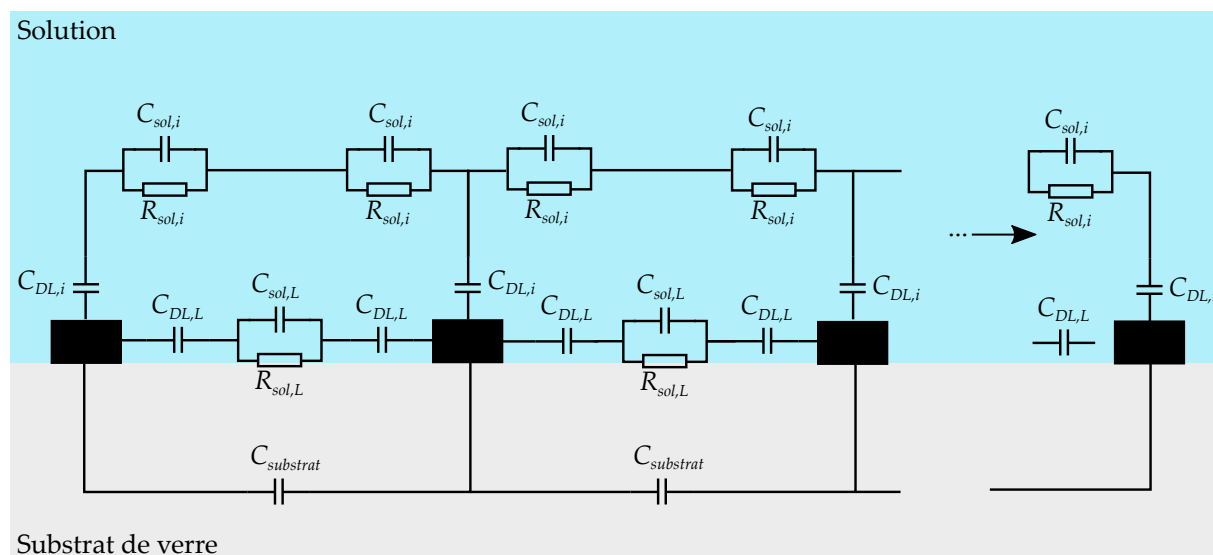


FIGURE 4.16 Modèle de circuit équivalent

Dans un premier temps, il est nécessaire d'effectuer une caractérisation du capteur en système ouvert afin de mesurer la capacité de couplage entre électrodes. Cette caractérisation nous permet de déterminer la permittivité du système à vide (mesure directe sur substrat). Par la suite, nous utiliserons des solutions de conductivité étalon afin de valider le modèle de circuit, et le calcul du facteur de forme  $\kappa_{cell}^c$ .

### 4.4.1 Caractérisation en système ouvert

La figure 4.17 présente le spectre d'impédance et de phase obtenue avec des mesures sur le capteur  $C_4$  ( $N = 80$ ,  $w = 3\mu\text{m}$ ,  $\eta=0.5$  et  $L = 480\mu\text{m}$ ). La plage fréquentielle étudiée va de 1 kHz à 1 MHz. Notons que les mesures ont été effectuées à la même température ( $T = 25^\circ\text{C}$ ) et répéter 20 fois.



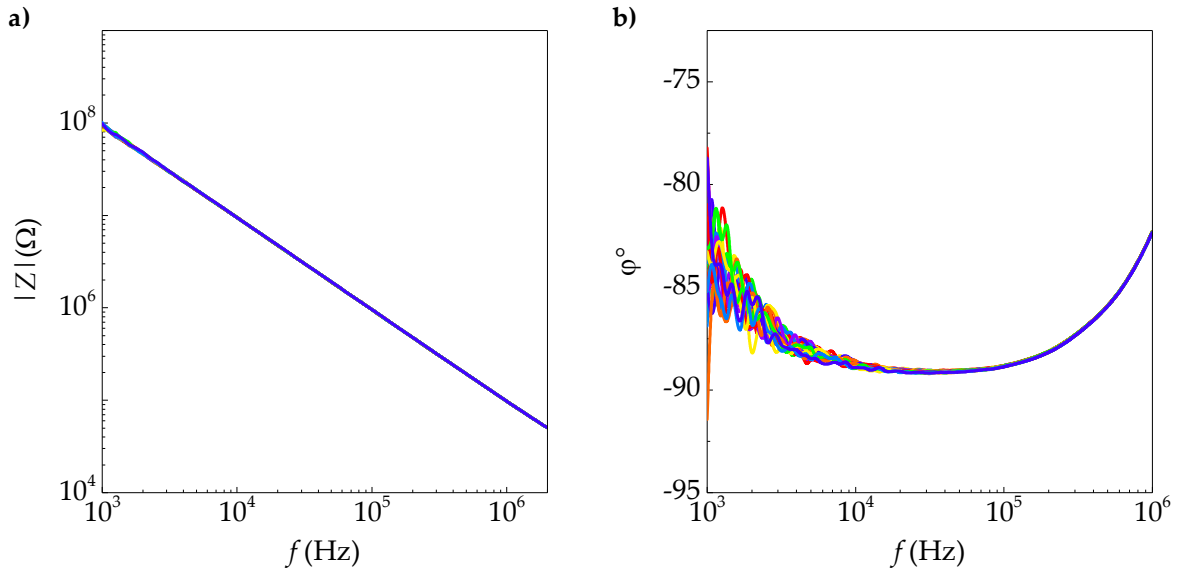


FIGURE 4.17 Mesure en système ouvert du capteur  $C_5$ . a) l'impédance, b) la phase

On peut visualiser dans la figure 4.17 que les mesures montrent les caractéristiques fréquentielles d'une capacité avec une décroissance linéaire de l'impédance, ce qui est traduit par une phase continue et constante autour de  $-88^\circ$  dans la plage fréquentielle  $[10^4 \text{ Hz} - 10^5 \text{ Hz}]$ . Les fluctuations présentes aux fréquences  $< 1 \text{ MHz}$  sont dues aux éléments parasites dans la configuration (par exemple, les câbles, les connecteurs, les ports d'entrée) et le déphasage non calibré dans la configuration. La capacité équivalente d'un système ouvert (mesure des paramètres diélectriques du substrat) peut être calculée analytiquement :

$$Z_{\text{substrat}} = \frac{N}{j\omega C_{\text{substrat}}/L} \quad (4.1)$$

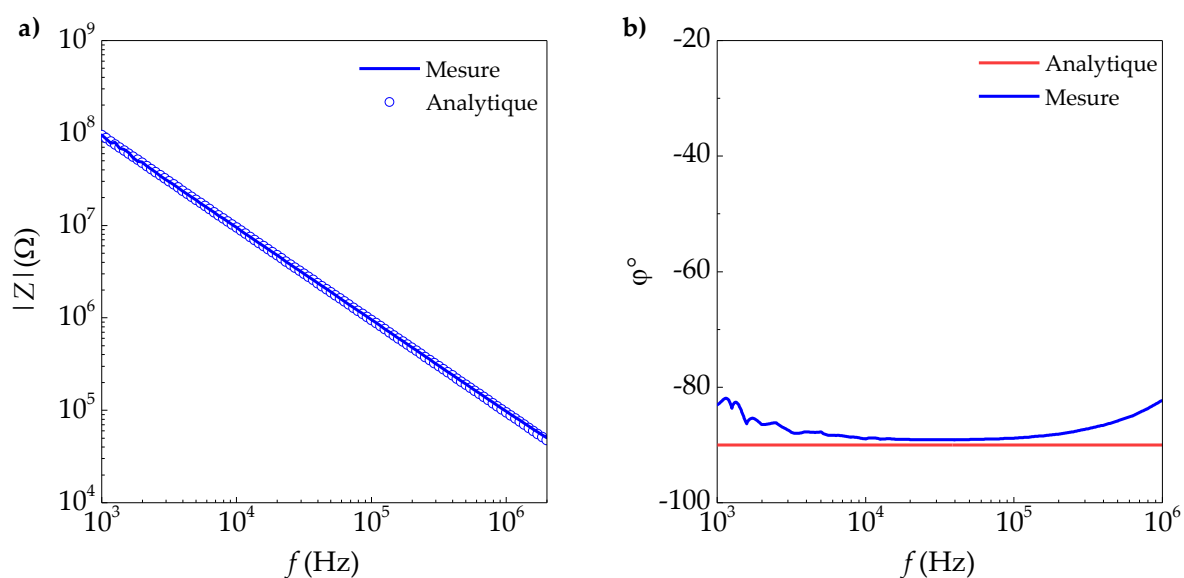
$$C_{\text{substrat}}/L = \varepsilon_0 \varepsilon_{\text{substrat}} \kappa_{\text{cell}}^c(\eta, \infty) N \quad (4.2)$$

avec  $Z_{\text{substrat}}$  l'impédance du substrat,  $C_{\text{substrat}}$  la capacité du substrat,  $N$  le nombre d'électrodes,  $L$  la longueur des électrodes  $\kappa_{\text{cell}}^c$  le facteur géométrique qui est dépendant de l'épaisseur de l'échantillon à analyser (dans notre cas le substrat de verre à une épaisseur de 2 mm, nous utiliserons les équations (3.1) pour une épaisseur semi-finie),  $\varepsilon_0$  la permittivité du vide et  $\varepsilon_{\text{substrat}}$  la permittivité relative du substrat.

Afin de vérifier le modèle de circuit équivalent et de déterminer la permittivité relative du substrat, nous avons tracé dans la figure 4.18 la valeur absolue de l'impédance et la phase en utilisant les équations (4.1) et (4.2) avec les paramètres du tableau 4.1. On peut visualiser pour le module d'impédance que le modèle de circuit équivalent est en cohésion avec les mesures expérimentales, l'erreur relative entre l'impédance mesurée et les résultats analytiques est de  $\delta\alpha_T = 0.27\%$ . Cependant pour la phase (figure 4.18.b), l'erreur relative par plage de fréquence est de :  $\delta\alpha_T[10^3 < f < 10^4] = 5.5\%$ ,  $\delta\alpha_T[10^4 < f < 10^5] = 0.95\%$  et  $\alpha_T[10^5 < f < 10^6] = 10.11\%$ .

TABLE 4.1 Paramètres géométriques du capteur à électrodes interdigitées  $C_4$ 

	$N$	$w$	$\eta$	$\varepsilon_{substrat}$	$\kappa_{cell}$	$L$
$C_4$	80	3 $\mu\text{m}$	0.5	4.09	1.23	480 $\mu\text{m}$

FIGURE 4.18 Mesure en système ouvert du capteur  $C_4$ . a) l'impédance, b) la phase

#### 4.4.2 Mesure d'impédance de l'eau ultra-pure

L'augmentation du volume dans notre cas implique un débordement de la goutte et crée une impédance de solution entre les deux pads de connexion. L'impédance augmente explicitement en fonction du volume ce qui est visualisé dans les mesures suivantes (figure 4.19). Dans le cas où la goutte est mal positionnée (ne couvre pas toute la surface active du capteur), la valeur de l'impédance ne peut être déterminée.

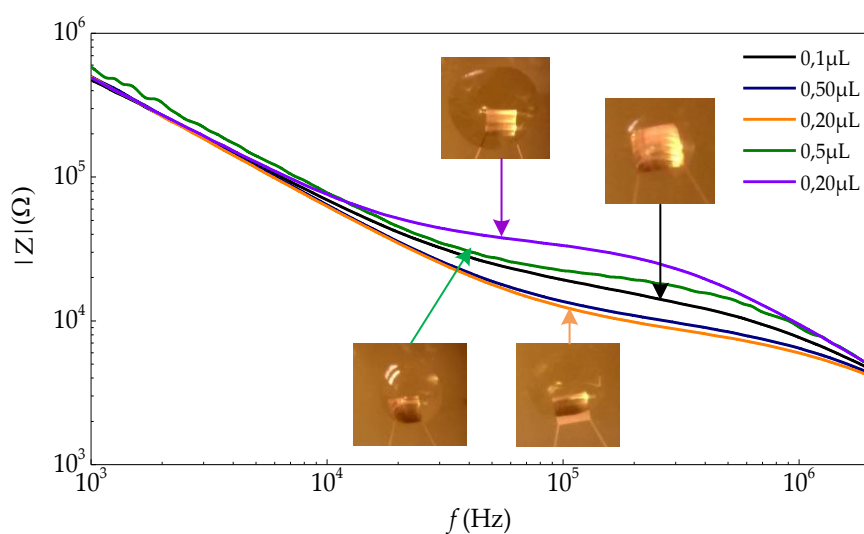
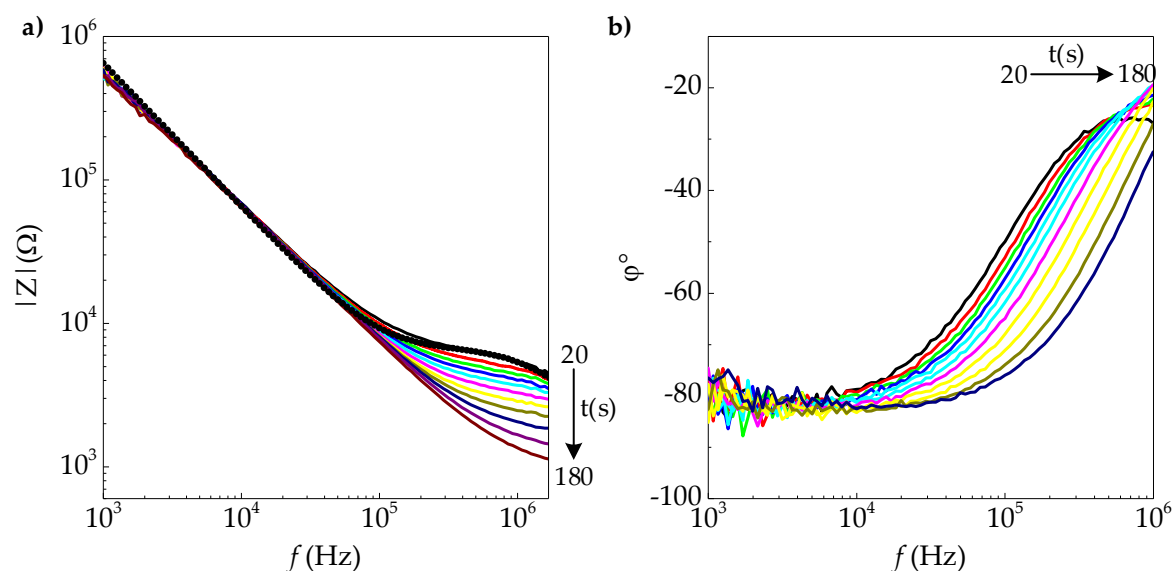


FIGURE 4.19 Impédance en fonction de la fréquence pour différentes positions de la goutte

Dans la section 4.3.3 nous avons visualisé le phénomène d'évaporation avec une caméra thermique pour différents volumes (1.30  $\mu\text{L}$ , 0.20  $\mu\text{L}$  et 0.01  $\mu\text{L}$ ). De ce fait, nous avons effectué des mesures d'impédance pour une goutte d'eau (type WFI : Water for injection) avec un volume de 1.20  $\mu\text{L}$  (centrer au milieu des doigts interdigités) avec un intervalle de mesure de 20 sec. Dans la figure 4.20 on peut visualiser que l'effet d'évaporation affecte les mesures et se traduit par une diminution non linéaire de l'impédance. De ce fait, il est nécessaire d'effectuer des mesures dans un intervalle de 40 secondes (au maximum) afin d'éviter une légère évaporation de la goutte (Température ambiante comprise entre 22.1°C et 23°C et humidité de 77%).



**FIGURE 4.20** Effet du phénomène d'évaporation sur les mesures d'impédance. a) impédance et b) la phase

Après avoir sélectionné le volume et l'intervalle de mesure (1.20  $\mu\text{L}$  et 40 secondes), nous avons utilisé le modèle de circuit présenté dans le chapitre 3 afin de retourner aux paramètres de conductivité et de permittivité relative de l'eau pure qui a une conductivité électrique de 5.5  $\mu\text{S}/\text{cm}$ . La figure 4.21 permet de visualiser la différence entre le modèle analytique et les résultats de mesure. Cette différence est due aux effets de bords qui ne sont pas pris en compte dans le modèle de circuit équivalent et aussi au phénomène de diffusion qui se modélise par l'impédance de Warburg, ce dernier est présent uniquement en basses fréquences. Le tableau suivant représente les paramètres du modèle de circuit analytique utilisés dans la figure 4.21.

**TABLE 4.2** Paramètres du modèle de circuit analytique et propriétés diélectriques de la solution et du substrat

$N$	$w$	$L$	$d_{DL}$	$\epsilon_{solution}$	$\sigma_{solution}$	$\epsilon_{substrat}$	$\sigma_{substrat}$	$\kappa_{cell}^c$
80	3 ( $\mu\text{m}$ )	480 ( $\mu\text{m}$ )	95 (nm)	80	5.5 ( $\mu\text{S}/\text{cm}$ )	4.09 (S/m)	$1 \times 10^{-10}$	1.23

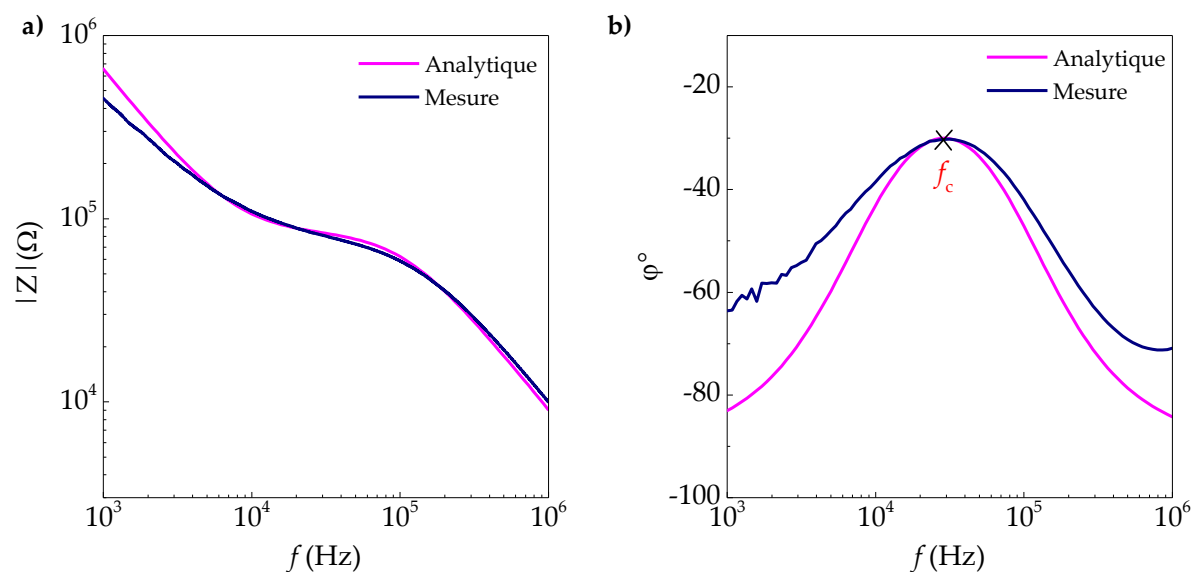


FIGURE 4.21 Mesure d'impédance de l'eau déionisée. a) impédance, b) phase

On peut également visualiser à partir de la figure 4.21 que le modèle de circuit équivalent permet de déterminer la conductivité électrique avec une erreur relative de  $\alpha_{T,f_c} = 0.4\%$ . Comme conclue dans les simulations (figure 3.45), l'augmentation de l'épaisseur de la double couche ( $d_{DL}$ ) se traduit par une diminution de la phase à la  $f_c$ .

### 4.4.3 Mesure d'impédance sur solution étalon de conductivité

Afin de valider le modèle de circuit équivalent et la réaction du capteur à une variation de conductivité, des mesures ont été faites sur différentes solutions étalons à conductivité variable. Les mesures ont été réalisées à une température stable ( $22\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $\text{RH} = 72\%$ ) et en respectant le processus de nettoyage décrit précédemment. La figure 4.22 représente le module et la phase d'impédance obtenue pour deux solutions étalons ( $25\text{ }\mu\text{S/cm}$  et  $100\text{ }\mu\text{S/cm}$ ). Dans un premier temps nous avons effectué des mesures d'impédance (figure 4.22) pour deux solutions de conductivité étalon ( $25\text{ }\mu\text{S/cm}$  et  $100\text{ }\mu\text{S/cm}$ ). Par la suite nous avons utilisé le tableau ci-dessous afin de déterminer les paramètres du modèle de circuit qui s'approche le plus des résultats expérimentaux.

TABLE 4.3 Paramètres du modèle de circuit équivalent et propriétés diélectriques de solution étalon

	$d_{DL}$ (nm)	$\epsilon_{solution}$	$\epsilon_{substrat}$	$\sigma_{solution}$ ( $\mu\text{S/cm}$ )	$\kappa_{cell}^c$
$25\text{ }\mu\text{S/cm}$	65	80	4.09	28	1.23
$100\text{ }\mu\text{S/cm}$	75	80	4.09	92	1.23

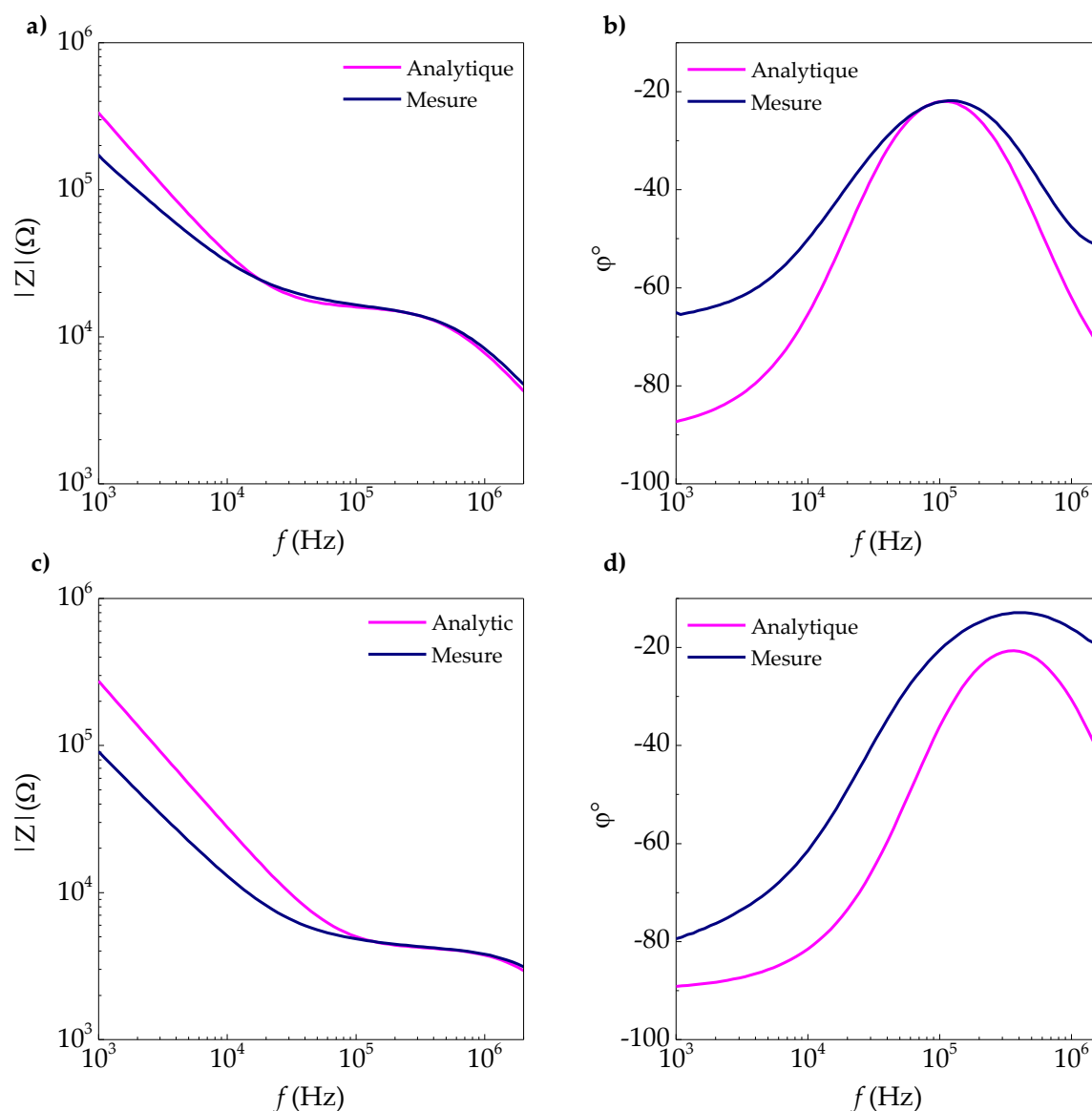


FIGURE 4.22 Mesure d'impédance de solutions étalon. a-b) 25  $\mu\text{S}/\text{cm}$  et c-b) 100  $\mu\text{S}/\text{cm}$

Comme le montre le tableau 4.3, le modèle de circuit équivalent permet de déterminer avec une erreur relative de 10 % la conductivité de solution fournie par le fabricant, cependant l'écart entre l'impédance mesurée et théorique (entre  $10^5$  et  $10^6$ ) est de 1.5 %. Les variations entre les mesures expérimentales et les résultats analytiques dans la plage de fréquence  $10^3$  Hz et  $10^4$  Hz sont dues à l'impédance de Warburg. L'objectif de ces mesures est de déterminer la conductivité des solutions ainsi que la permittivité relative, c.-à-d. la partie résistive de l'impédance du capteur en prenant en considération l'effet de la capacité d'interface non négligeable à des fréquences inférieures à 1 MHz. Les résultats analytiques et de mesure sur les solutions étalons nous permettent de valider le modèle de circuit équivalent développé analytiquement et numériquement. Ce dernier ne prend pas en considération l'impédance de Warburg :

$$Z_F = R_{CT} + Z_{Dif} = \frac{R_G T}{z F i_0} + \frac{\sigma_D (1 - j)}{\sqrt{\omega}} \quad (4.3)$$

avec  $Z_F$  l'impédance faradique,  $Z_{Dif}$  l'impédance de diffusion de Warburg,  $R_G$  la constante de gaz,  $T$  la température absolue,  $z$  le nombre d'électrons,  $F$  la constante de Faraday et  $\sigma_D$  le coefficient de Warburg. Le modèle de circuit entre deux électrodes ( $N = 2$ ) est représenté dans la figure ci-dessous :

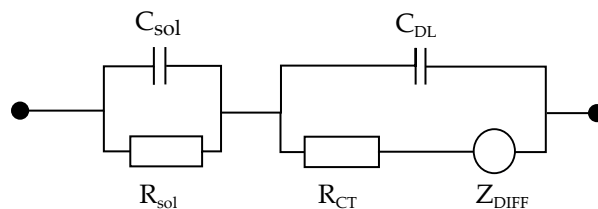


FIGURE 4.23 Modèle de circuit équivalent entre deux électrodes avec l'impédance de Warburg

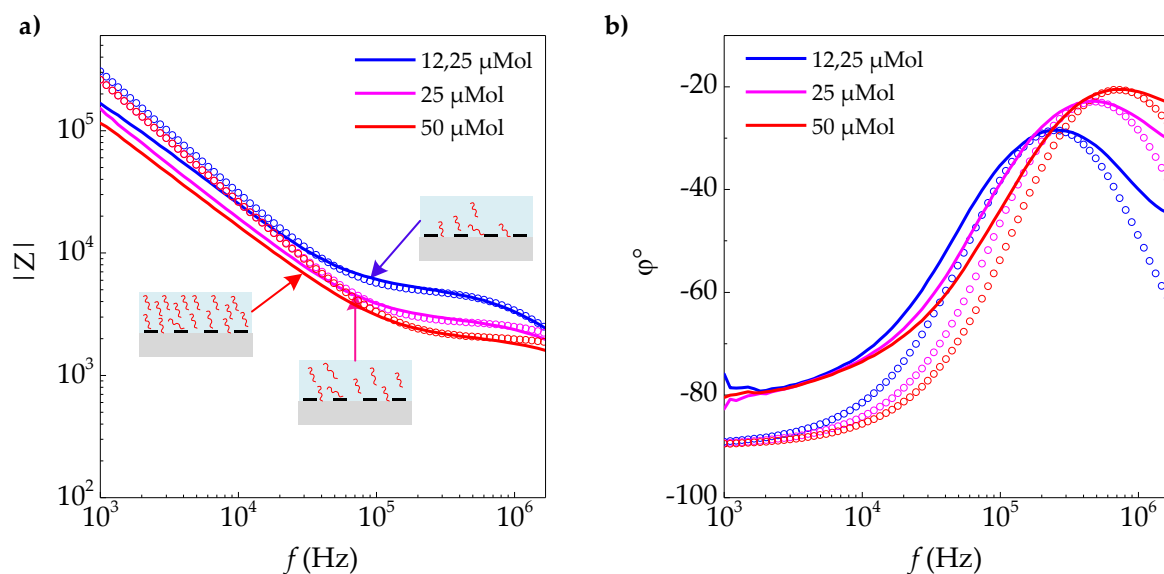
La détermination de l'impédance de Warburg peut être uniquement représentée par une valeur qui n'aura aucune signification physique, car le coefficient de Warburg est déterminé expérimentalement tandis que d'autres paramètres tels que  $R_G$  et  $z$  restent difficile à estimer (les données du constructeur sont insuffisantes pour les déterminer).

## 4.5 Détection de séquence ADN

L'ADN (comme présenté dans le chapitre 2) a des propriétés électriques (conductivité et permittivité relative) spécifiques. Les récentes publications sur la corrélation entre impédance et concentration de séquences d'ADN démontrent que la variation de concentration d'ADN est relativement liée à une variation de conductivité électrique. Les échantillons d'ADN simple brin utilisés dans les mesures ont été fournis par le biopole (faculté de médecine - Nancy Brabois). La préparation de concentration de séquence ADN simple brin 50  $\mu\text{mol}$ , 25  $\mu\text{mol}$  et 12.25  $\mu\text{mol}$  ont été effectuées en partant d'une concentration de base de 100  $\mu\text{mol}$  pour une séquence à 87 nucléotides. Le tableau 4.4 ci-dessous regroupe les paramètres du modèle de circuit utilisé afin de tracer les résultats analytiques (cercles figure 4.24) pour les trois concentrations de séquences d'ADN.

TABLE 4.4 Paramètres du circuit équivalent pour trois concentrations d'ADN

Concentration d'ADN	$\kappa_{cell}^c$	$d_{DL}$ (nm)	$\sigma_{ADN+H_2O}$ ( $\mu\text{S}/\text{cm}$ )	$\varepsilon_{ADN+H_2O}$
12.25 $\mu\text{Mol}$	1.23	65	50	80
25 $\mu\text{Mol}$	1.23	38	120	82
50 $\mu\text{Mol}$	1.23	38	200	90



**FIGURE 4.24** Mesure d'impédance de solutions pour différentes concentrations de séquence d'ADN. a) impédance, b) phase

L'impédance et la phase présentées dans la 4.24 sont corrélées avec un modèle de circuit équivalent (représenté par des cercles). À partir de ce dernier on peut visualiser que l'augmentation de la concentration d'ADN se traduit par une augmentation de la conductivité, ce qui est en accord avec les résultats expérimentaux qui sont aussi en accord avec ceux de Yi-Shao Liu [90] et de Daniel Berdat [135]. Ceci démontre que la variation de conductivité est relativement liée à une dilution de l'ADN. Comme le montre le tableau ci-dessus, l'épaisseur de la double couche électrique extraite en utilisant le modèle de circuit équivalent montre une variation ( $d_{DL} = 38$  nm pour 25  $\mu$ Mol et 50  $\mu$ Mol alors que  $d_{DL} = 65$  nm pour 12.25  $\mu$ Mol) qui peut être due à la présence de séquences d'ADN sur la surface d'électrodes. À partir des valeurs extraites en utilisant le modèle de circuit équivalent, l'augmentation de la conductivité s'explique par le fait qu'une augmentation de la concentration d'ADN pourrait entraîner un nombre plus élevé de contre-ions attirés par une charge opposée (les brins d'ADN ont une charge négative), car les molécules sont précipitées et concentrées à partir de la source. Le nombre accru de contre-ions mobiles peut augmenter la conductivité de la solution [136,137]. Dans la figure 4.25 nous avons tracé les résultats expérimentaux des mesures sur solution ADN, d'eau (WFI) et de solution à conductivité étalon. La concentration de 25  $\mu$ Mol à une conductivité de 120  $\mu$ S/cm ce qui est très proche de la solution de conductivité 100  $\mu$ S/cm. Pour conclure, le modèle de circuit équivalent que nous avons développé dans le chapitre 3 qui prend en considération les effets d'interface (double couche) et la conductivité du substrat, nous permet de déterminer la conductivité des concentrations de solution d'ADN simple brin.

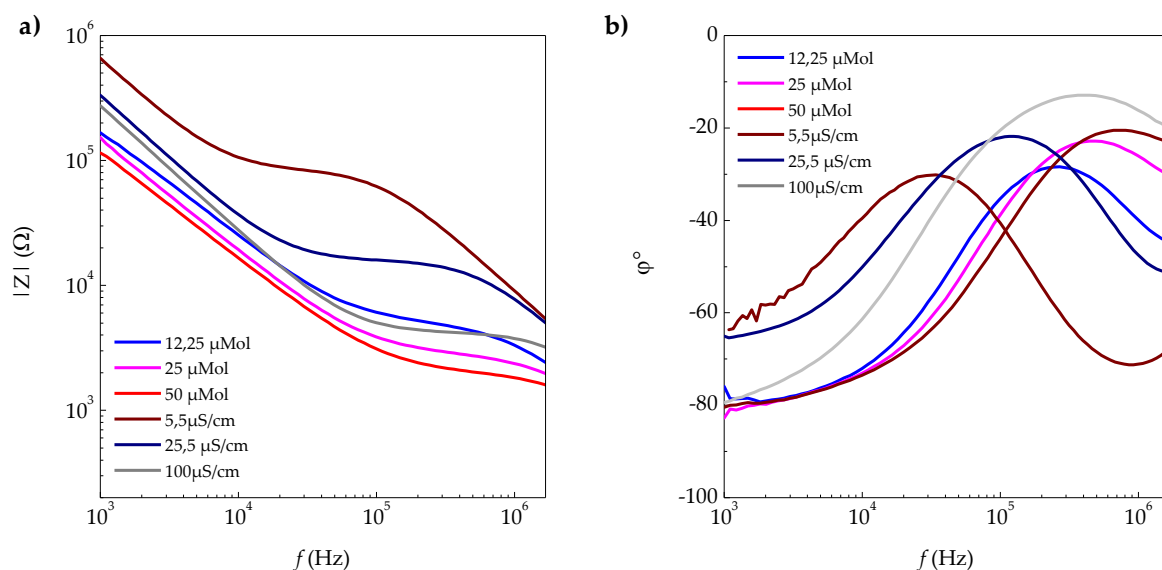


FIGURE 4.25 Résultats de mesure ADN et solution étalon. a) impédance et b) la phase

## 4.6 Capteurs à électrode concentrique : étude comparative

Les résultats de simulation de l'étude comparative entre CE et IDE ont démontré que les électrodes concentriques ont une phase à fréquence critique moins importante que celle des IDE, ce qui signifie une réduction des effets de doubles couches. Les capteurs CE et IDE ont été fabriqués sur un substrat Si. Nous avons choisi dans cette section de tester un capteur IDE ( $C_{IDE,5}$ ) et un CE ( $C_{CE,5}$ ). Nous allons effectuer une caractérisation en circuit ouvert (mesure sur substrat Si), et afin de valider les résultats numériques, nous réaliserons des mesures sur solutions étalons.

### 4.6.1 Caractérisation en circuit ouvert

Le substrat de Silicium (Si) a une conductivité électrique comprise entre 12  $\mu\text{S/cm}$  et 15.6  $\mu\text{S/cm}$  (données du fondeur). Le modèle de circuit équivalent qui sera utilisée dans cette section est différent de la section précédente, car il prend en considération la permittivité relative ainsi que la conductivité électrique du substrat Si (figure 4.26).

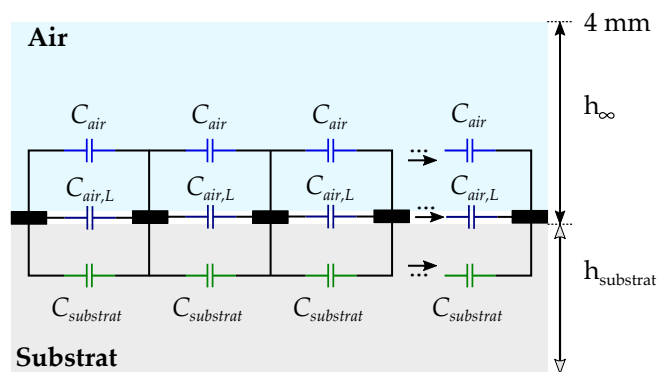


FIGURE 4.26 Modèle de circuit pour caractérisation des paramètres diélectriques du substrat



Dans la figure 4.27, nous avons effectué des mesures d'impédance pour deux capteurs  $C_{5,CE}$  et  $C_{5,IDE}$  réalisés sur le même substrat. On peut visualiser à partir de figure 4.27.a que les deux capteurs ont un effet résistif en basse fréquence ( $[10^3 \text{ Hz} - 10^4 \text{ Hz}]$ ) qui est dû à la conductivité du Si. La différence entre les valeurs d'impédance des deux capteurs vient du fait qu'il n'ont pas le même facteur de forme ( $\kappa_{cell}$ ). En traçant la phase en fonction de la fréquence (figure 4.27.b), on peut remarquer que la conductivité du substrat peut être déterminée avec le capteur  $C_{CE,5}$  dans une plage de fréquences plus importante que celle du capteur à électrodes interdigitées  $C_{IDE,5}$ .

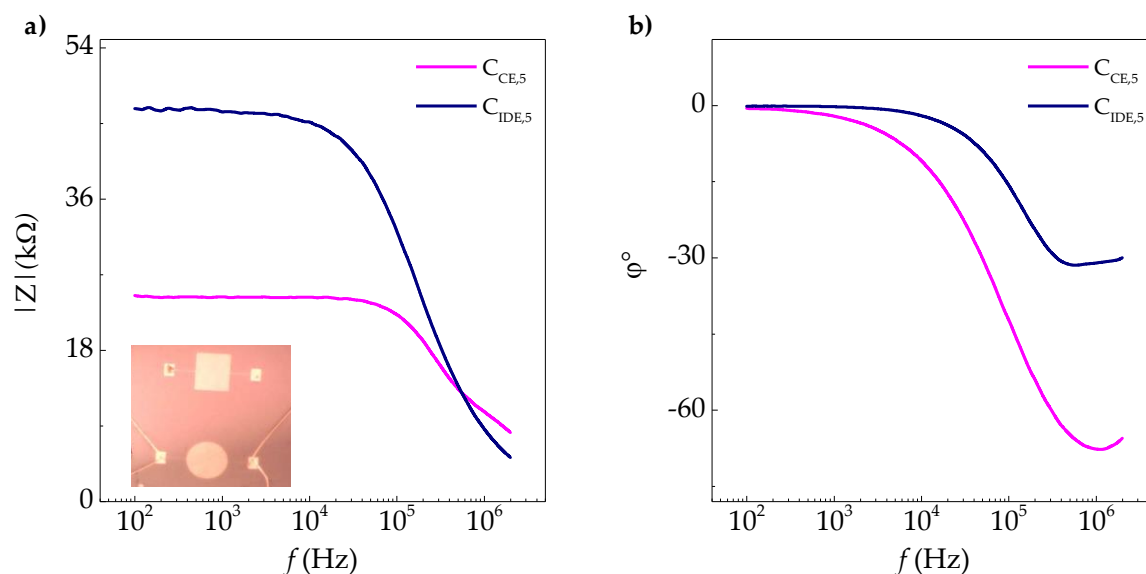
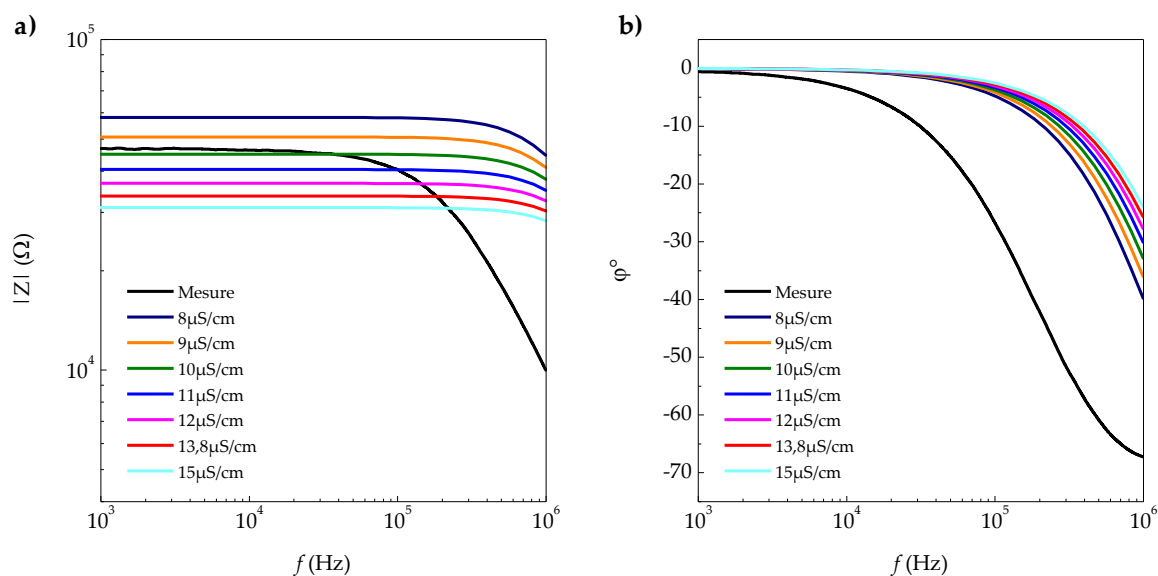


FIGURE 4.27 Mesure en circuit ouvert des deux capteurs  $C_{IDE,5}$  et  $C_{CE,5}$ . a) impédance et b) phase

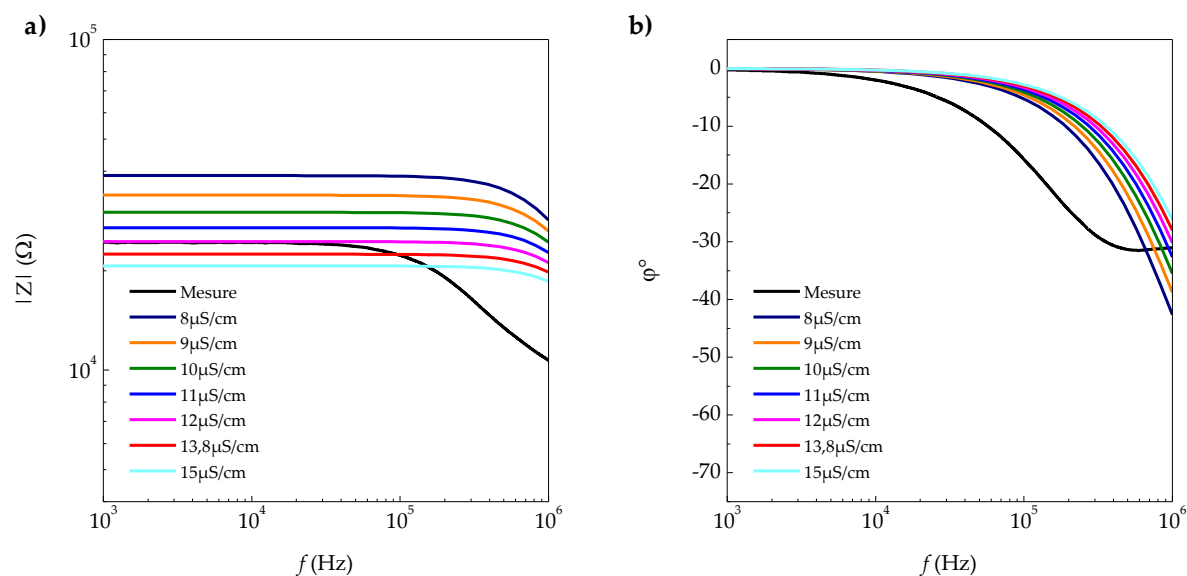
Pour déterminer les paramètres diélectriques du substrat et vérifier le modèle de circuit équivalent nous avons effectué dans un premier temps des simulations en variant la conductivité (en utilisant le modèle de circuit illustré dans la figure 4.26) de  $8 \mu\text{S}/\text{cm}$  à  $15 \mu\text{S}/\text{cm}$  en fixant la permittivité relative à 12 pour les deux capteurs  $C_{CE,5}$  et  $C_{IDE,5}$ .



**FIGURE 4.28** Résultats de simulation (variation de conductivité du substrat) et mesure expérimentale du capteur  $C_{IDE,5}$  (mesure en circuit ouvert)

La figure 4.28 représente les résultats de mesure et les résultats de simulations du capteur  $C_{5,IDE}$ . On peut visualiser que la valeur de conductivité du substrat Si la plus proche est de 10  $\mu\text{S/cm}$  (figure 4.28.a) équivalent à 3 % d'erreur entre la mesure et la valeur obtenu par les simulation dans la plage de fréquence équivalente à un comportement résistif [ $10^3$  Hz –  $10^4$  Hz]. La bande de fréquence de mesure [ $10^3$  Hz –  $10^6$  Hz] ne nous permet pas de visualiser l'effet capacitif du substrat (permittivité relative). De ce fait nous avons choisi de fixer la permittivité relative du substrat à 12 (valeur théorique).

En ce qui concerne le capteur  $C_{5,CE}$  nous avons effectué les mêmes simulations précédentes afin de déterminer la conductivité du substrat par les deux capteurs (qui n'ont pas le même facteur de forme  $\kappa_{cell}^c$ ). Comme le montre la figure 4.29, la conductivité estimée du substrat de Si dans le cas d'un capteur à électrode concentrique est de 12  $\mu\text{S/cm}$  avec une erreur relative de 0.8 %. Sachant que la valeur théorique de conductivité du wafer Si est de 14  $\mu\text{S/cm}$  la valeur obtenue à partir du capteur à électrode concentrique reste la plus proche. Ceci est dû au faite que le modèle théorique élaboré pour calculer le facteur de forme des capteurs à électrodes interdigitées ne prend pas en considération les effets de franges à l'opposée de l'étude analytique des capteurs à électrodes concentriques. L'erreur entre le modèle de circuit et la valeur théorique est de 14.28 % pour le capteur à électrodes concentriques et de 28 % pour le capteur à électrode interdigitée. Ce taux d'erreur peut être dû à plusieurs paramètres tels que : les effets parasites, l'erreur de simulation et les pads de connexions.

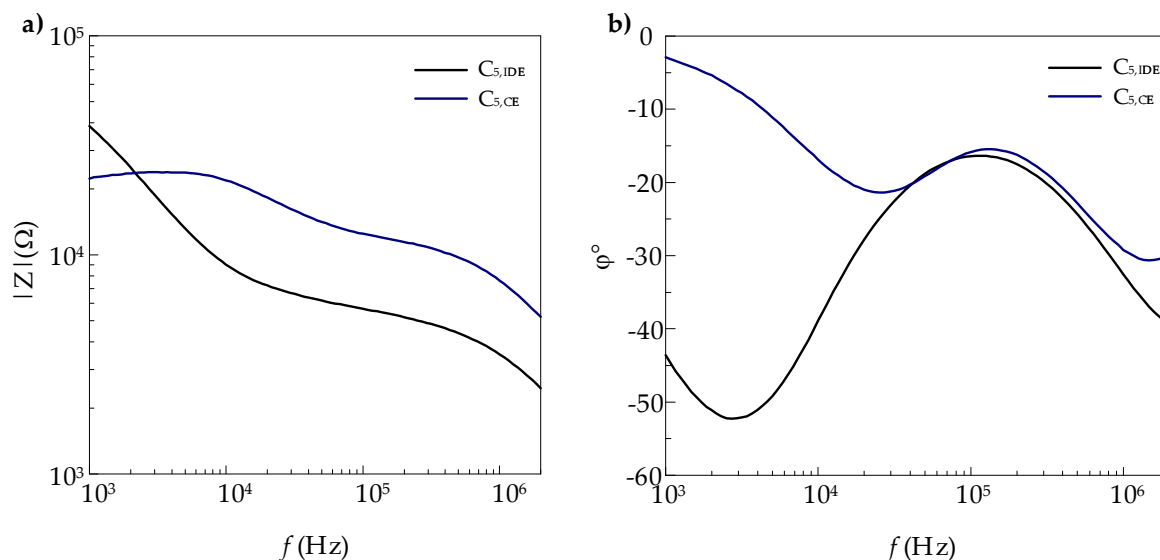


**FIGURE 4.29** Résultats de simulation (variation de conductivité du substrat) et mesure expérimentale du capteur  $C_{CE,5}$

À partir des résultats obtenus de la figure 4.29 et 4.28, la conductivité du substrat de Si dans le modèle de circuit équivalent sera fixée à 12 μS/cm et la permittivité relative à 11.48 (valeur théorique).

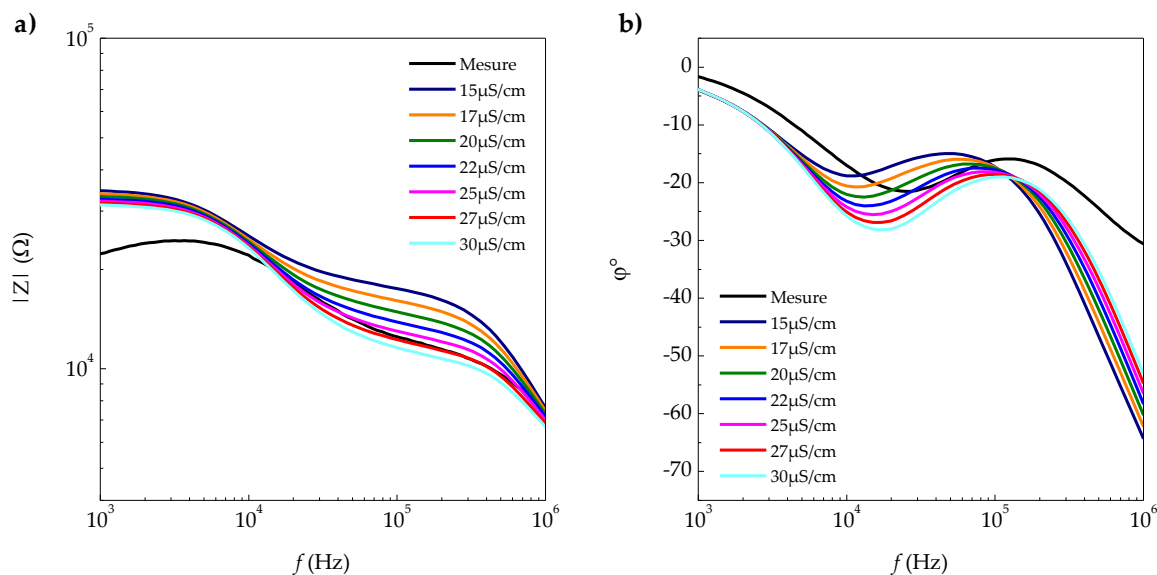
#### 4.6.2 Mesure sur solution étalon

Dans cette partie nous avons utilisé une solution étalon afin de valider le modèle de circuit équivalent et de comparer les résultats du capteur CE et IDE. Dans la section 3.5, nous avons démontré par deux méthodes (analytique et numérique) que les capteurs CE ont une bande de mesure en fréquence plus importante que celle des capteurs IDE. La figure 4.30 représente les mesures effectuées sur le capteur CE avec une solution étalon de 25 μS/cm.



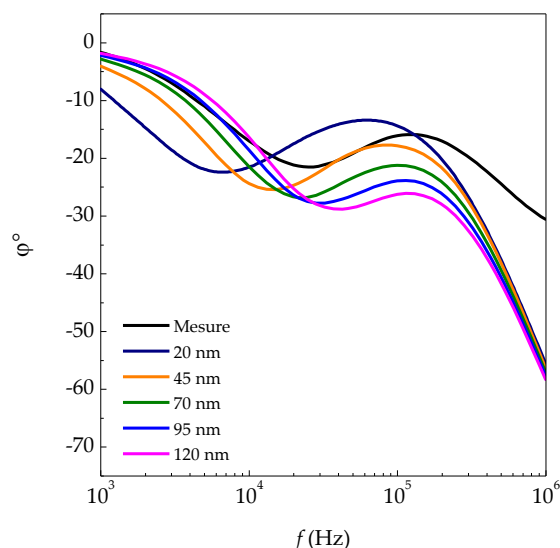
**FIGURE 4.30** Mesure sur solution de conductivité étalon pour deux capteur  $C_{IDE,5}$  et  $C_{CE,5}$ . a) impédance et b) la phase

Dans un premier temps, nous avons effectué des simulations afin de déterminer les paramètres diélectriques de la solution étalon en utilisant le capteur  $C_{5,IDE}$ . En fixant la permittivité du substrat à 11.48, la conductivité du substrat à  $12 \mu\text{S}/\text{cm}$ , l'épaisseur de la double couche à 47 nm et la permittivité relative de la solution à 80. La conductivité analytique la plus proche de la mesure est  $27 \mu\text{S}/\text{cm}$  (figure 4.31).



**FIGURE 4.31** Comparaison entre résultats de simulation (variation de conductivité) et mesure expérimentale du capteur  $C_{5,IDE}$ . a) impédance et b) la phase.

Cependant, on peut visualiser à partir de la phase (figure 4.31.b) que la  $f_c$  pour la solution à  $27 \mu\text{S}/\text{cm}$  est légèrement décalée en basse fréquence ce qui est dû à l'épaisseur de double couche (47 nm) fixée précédemment. Afin d'ajuster les paramètres du modèle de circuit nous avons effectué des simulations en variant l'épaisseur de la DL de 20 nm à 120 nm.



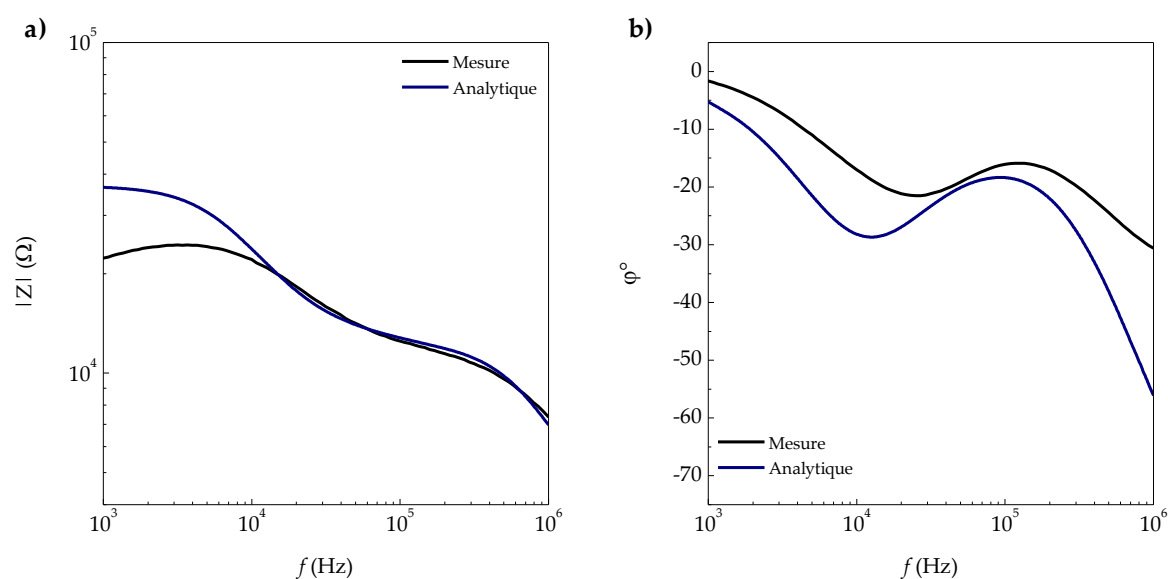
**FIGURE 4.32** Comparaison entre résultats de simulation (variation d'épaisseur double couche) et mesure expérimentale du capteur  $C_{5,IDE}$ . a) impédance et b) la phase

De la figure 4.32 on peut remarquer que la valeur d'épaisseur de double couche la plus proche des résultats de mesure est entre 20 nm et 45 nm. De ce fait nous avons effectué une simulation avec les paramètres suivants :

**TABLE 4.5** Paramètres de simulation du capteur  $C_{5,IDE}$  pour une solution de conductivité  $25\mu\text{S}/\text{cm}$

	$d_{DL}$ (nm)	$\epsilon_{solution}$	$\epsilon_{substrat}$	$\sigma_{solution}$ ( $\mu\text{S}/\text{cm}$ )	$\sigma_{substrat}$ ( $\mu\text{S}/\text{cm}$ )	$\delta\alpha_{T,Mesure}$
$C_{5,IDE}$	40	78	11.48	27	12	12%

La figure 4.33 représente les résultats de simulations effectuées avec le tableau 4.5, la différence entre les données de mesure et celles de simulation est due à la valeur de conductivité choisie précédemment (la valeur la plus proche des résultats obtenus dans la figure 4.31 est de  $10\mu\text{S}/\text{cm}$  tandis que celle choisie par comparaison avec les résultats obtenus du capteur  $C_{5,CE}$  est de  $12\mu\text{S}/\text{cm}$  avec une erreur relative de 0.8 %). La conductivité de solution étalon obtenue avec le modèle de circuit est de  $27\mu\text{S}/\text{cm}$ .

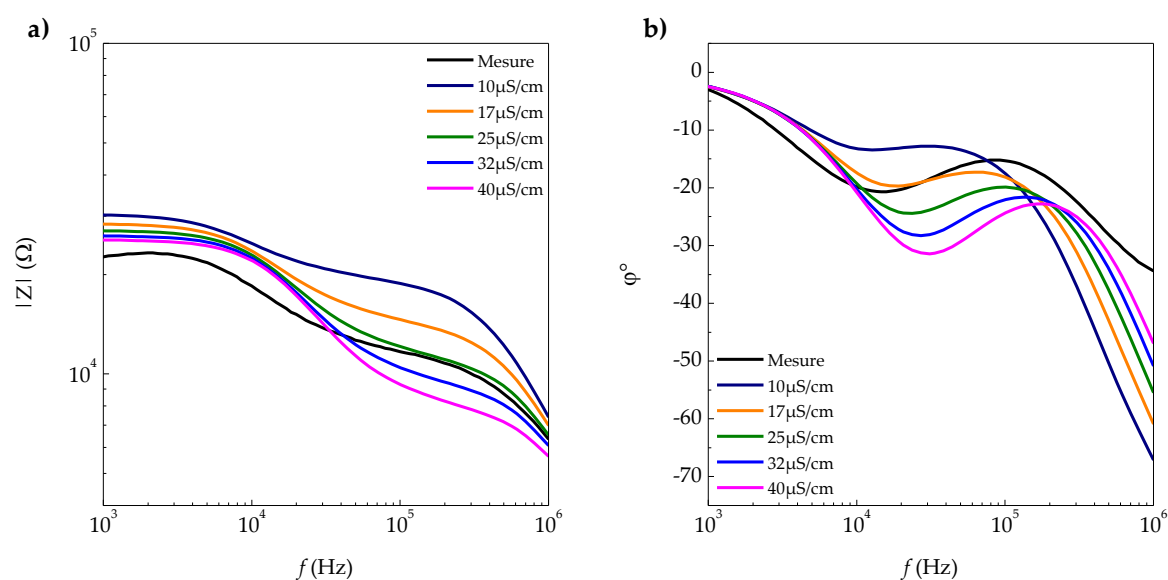


**FIGURE 4.33** Comparaison entre résultats de simulation et mesure expérimentale pour le capteur  $C_{5,IDE}$  (solution étalon de conductivité  $25 \mu\text{S}/\text{cm}$ )

Dans la figure 4.34 nous avons varié la conductivité de la solution pour le capteur  $C_{5,CE}$  avec les paramètres du tableau ci-dessous :

**TABLE 4.6** Paramètres de simulation pour déterminer la conductivité de la solution étalon du capteur  $C_{5,CE}$

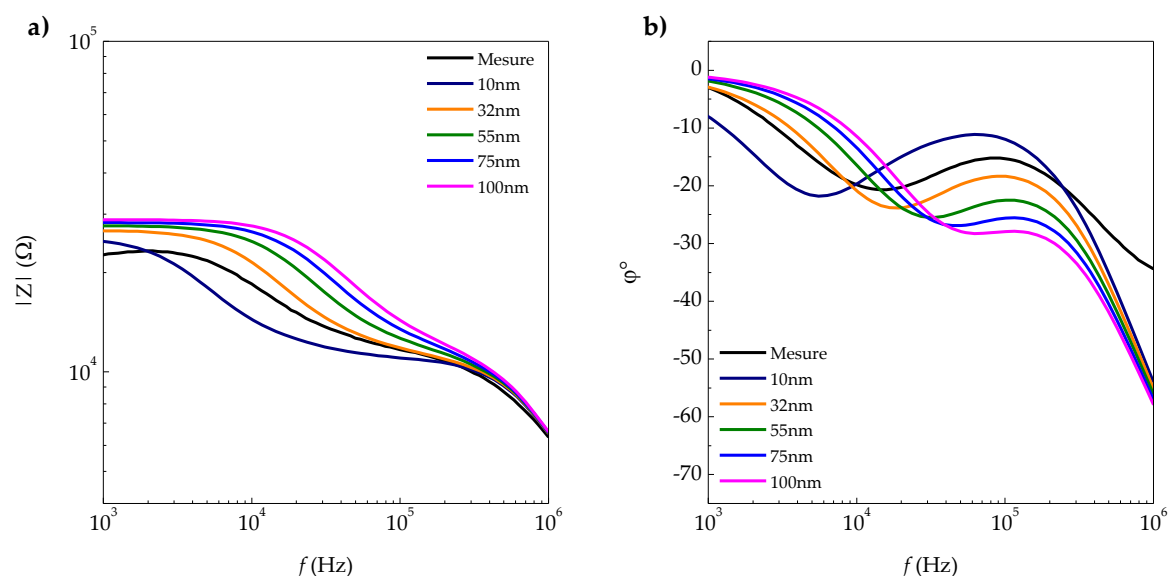
	$d_{DL}$ (nm)	$\epsilon_{solution}$	$\epsilon_{substrat}$	$\sigma_{substrat}$ ( $\mu\text{S}/\text{cm}$ )
$C_{5,CE}$	40	78	11.48	12



**FIGURE 4.34** Comparaison entre résultats de simulation (variation de conductivité) et mesure expérimentale pour le capteur  $C_{5,CE}$

On peut visualiser à partir de la figure 4.34.a que la conductivité simulée la plus proche

de la valeur théorique est de  $25 \mu\text{S}/\text{cm}$  dans une plage de fréquence entre  $10^5 \text{ Hz}$  et  $10^6 \text{ Hz}$ . La différence entre les deux courbes (celle de  $25 \mu\text{S}/\text{cm}$  et les résultats de mesure) en basse fréquence peut être due à l'épaisseur de la double couche, car dans la section précédente nous avons déterminé avec exactitude la valeur de la conductivité du substrat ( $12 \mu\text{S}/\text{cm}$ ). En ce qui concerne la phase (figure 4.34) on peut visualiser que la  $f_c$  de mesure est la même que celle de  $25 \mu\text{S}/\text{cm}$ . Ceci nous a conduit à varier l'épaisseur de la double couche en choisissant comme conductivité de solution  $25 \mu\text{S}/\text{cm}$ .

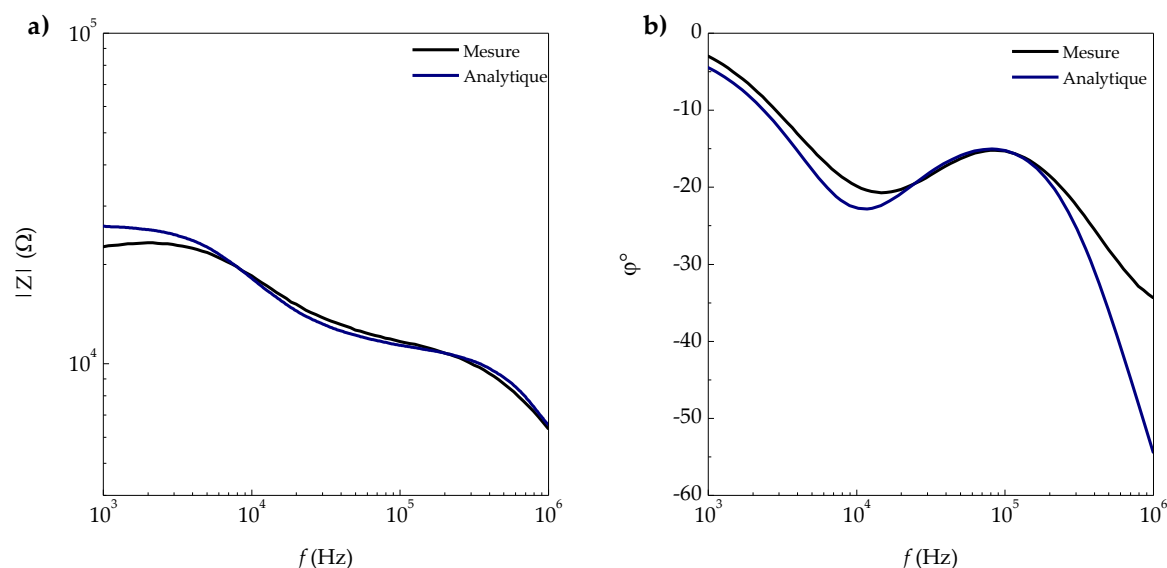


**FIGURE 4.35** Comparaison entre résultats de simulation (variation de l'épaisseur de double couche) et mesure expérimentale pour le capteur  $C_{5,CE}$

Les résultats tracés dans la figure 4.35 nous permettent de conclure que l'épaisseur estimée de double couche est comprise entre 32 et 10 nm. La figure 4.36 représente les données de mesure et analytiques en utilisant le tableau 4.7.

**TABLE 4.7** Paramètres du modèle de circuit équivalent pour le capteur  $C_{5,CE}$

	$d_{DL}$ (nm)	$\epsilon_{solution}$	$\epsilon_{substrat}$	$\sigma_{substrat}$ ( $\mu\text{S}/\text{cm}$ )	$\sigma_{substrat}$ ( $\mu\text{S}/\text{cm}$ )
$C_{5,CE}$	20	78	11.48	12	25



**FIGURE 4.36** Comparaison entre résultats de simulation et de mesure du capteur  $C_{5,CE}$  pour une solution de conductivité  $25 \mu\text{S}/\text{cm}$

On peut visualiser à partir de la figure 4.36 que les résultats analytiques sont très proches des résultats de mesure. La conductivité obtenue du modèle de circuit équivalent pour le capteur  $C_{5,CE}$  est de  $25 \mu\text{S}/\text{cm}$  ce qui est exactement la conductivité de la solution étalon utilisée. Cependant, la conductivité obtenue avec le capteur à électrodes interdigitées  $C_{5,IDE}$  est de  $27 \mu\text{S}/\text{cm}$  ce qui est à 8 % différente de la valeur théorique obtenue par le capteur à électrode concentrique. L'étude analytique faite sur le capteur à électrodes concentriques permet de calculer le facteur de forme ( $\kappa_{cell}^c$ ) en prenant en considération les effets de franges, tandis que celle du capteur à électrodes interdigitées est faite sur un domaine d'étude en deux dimensions.

## 4.7 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons effectué des mesures de l'impédance sur différents types de solution (solution étalon, solution de concentration variable, eau déionisée). Dans un premier temps, nous avons étudié l'influence de l'environnement de mesure (variation de température – évaporation), ce qui nous a permis de mettre en place une chaîne de mesure et un protocole de nettoyage des capteurs qui permet de garantir une reproductibilité de nos résultats. Nous avons également effectué des mesures avec le capteur en système ouvert, ce qui nous a permis de déterminer les caractéristiques diélectriques du substrat et de valider l'étude analytique. La détermination de l'épaisseur de la double couche diélectrique ainsi que la conductivité électrique des solutions ont été obtenues par mesure sur les solutions étalons. Ce qui nous a permis de valider le modèle de circuit équivalent dans le cas de mesures sur des électrolytes. Une fois le modèle de circuit équivalent validé, nous avons effectué des mesures d'impédance sur différentes concentrations de solution d'ADN ( $12.25 \mu\text{Mol}$ ,  $25 \mu\text{Mol}$  et  $50 \mu\text{Mol}$ ).

Les résultats expérimentaux sont en cohésion avec ceux de la littérature qui démontrent que la dilution d'ADN est relativement liée à une conductivité électrique. Nous avons également utilisé le modèle de circuit équivalent afin de déterminer la conductivité électrique de chaque



concentration d'ADN avec une erreur relative entre mesures et modèle de circuit  $< 5\%$ . Les résultats de simulations de l'étude comparative entre capteur à électrodes concentriques (CE) et à électrodes interdigitées (IDE) ont démontré que les CE ont une phase à fréquence critique moins importante que celle des IDE. Grâce au modèle de circuit équivalent développé dans le chapitre 3, les capteurs à électrodes concentriques permettent de définir avec précision la conductivité de solution et de matériaux par rapport aux capteurs à électrodes interdigitées.

# Conclusion générale et perspectives

La caractérisation d'échantillon biologique par spectroscopie d'impédance permet à partir d'un circuit équivalent d'obtenir des informations sur leurs propriétés électriques (permittivité relative et conductivité électrique). De nombreuses études sur la caractérisation de systèmes biologiques ont été conduites à des fins biomédicales de diagnostics et de contrôle. Plusieurs travaux portent sur des caractérisations électriques de séquences d'ADN en utilisant différentes méthodes de détection (optique, électrique). La méthode de détection la plus utilisée est par détection électrique (avec ou sans marqueurs). Grâce à un modèle de circuit équivalent, les données expérimentales peuvent être corrélées à un circuit équivalent. Ce dernier permet le retour aux paramètres diélectriques pour des géométries d'électrode simple.

Cette thèse s'intéresse à la caractérisation de séquence d'ADN par méthode électrique spécifiquement en utilisant la spectroscopie d'impédance. Comme les électrodes interdigitées ont pu démontrer auparavant leur sensibilité, nous avons développé analytiquement et numériquement un modèle de circuit équivalent qui prend en considération les effets dominant en basse fréquence. Ce modèle de circuit équivalent nous a permis d'optimiser les paramètres géométriques d'une structure interdigitée et de retourner aux paramètres diélectriques avec une erreur relative  $< 15\%$ . Ceci a été vérifié expérimentalement, par des mesures sur des solutions étalons. Cependant, ce modèle n'inclut pas le phénomène de diffusion (impédance de Warburg) en basse fréquence ( $< 100$  kHz) car il n'affecte pas les valeurs de conductivité ( $f \gg 100$  KHz). Le modèle de circuit élaboré dans ce projet nous a permis de déterminer la conductivité électrique de différentes concentrations de séquence d'ADN.

Lors de la fabrication du premier capteur à électrodes interdigitées, nous avons opté de ne pas utiliser de puits (SU8) afin de garantir une cohésion avec le modèle de circuit et pour faciliter le conditionnement du capteur. Les résultats expérimentaux des mesures effectuées sur différentes positions de goutte ont démontré que les capteurs à électrodes interdigitées nécessitent l'utilisation d'un puits (ou capot en PDMS) pour un bon positionnement du liquide (goutte). Afin d'éviter cette contrainte, nous avons développé une nouvelle structure d'électrodes concentriques. L'étude analytique sur le calcul du facteur de forme des capteurs à électrodes concentriques a pu démontrer qu'une optimisation géométrique peut être réalisée afin de garantir une meilleure sensibilité en basse fréquence. Les résultats de l'étude comparative

entre capteur à électrodes concentriques et à électrodes interdigitées ont démontré que les électrodes concentriques ont une phase à fréquence critique moins importante que celle des IDE et permettent de déterminer avec précision la conductivité de solution et de matériau en basses fréquences grâce aux modèles analytiques développés qui prend en considération les effets d'interface (double couche, DL) et l'effet résistif du substrat Si.

# Bibliographie

- [1] L. C. J. Clark, "MONITOR AND CONTROL OF BLOOD AND TISSUE OXYGEN TENSIONS," *Transactions - American Society for Artificial Internal Organs*, vol. 2, no. 1, pp. 41–48, 1956.
- [2] L. Onsager, "Theories of Concentrated Electrolytes." *Chemical Reviews*, vol. 13, no. 1, pp. 73–89, 1933.
- [3] H. B. Gray, *Chemical Bonds : An Introduction to Atomic and Molecular Structure*, 1996.
- [4] J. Picálek and J. Kolafa, "Molecular dynamics study of conductivity of ionic liquids : The Kohlrausch law," *Journal of Molecular Liquids*, vol. 134, no. 1-3, pp. 29–33, may 2007. [Online]. Available : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167732206003278>
- [5] E. J. F. Dickinson, J. G. Limon-Petersen, and R. G. Compton, "The electroneutrality approximation in electrochemistry," *Journal of Solid State Electrochemistry*, vol. 15, no. 7-8, pp. 1335–1345, 2011.
- [6] P. Nozières and D. Pines, "Electron Interaction in Solids. Collective approach to the dielectric constant," *Physical Review*, vol. 109, no. 3, pp. 762–777, 1958.
- [7] C. J. F. Böttcher, O. C. van Belle, P. Bordewijk, a. Rip, and D. D. Yue, "Theory of Electric Polarization," *Journal of The Electrochemical Society*, vol. 121, no. 6, p. 211C, 1974.
- [8] C. BÖTTCHER, "HISTORICAL INTRODUCTION," in *Theory of Electric Polarization*. Elsevier, 1973, pp. 1–8. [Online]. Available : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978044410191500067>
- [9] R. Pethig, "Dielectric properties of biological materials : Biophysical and medical applications," *IEEE Transactions on Electrical Insulation*, vol. EI-19, no. 5, pp. 453–474, 1984.
- [10] Y. Feldman, a. Puzenko, and Y. Ryabov, "Dielectric relaxation phenomena in complex materials," *Fractals, Diffusion, and Relaxation in Disordered Complex Systems : A Special Volume of Advances in Chemical Physics*, vol. 133, p. 125, 2006.
- [11] C. J. F. Böttcher, O. C. van Belle, P. Bordewijk, A. Rip, and D. D. Yue, "Theory of Electric Polarization, Vol.2 Dielectrics in Time-dependent," *Journal of The Electrochemical Society*, vol. 121, no. 6, p. 211C, 1974.
- [12] P. Debye, "Reaction Rates in Ionic Solutions," *Transactions of The Electrochemical Society*, vol. 82, no. 1, p. 265, 1942.

- [13] H. P. Schwan and C. F. Kay, "Capacitive properties of body tissues." *Circulation research*, vol. 5, no. 4, pp. 439–443, 1957.
- [14] H. P. Schwan, "Linear and nonlinear electrode polarization and biological materials," *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 20, no. 3, pp. 269–288, 1992.
- [15] A. Fick, "On liquid diffusion," *Journal of Membrane Science*, vol. 100, no. 1, pp. 33–38, mar 1995. [Online]. Available : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S037673889400230V>
- [16] J. B. Bates and Y. T. Chu, "Electrode-electrolyte interface impedance : Experiments and model," *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 20, no. 3, pp. 349–362, 1992.
- [17] J. W. Halley and J. Hautman, "Molecular-dynamics model for electron transfer at the electrode-electrolyte interface," *Physical Review B*, vol. 38, no. 16, pp. 11 704–11 710, 1988.
- [18] J. W. Halley, B. Johnson, D. Price, and M. Schwalm, "Quantum theory of the double layer : A model of the electrode-electrolyte interface," *Physical Review B*, vol. 31, no. 12, pp. 7695–7709, 1985.
- [19] K. B. Oldham, "A Gouy-Chapman-Stern model of the double layer at a (metal)/(ionic liquid) interface," *Journal of Electroanalytical Chemistry*, vol. 613, no. 2, pp. 131–138, 2008.
- [20] B. M. Michov, "A quantitative theory of the Stern electric double layer." *Electrophoresis*, vol. 9, no. 4, pp. 201–2, 1988.
- [21] K. P. Hoffmann, R. Ruff, and W. Poppendieck, "Long-term characterization of electrode materials for surface electrodes in biopotential recording," in *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology - Proceedings*, 2006, pp. 2239–2242.
- [22] D. Malleo, J. T. Nevill, A. Van Ooyen, U. Schnakenberg, L. P. Lee, and H. Morgan, "Note : Characterization of electrode materials for dielectric spectroscopy," 2010.
- [23] P. Mirtaheri, S. Grimnes, and Ø. G. Martinsen, "Electrode polarization impedance in weak NaCl aqueous solutions," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 52, no. 12, pp. 2093–2099, 2005.
- [24] C. Gabrielli, "Identification of electrochemical processes by frequency response analysis," *Technical Report No. 004/83*, vol. 4, no. 004, p. 130, 1998.
- [25] A. M. Dhirde, N. V. Dale, H. Salehfar, M. D. Mann, and T.-H. Han, "Equivalent Electric Circuit Modeling and Performance Analysis of a PEM Fuel Cell Stack Using Impedance Spectroscopy," *IEEE Transactions on Energy Conversion*, vol. 25, no. 3, pp. 778–786, sep 2010. [Online]. Available : <http://ieeexplore.ieee.org/document/5523924/>
- [26] B. Hirschorn, M. E. Orazem, B. Tribollet, V. Vivier, I. Frateur, and M. Musiani, "Constant-Phase-Element Behavior Caused by Resistivity Distributions in Films," *Journal of The Electrochemical Society*, vol. 157, no. 12, p. C452, 2010. [Online]. Available : <http://jes.ecsdl.org/cgi/doi/10.1149/1.3499564>
- [27] M. E. Orazem, N. Pébère, and B. Tribollet, "Enhanced Graphical Representation of Electrochemical Impedance Data," *Journal of The Electrochemical Society*, vol. 153, no. 4, p. B129, 2006. [Online]. Available : <http://jes.ecsdl.org/cgi/doi/10.1149/1.2168377>

- [28] G. Yoshikawa, T. Akiyama, F. Loizeau, K. Shiba, S. Gautsch, T. Nakayama, P. Vettiger, N. Rooij, and M. Aono, "Two Dimensional Array of Piezoresistive Nanomechanical Membrane-Type Surface Stress Sensor (MSS) with Improved Sensitivity," *Sensors*, vol. 12, no. 12, pp. 15 873–15 887, nov 2012. [Online]. Available : <http://www.mdpi.com/1424-8220/12/11/15873/>
- [29] R. Wang, Y. Wang, K. Lassiter, Y. Li, B. Hargis, S. Tung, L. Berghman, and W. Bottje, "Interdigitated array microelectrode based impedance immunosensor for detection of avian influenza virus H5N1," *Talanta*, vol. 79, pp. 159–164, 2009.
- [30] A. Oztuna, H. Nazir, and M. Baysallar, "Simultaneous Bacillus anthracis Spores Detection via Aminated-Poly ( vinyl chloride ) Coated Piezoelectric Crystal Immunosensor," vol. 2014, 2014.
- [31] J. S. Yu, H. X. Liao, A. E. Gerdon, B. Huffman, R. M. Searce, M. McAdams, S. M. Alam, P. M. Popernack, N. J. Sullivan, D. Wright, D. E. Cliffel, G. J. Nabel, and B. F. Haynes, "Detection of Ebola virus envelope using monoclonal and polyclonal antibodies in ELISA, surface plasmon resonance and a quartz crystal microbalance immunosensor," *J Virol Methods*, vol. 137, pp. 219–228, 2006.
- [32] A. de Moraes and L. Kubota, "Recent Trends in Field-Effect Transistors-Based Immunosensors," *Chemosensors*, vol. 4, no. 4, p. 20, oct 2016. [Online]. Available : <http://www.mdpi.com/2227-9040/4/4/20>
- [33] V. N. Goral, N. V. Zaytseva, and A. J. Baeumner, "Electrochemical microfluidic biosensor for the detection of nucleic acid sequences," *Lab on a Chip*, vol. 6, pp. 414–421, 2006.
- [34] G. Kaur, A. Paliwal, M. Tomar, and V. Gupta, "Detection of Neisseria meningitidis using surface plasmon resonance based DNA biosensor," *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 78, pp. 106–110, 2016.
- [35] S. Hajihosseini, N. Nasirizadeh, M. S. Hejazi, and P. Yaghmaei, "A sensitive DNA biosensor fabricated from gold nanoparticles and graphene oxide on a glassy carbon electrode," *Materials Science and Engineering C*, vol. 61, pp. 506–515, 2016.
- [36] N. A. Mansor, Z. M. Zain, H. H. Hamzah, M. Shihabuddin, A. Noorden, S. S. Jaapar, V. Beni, and Z. H. Ibusoto, "Detection of Breast Cancer 1 ( BRCA1 ) Gene Using an Electrochemical DNA Biosensor Based on Immobilized ZnO Nanowires," vol. 1, no. May, pp. 9–17, 2014.
- [37] C. Adley, K. Arshak, C. Molnar, K. Oliwa, and V. Velusamy, "Design of specific DNA primers to detect the Bacillus cereus group species," in *SAS 2009 - IEEE Sensors Applications Symposium Proceedings*, 2009, pp. 236–239.
- [38] B. Lam, "Nanostructured Electrochemical Biosensors : Towards Point of Care Diagnostics by Nanostructured Electrochemical Biosensors : Towards Point of Care Diagnostics," 2013.
- [39] C. Luo, H. Tang, W. Cheng, L. Yan, D. Zhang, H. Ju, and S. Ding, "A sensitive electrochemical DNA biosensor for specific detection of Enterobacteriaceae bacteria by Exonuclease III-assisted signal amplification," *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 48, pp. 132–137, 2013.

- [40] S. Dong, R. Zhao, J. Zhu, X. Lu, Y. Li, S. Qiu, L. Jia, X. Jiao, S. Song, C. Fan, R. Hao, and H. Song, "Electrochemical DNA Biosensor Based on a Tetrahedral Nanostructure Probe for the Detection of Avian Influenza A (H7N9) Virus," *ACS Applied Materials & Interfaces*, vol. 7, no. 16, pp. 8834–8842, apr 2015. [Online]. Available : <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acsami.5b01438>
- [41] P. Santi and R. H. Guy, "Reverse iontophoresis — parameters determining electroosmotic flow. II. Electrode chamber formulation," *Journal of Controlled Release*, vol. 42, no. 1, pp. 29–36, oct 1996. [Online]. Available : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0168365996013454>
- [42] S. Gawad, K. Cheung, U. Seger, A. Bertsch, and P. Renaud, "Dielectric spectroscopy in a micromachined flow cytometer : theoretical and practical considerations," *Lab on a Chip*, vol. 4, no. 3, p. 241, 2004. [Online]. Available : <http://xlink.rsc.org/?DOI=b313761a>
- [43] S. Gawad, L. Schild, and P. Renaud, "Micromachined impedance spectroscopy flow cytometer for cell analysis and particle sizing," *Lab on a Chip*, vol. 1, no. 1, p. 76, 2001. [Online]. Available : <http://xlink.rsc.org/?DOI=b103933b>
- [44] K. Cheung, S. Gawad, and P. Renaud, "Impedance spectroscopy flow cytometry : On-chip label-free cell differentiation," *Cytometry Part A*, vol. 65A, no. 2, pp. 124–132, jun 2005. [Online]. Available : <http://doi.wiley.com/10.1002/cyto.a.20141>
- [45] B. Yao, G.-a. Luo, X. Feng, W. Wang, L.-x. Chen, and Y.-m. Wang, "A microfluidic device based on gravity and electric force driving for flow cytometry and fluorescence activated cell sorting," *Lab on a Chip*, vol. 4, no. 6, p. 603, 2004. [Online]. Available : <http://xlink.rsc.org/?DOI=b408422e>
- [46] D. Holmes, H. Morgan, and N. G. Green, "High throughput particle analysis : Combining dielectrophoretic particle focussing with confocal optical detection," *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 21, no. 8, pp. 1621–1630, feb 2006. [Online]. Available : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0956566305003416>
- [47] N. Pamme, "Magnetism and microfluidics," *Lab Chip*, vol. 6, no. 1, pp. 24–38, 2006. [Online]. Available : <http://xlink.rsc.org/?DOI=B513005K>
- [48] M. Wiklund and H. M. Hertz, "Ultrasonic enhancement of bead-based bioaffinity assays," *Lab on a Chip*, vol. 6, no. 10, p. 1279, 2006. [Online]. Available : <http://xlink.rsc.org/?DOI=b609184a>
- [49] T. Sun, D. Holmes, S. Gawad, N. G. Green, and H. Morgan, "High speed multi-frequency impedance analysis of single particles in a microfluidic cytometer using maximum length sequences," *Lab on a Chip*, vol. 7, no. 8, p. 1034, 2007. [Online]. Available : <http://xlink.rsc.org/?DOI=b703546b>
- [50] Julien Claudel, "Spectroscopie d'impédance électrique par biocapteur à micro-électrodes : application à la cytométrie de flux de cellules sanguines," Ph.D. dissertation, Université de Lorraine, 2013. [Online]. Available : <http://docnum.univ-lorraine.fr/public/DDOC{T}2013{ }0169{ }CLAUDEL.pdf>
- [51] M. M. G. Antonisse and D. N. Reinhoudt, "Potentiometric anion selective sensors," *Electroanalysis*, vol. 11, pp. 1035–1048, 1999.

- [52] F. P. Mathew and E. C. Alocilja, "Porous silicon-based biosensor for pathogen detection," in *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 20, no. 8 SPEC. ISS., 2005, pp. 1656–1661.
- [53] A. Guimerà, G. Gabriel, E. Prats-Alfonso, N. Abramova, A. Bratov, and R. Villa, "Effect of surface conductivity on the sensitivity of interdigitated impedimetric sensors and their design considerations," *Sensors and Actuators, B: Chemical*, vol. 207, no. PB, pp. 1010–1018, 2015.
- [54] J. Liu, S. Sun, C. Liu, and S. Wei, "An amperometric glucose biosensor based on a screen-printed electrode and Os-complex mediator for flow injection analysis," *Measurement: Journal of the International Measurement Confederation*, vol. 44, no. 10, pp. 1878–1883, 2011.
- [55] M. Campàs, B. Prieto-Simón, and J.-L. Marty, "A review of the use of genetically engineered enzymes in electrochemical biosensors," *Seminars in Cell & Developmental Biology*, vol. 20, no. 1, pp. 3–9, feb 2009. [Online]. Available : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1084952109000135>
- [56] B. Cai, S. Wang, L. Huang, Y. Ning, Z. Zhang, and G. J. Zhang, "Ultrasensitive label-free detection of PNA-DNA hybridization by reduced graphene oxide field-effect transistor biosensor," *ACS Nano*, vol. 8, pp. 2632–2638, 2014.
- [57] L. M. Bonanno and L. A. DeLouise, "Whole blood optical biosensor," *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 23, no. 3, pp. 444–448, 2007.
- [58] S. G. Bhand, S. Soundararajan, I. Surugiu-Wärnmark, J. S. Milea, E. S. Dey, M. Yakovleva, and B. Danielsson, "Fructose-selective calorimetric biosensor in flow injection analysis," *Analytica Chimica Acta*, vol. 668, no. 1, pp. 13–18, 2010.
- [59] S. Babacan, P. Pivarnik, S. Letcher, and A. G. Rand, "Evaluation of antibody immobilization methods for piezoelectric biosensor application," *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 15, no. 11-12, pp. 615–621, 2000.
- [60] B. V. Chikkaveeraiah, A. A. Bhirde, N. Y. Morgan, H. S. Eden, and X. Chen, "Electrochemical immunosensors for detection of cancer protein biomarkers," pp. 6546–6561, 2012.
- [61] J. Kroupa, I. Salansk, J. Bumba, D. Kyselka, and F. Utrata, "Bioimpedance and fluid distribution in the living tissues of the organism," *Polymer Mechanics*, vol. 11, no. 5, pp. 771–774, 1976. [Online]. Available : <http://link.springer.com/10.1007/BF00859658>
- [62] V. Sense and M. Cell, "Electrochemical Impedance Spectroscopy ( EIS ) : A Powerful and Cost- Effective Tool for Fuel Cell Diagnostics," pp. 1–5.
- [63] C. Liu, D. Cui, and H. Li, "A hard-soft microfluidic-based biosensor flow cell for SPR imaging application," *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 26, no. 1, pp. 255–261, 2010.
- [64] A. W. Peterson, R. J. Heaton, and R. M. Georgiadis, "The effect of surface probe density on DNA hybridization." *Nucleic acids research*, vol. 29, pp. 5163–5168, 2001.
- [65] H. Nguyen, J. Park, S. Kang, and M. Kim, "Surface Plasmon Resonance : A Versatile Technique for Biosensor Applications," *Sensors*, vol. 15, no. 5, pp. 10 481–10 510, may 2015. [Online]. Available : <http://www.mdpi.com/1424-8220/15/5/10481/>
- [66] A. Messica, A. Greenstein, and A. Katzir, "Theory of fiber-optic, evanescent-wave spectroscopy and sensors." *Applied optics*, vol. 35, no. 13, pp. 2274–2284, 1996.



- [67] C. S. Premachandran, A. Khairyanto, K. C. W. Sheng, J. Singh, J. Teo, X. Yingshun, C. Nanguang, C. Sheppard, and M. Olivo, "Design, fabrication, and assembly of an optical biosensor probe package for OCT (optical coherence tomography) application," *IEEE Transactions on Advanced Packaging*, vol. 32, no. 2, pp. 417–422, 2009.
- [68] J. Hodgkinson and R. P. Tatam, "Optical gas sensing : a review," *Measurement Science and Technology*, vol. 24, no. 1, p. 012004, 2013.
- [69] R. Konradi, M. Textor, and E. Reimhult, "Using Complementary Acoustic and Optical Techniques for Quantitative Monitoring of Biomolecular Adsorption at Interfaces," *Biosensors*, vol. 2, no. 4, pp. 341–376, sep 2012. [Online]. Available : <http://www.mdpi.com/2079-6374/2/4/341/>
- [70] J. E. Roederer and G. J. Bastiaans, "Microgravimetric immunoassay with piezoelectric crystals," *Analytical Chemistry*, vol. 55, no. 14, pp. 2333–2336, 1983.
- [71] H. Wohltjen and M. K. Roy, "Surface Acoustic Wave Devices as Chemical Sensors in Liquids . Evidence Disputing the Importance of Rayleigh Wave Propagation," *Anal. Chem.*, vol. 59, pp. 833–837, 1987.
- [72] K. Länge, B. E. Rapp, and M. Rapp, "Surface acoustic wave biosensors : A review," pp. 1509–1519, 2008.
- [73] J. D. Watson and F. H. C. Crick, "Molecular structure of nucleic acids," pp. 737–738, 1953. [Online]. Available : <http://www.nature.com/physics/looking-back/crick/>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13054692>
- [74] H. W. Fink and C. Schönenberger, "Electrical conduction through DNA molecules." *Nature*, vol. 398, no. 6726, pp. 407–410, 1999.
- [75] Z. Yang, M. A. D'Uriac, S. Goggins, B. Kasprzyk-Hordern, K. V. Thomas, C. G. Frost, and P. Estrela, "A novel DNA biosensor using a ferrocenyl intercalator applied to the potential detection of human population biomarkers in wastewater," *Environmental Science and Technology*, vol. 49, no. 9, pp. 5609–5617, 2015.
- [76] L. Moreno-Hagelsieb, "Sensitive DNA electrical detection based on interdigitated Al/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> microelectrodes," *Sensors and Actuators B : Chemical*, vol. 98, no. 2-3, pp. 269–274, 2004. [Online]. Available : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925400503008025>
- [77] J. E. Weber, S. Pillai, M. K. Ram, A. Kumar, and S. R. Singh, "Electrochemical impedance-based DNA sensor using a modified single walled carbon nanotube electrode," *Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications*, vol. 31, no. 5, pp. 821–825, 2011.
- [78] D. Grieshaber, R. MacKenzie, J. Vörös, and E. Reimhult, "Electrochemical Biosensors - Sensor Principles and Architectures," pp. 1400–1458, 2008.
- [79] K. Yamashita, D. Ogura, Y. Yamaguchi, M. Miyazaki, M. P. Briones, H. Nakamura, and H. Maeda, "Specific molecule localization in microchannel laminar flow and its application for non-immobilized-probe analysis," *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, vol. 382, no. 7, pp. 1477–1483, 2005.

- [80] M. Barreiros dos Santos, J. Aguil, B. Prieto-Simón, C. Sporer, V. Teixeira, and J. Samitier, "Highly sensitive detection of pathogen *Escherichia coli* O157 :H7 by electrochemical impedance spectroscopy," *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 45, pp. 174–180, 2013.
- [81] L. Wang, M. Veselinovic, L. Yang, B. J. Geiss, D. S. Dandy, and T. Chen, "A sensitive DNA capacitive biosensor using interdigitated electrodes," *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 87, pp. 646–653, jan 2017. [Online]. Available : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S095656631630879X>
- [82] A. Lasia, "Electrochemical impedance spectroscopy and its applications," *Modern aspects of electrochemistry*, vol. 32, pp. 143–248, 2002. [Online]. Available : <http://www.springerlink.com/index/R1530266044R748P.pdf>
- [83] S. Krause, "Impedance Methods," in *Encyclopedia of Electrochemistry*. Weinheim, Germany : Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, dec 2007. [Online]. Available : <http://doi.wiley.com/10.1002/9783527610426.bard030206>
- [84] C. Gabrielli, "Identification of electrochemical processes by frequency response analysis," *Technical Report No. 004/83*, vol. 4, no. 004, p. 130, 1998. [Online]. Available : <http://www.mendeley.com/research/identification-of-electrochemical-processes-by-frequency-response-analysis/>
- [85] W. Olthuis, W. Streekstra, and P. Bergveld, "Theoretical and experimental determination of cell constants of planar-interdigitated electrolyte conductivity sensors," *Sensors and Actuators B : Chemical*, vol. 24, no. 1-3, pp. 252–256, mar 1995. [Online]. Available : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0925400595850538>
- [86] P. Van Gerwen, W. Laureyn, W. Laureys, G. Huyberechts, M. Op De Beeck, K. Baert, J. Suls, W. Sansen, P. Jacobs, L. Hermans, and R. Mertens, "Nanoscaled interdigitated electrode arrays for biochemical sensors," *Sensors and Actuators B : Chemical*, vol. 49, no. 1-2, pp. 73–80, jun 1998. [Online]. Available : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925400598001282>
- [87] L. Yang, Y. Li, C. L. Griffis, and M. G. Johnson, "Interdigitated microelectrode (IME) impedance sensor for the detection of viable *Salmonella typhimurium*," *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 19, no. 10, pp. 1139–1147, may 2004. [Online]. Available : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0956566303003828>
- [88] R. de la Rica, C. Fernández-Sánchez, and A. Baldi, "Polysilicon interdigitated electrodes as impedimetric sensors," *Electrochemistry Communications*, vol. 8, no. 8, pp. 1239–1244, aug 2006. [Online]. Available : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1388248106002207>
- [89] H. Ma, R. W. R. Wallbank, R. Chaji, J. Li, Y. Suzuki, C. Jiggins, and A. Nathan, "An impedance-based integrated biosensor for suspended DNA characterization," *Scientific Reports*, vol. 3, no. 1, p. 2730, dec 2013. [Online]. Available : <http://www.nature.com/articles/srep02730>
- [90] Y.-S. Liu, P. P. Banada, S. Bhattacharya, A. K. Bhunia, and R. Bashir, "Electrical characterization of DNA molecules in solution using impedance measurements,"

- Applied Physics Letters*, vol. 92, no. 14, p. 143902, apr 2008. [Online]. Available : <http://aip.scitation.org/doi/10.1063/1.2908203>
- [91] D. Berdat, A. C. Martin Rodríguez, F. Herrera, and M. A. M. Gijs, "Label-free detection of DNA with interdigitated micro-electrodes in a fluidic cell," *Lab Chip*, vol. 8, no. 2, pp. 302–308, 2008. [Online]. Available : <http://xlink.rsc.org/?DOI=B712609C>
- [92] T. Ngo, H. Shirzadfar, A. Bourjilat, D. Kourtiche, and M. Nadi, "A method to determine the parameters of the double layer of a planar interdigital sensor," in *Proceedings of the 8th International Conference on Sensing Technology*, 2014, pp. 2–4. [Online]. Available : <http://www-ist.massey.ac.nz/S2iS/ICST-2014/papers/1569976935.pdf>
- [93] A. V. Mamishev, K. Sundara-Rajan, F. Yang, Y. Du, and M. Zahn, "Interdigital sensors and transducers," in *Proceedings of the IEEE*, vol. 92, no. 5, 2004, pp. 808–844.
- [94] X. Hu and W. Yang, "Planar capacitive sensors – designs and applications," *Sensor Review*, vol. 30, no. 1, pp. 24–39, 2010.
- [95] R. Igreja and C. J. Dias, "Analytical evaluation of the interdigital electrodes capacitance for a multi-layered structure," *Sensors and Actuators A*, vol. 112, no. 2-3, pp. 291–301, 2004.
- [96] —, "Extension to the analytical model of the interdigital electrodes capacitance for a multi-layered structure," *Sensors and Actuators, A : Physical*, vol. 172, no. 2, pp. 392–399, 2011.
- [97] S. Gevorgian, "Basic characteristics of two layered substrate coplanar waveguides," *Electronic Letters*, vol. 30, no. 15, pp. 1236–1237, 1994.
- [98] S. S. Gevorgian, T. Martinsson, P. L. J. Linnér, and E. L. Kollberg, "CAD models for multi-layered substrate interdigital capacitors," *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques*, vol. 44, no. 6, pp. 896–904, 1996.
- [99] G. Ghione and C. Naldi, "Analytical formulas for coplanar lines in hybrid and monolithic MICs," *Electronics Letters*, vol. 20, no. 4, p. 179, 1984. [Online]. Available : <http://digital-library.theiet.org/content/journals/10.1049/el{ }19840120>
- [100] J. Bisquert, G. Garcia-Belmonte, F. Fabregat-Santiago, and P. R. Bueno, "Theoretical models for ac impedance of finite diffusion layers exhibiting low frequency dispersion," *Journal of Electroanalytical Chemistry*, vol. 475, no. 2, pp. 152–163, 1999.
- [101] Maibam Birla Singh and Rama Kant, "Theory of Electric Double Layer Dynamics at Blocking Electrode," *Electrochemistry Communications*, no. 3, 2011.
- [102] S. Blume, "A Multi-Electrode Array for Impedance Spectroscopy in a Digital Microfluidic Device," Ph.D. dissertation, 2014.
- [103] T. Sun, N. Green, S. Gawad, and H. Morgan, "Analytical electric field and sensitivity analysis for two microfluidic impedance cytometer designs," *IET Nanobiotechnology*, vol. 1, no. 5, p. 69, 2007. [Online]. Available : <http://ieeexplore.ieee.org/Xplore/login.jsp?url=/iel5/4123961/4531111/04531112.pdf?arnumber=4531112{ }5Cnhttp://digital-library.theiet.org/content/journals/10.1049/iet-nbt{ }20070019>

- [104] O. Zienkiewicz, R. Taylor, and J. Zhu, "The Finite Element Method : its Basis and Fundamentals," *The Finite Element Method : its Basis and Fundamentals*, pp. 493–543, 2013. [Online]. Available : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781856176330000150>
- [105] S. O. Blume, R. Ben-Mrad, and P. E. Sullivan, "Characterization of coplanar electrode structures for microfluidic-based impedance spectroscopy," *Sensors and Actuators B : Chemical*, vol. 218, pp. 261–270, 2015. [Online]. Available : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925400515005584>
- [106] D. C. Grahame, "The electrical double layer and the theory of electrocapillarity." *Chemical Reviews*, pp. 441–501, 1947. [Online]. Available : <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cr60130a002>
- [107] —, "Diffuse Double Layer Theory for Electrolytes of Unsymmetrical Valence Types," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 21, no. 6, p. 1054, 1953. [Online]. Available : <http://link.aip.org/link/?JCP/21/1054/1%5Cnhttp://scitation.aip.org/content/aip/journal/jcp/21/6/10.1063/1.1699109>
- [108] K. Bohinc, V. Kralj-Iglič, and A. Iglič, "Thickness of electrical double layer. Effect of ion size," *Electrochimica Acta*, vol. 46, no. 19, pp. 3033–3040, 2001.
- [109] T. Yamamoto and Y. Yamamoto, "Analysis for the change of skin impedance," *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 15, no. 3, pp. 219–227, 1977.
- [110] Y. Yamamoto and T. Yamamoto, "Measurement of electrical bio-impedance and its applications." *Medical Progress Through Technology*, vol. 12, no. 3-4, pp. 171–183, 1987. [Online]. Available : [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-009-3361-3\\_15](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-009-3361-3_15)
- [111] Y. Yamamoto, "Measurement and analysis of skin electrical impedance," *Acta dermatovenereologica Supplementum*, vol. 185, pp. 34–38, 1994. [Online]. Available : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8091925>
- [112] X. Huang, H. Cheng, K. Chen, Y. Zhang, Y. Zhang, Y. Liu, C. Zhu, S. C. Ouyang, G. W. Kong, C. Yu, Y. Huang, and J. A. Rogers, "Epidermal impedance sensing sheets for precision hydration assessment and spatial mapping," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 60, no. 10, pp. 2848–2857, 2013.
- [113] J. Ye and W. Yang, "Evaluation of electrical capacitance tomography sensors for concentric annulus," *IEEE Sensors Journal*, vol. 13, no. 2, pp. 446–456, 2013.
- [114] H. Cheng, Y. Zhang, X. Huang, J. A. Rogers, and Y. Huang, "Analysis of a concentric coplanar capacitor for epidermal hydration sensing," *Sensors and Actuators, A : Physical*, vol. 203, pp. 149–153, 2013.
- [115] J. Ye, Y. Li, H. Wang, R. Ge, and W. Yang, "Concentric-annulus electrical capacitance tomography sensors," *Measurement Science and Technology*, vol. 24, no. 9, p. 095403, 2013. [Online]. Available : <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84883148844&partnerID=tZOtx3y1%5Cnhttp://stacks.iop.org/0957-0233/24/i=9/a=095403?key=crossref.c3e796866c0999030448e25886be30f3>

- [116] T. Chen and N. Bowler, "Analysis of a concentric coplanar capacitive sensor for nondestructive evaluation of multi-layered dielectric structures," *IEEE Transactions on Dielectrics and Electrical Insulation*, vol. 17, no. 4, pp. 1307–1318, 2010. [Online]. Available : <http://ieeexplore.ieee.org/document/5539703/>
- [117] K. F. Gauss, "Boundary-value Problems in Electrostatics I," *Mathematica*, pp. 1–36, 1994.
- [118] R. Piessens and M. Branders, "Approximation for Bessel functions and their application in the computation of Hankel transforms," *Computers and Mathematics with Applications*, vol. 8, no. 4, pp. 305–311, 1982.
- [119] H. Wang and L. Pilon, "Accurate simulations of electric double layer capacitance of ultra-microelectrodes," *Journal of Physical Chemistry C*, vol. 115, no. 33, pp. 16 711–16 719, 2011.
- [120] V. S. Bagotsky, *Fundamentals of Electrochemistry : Second Ed.*, 2005.
- [121] M. H. Blees, "Foundations of Colloid Science," *Colloids and Surfaces A : Physicochemical and Engineering Aspects*, vol. 210, no. 1, p. 125, 2002.
- [122] J. H. Masliyeh and S. Bhattacharjee, *Electrokinetic and Colloid Transport Phenomena*, 2005.
- [123] O. Stern, "The theory of the electrolytic double-layer," *Z. Elektrochem. Angew. Phys. Chem.*, vol. 30, pp. 508–516, 1924.
- [124] E. Abbasi, S. Aval, A. Akbarzadeh, M. Milani, H. Nasrabadi, S. Joo, Y. Hanifehpour, K. Nejati-Koshki, and R. Pashaei-Asl, "Dendrimers : synthesis, applications, and properties," *Nanoscale Research Letters*, vol. 9, no. 1, p. 247, 2014. [Online]. Available : <http://nanoscalereslett.springeropen.com/articles/10.1186/1556-276X-9-247>
- [125] G. Ramsay, "DNA chips : state-of-the art." *Nature biotechnology*, vol. 16, pp. 40–44, 1998.
- [126] J. Shendure and H. Ji, "Next-generation DNA sequencing," *Nature Biotechnology*, vol. 26, no. 10, pp. 1135–1145, oct 2008. [Online]. Available : <http://www.nature.com/doi/10.1038/nbt1486>
- [127] D. Evanko, "Label-free microscopy," *Nature Methods*, vol. 7, no. 1, pp. 36–36, jan 2010. [Online]. Available : <http://www.nature.com/doi/10.1038/nmeth.f.288>
- [128] O. A. Sadik, A. O. Aluoch, and A. Zhou, "Status of biomolecular recognition using electrochemical techniques," *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 24, no. 9, pp. 2749–2765, may 2009. [Online]. Available : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0956566308005708>
- [129] Z. Li, A. H. Jayatissa, L. Mapa, E. Salari, and A. C. Jayasuriya, "Electrochemical sensors for detection of biomolecules," in *Proceedings of 2009 IEEE International Conference on Electro/Information Technology, EIT 2009*, 2009, pp. 315–318.
- [130] Y. Maruyama, S. Terao, and K. Sawada, "Label free CMOS DNA image sensor based on the charge transfer technique," *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 24, no. 10, pp. 3108–3112, jun 2009. [Online]. Available : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0956566309001754>
- [131] H. Ma, R. W. R. Wallbank, R. Chaji, J. Li, Y. Suzuki, C. Jiggins, and A. Nathan, "An impedance-based integrated biosensor for suspended DNA characterization,"

- Scientific Reports*, vol. 3, no. 1, p. 2730, dec 2013. [Online]. Available : <http://www.nature.com/articles/srepo2730>
- [132] T. Sun, E. J. Swindle, J. E. Collins, J. A. Holloway, D. E. Davies, and H. Morgan, "On-chip epithelial barrier function assays using electrical impedance spectroscopy," *Lab on a Chip*, vol. 10, no. 12, p. 1611, 2010. [Online]. Available : <http://xlink.rsc.org/?DOI=c000699h>
- [133] A. Ebrahimi, P. Dak, E. Salm, S. Dash, S. V. Garimella, R. Bashir, and M. A. Alam, "Nanotextured superhydrophobic electrodes enable detection of attomolar-scale DNA concentration within a droplet by non-faradaic impedance spectroscopy," *Lab on a Chip*, vol. 13, no. 21, p. 4248, 2013. [Online]. Available : <http://xlink.rsc.org/?DOI=c3lc50517k>
- [134] L. L. Wang, T. C. Wallace, F. G. Hampel, and J. H. Steele, "Vacuum evaporation of KCl-NaCl salts : Part II. vaporization-rate model and experimental results," *Metallurgical and Materials Transactions B*, vol. 27, no. 3, pp. 433–443, jun 1996. [Online]. Available : <http://link.springer.com/10.1007/BF02914908>
- [135] D. Berdat, "Interdigitated Electrode DNA Biosensor for Detection of Food-borne Pathogens by Impedance Spectroscopy," vol. 4269, 2009.
- [136] R. M. M. Smeets, U. F. Keyser, D. Krapf, M.-Y. Wu, N. H. Dekker, and C. Dekker, "Salt Dependence of Ion Transport and DNA Translocation through Solid-State Nanopores," *Nano Letters*, vol. 6, no. 1, pp. 89–95, jan 2006. [Online]. Available : <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/nl052107w>
- [137] H. Chang, F. Kosari, G. Andreadakis, M. A. Alam, G. Vasmatzis, and R. Bashir, "DNA-Mediated Fluctuations in Ionic Current through Silicon Oxide Nanopore Channels," *Nano Letters*, vol. 4, no. 8, pp. 1551–1556, aug 2004. [Online]. Available : <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/nl049267c>

# Résumé

L'objectif de cette thèse est la conception de biocapteurs capables de détecter la présence de séquences d'ADN sans utilisation de marqueurs chimiques ou de traitement préalable de l'échantillon. Le principe de mesure utilise la spectroscopie d'impédance pour la détection du changement provoqué par la présence de la séquence ADN sur le biocapteur. Notre étude s'appuie sur des simulations analytiques et numériques pour définir les dimensions des capteurs adaptés aux mesures en basse fréquence ainsi que le développement d'un modèle de circuit équivalent qui prend en considération les effets d'interfaces. La fabrication du capteur a été réalisée en plusieurs étapes. Dans un premier temps, la conception et la fabrication en salles blanches ont été optimisées pour des structures interdigitées avec différentes géométries et différents types de substrat (Verre, Si, SiO<sub>2</sub>). Après la validation du modèle, par des mesures sur des solutions de conductivité étalon et sur plusieurs concentrations d'ADN, l'analyse des résultats nous a conduits à proposer une nouvelle structure à électrodes concentriques mieux adaptée aux mesures d'impédance en basses fréquences pour des milieux liquides. Deux prototypes de taille micrométriques, l'un à électrode interdigitée et l'autre à électrode concentrique ont été développés pour une étude comparative.

**Mots clés :** Spectroscopie d'impédance, biocapteurs ADN, modèle de circuit équivalent, modélisation double couche électrique.

# Abstract

The objective of this thesis is the conception of a biosensor able to detect the presence of DNA sequences without any use of chemical markers or a prior treatment of the samples. The measurements are performed using impedance spectroscopy technique to detect the changes caused by the presence of DNA sequences on the biosensor. Our study is based on analytic and numeric simulations, which allows us to define the dimensions of the sensors adapted to low frequency measurements and to propose an equivalent circuit model taking into account the effects of the electrical double layer. The sensor was manufactured in several steps. Initially, clean room design and manufacturing were optimized for interdigitated structures with different geometries and substrate types (Glass, Si, SiO<sub>2</sub>). The data analysis of the measurement on standard conductivity and on several DNA concentrations using interdigitated electrode biosensor, allows us to propose a new design with concentric electrodes which is more adapted to low frequency impedance measurement according to a comparative study between interdigitated and concentric electrodes.

**Keywords** : Impedance spectroscopy, DNA biosensors, equivalent circuit model, electrical double layer.