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

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.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

Ecole doctorale IAEM Lorraine

Département de formation Doctorale
Electronique Electrotechnique

THÈSE

Pour l'obtention du grade de :

DOCTEUR de l'Université de Lorraine

Spécialité : *Systèmes électroniques*

Présentée par :

NGO Thanh Tuan

Contribution à la mesure de bioimpédance électrique de cellules biologiques par micro-capteurs interdigités : Optimisation, Conception et Validation de capteurs

Soutenance publique le 09 Juillet 2015 devant le jury d'examen composé de :

Rapporteurs :	BERQUEZ Laurent,	Professeur à l'Université Paul Sabatier, Toulouse III
	VUONG Tan Phu	Professeur à l'Université de Grenoble
Examinateurs :	BILBAULT Jean Marie,	Professeur à l'Université de Bourgogne
	NADI Mustapha,	Professeur à l'Université de Lorraine
	KOURTICHE Djilali,	Professeur à l'Université de Lorraine

Université de Lorraine – CNRS
Institut Jean Lamour (UMR 7198) ; Faculté des Sciences et Technologies

Remerciements

Je souhaite remercier en premier lieu mes directeurs de thèse : **Monsieur NADI Mustapha** et **Monsieur KOURTICHE Djilali**, Professeurs à l'Université de Lorraine, pour m'avoir accueilli et encadré pendant la thèse. Je leur suis également reconnaissant pour leurs qualités pédagogiques et scientifiques, leurs franchises, leurs sympathies et leurs conseils qu'il m'a prodigués à mon égard. Sincèrement, grâce à eux j'ai pu apprendre beaucoup de choses dont certaines sont fortes utiles pour mes travaux académiques bien sûr, aussi des choses importantes pour développement personnel. J'ai beaucoup appris à ses côtés et je leur adresse ma gratitude pour tout cela. J'ai pris un grand plaisir à travailler avec eux.

Je voudrais remercier les rapporteurs de cette thèse : **Monsieur BERQUEZ Laurent**, Professeur à l'Université Paul Sabatier, Toulouse 3, et **Monsieur VUONG Tan Phu**, Professeur du groupe Grenoble INP pour l'intérêt qu'ils ont porté à mon travail.

Mes remerciements s'adressent également à **Monsieur BILBAULT Jean Marie** à l'Université de Bourgogne pour avoir accepté d'examiner ce travail et de participer au jury.

Je tiens à remercier tous les membres du laboratoire : les doctorants, techniciens, chercheurs et administratifs qui m'ont aidé et accompagnés dans mon travail durant ces quatre années en France. Je remercie particulièrement CLAUDEL Julien pour la réalisation et fabrication des capteurs de mesure à des électrodes interdigitées au centre MinaLor de l'institut Jean Lamour.

Je n'oublie pas de remercier tous mes amis en France : Anh Tuấn, Quang Duy, Hoàng Anh – Trần Trang, Thu Nguyễn, Trần Hòa, Bách Thảo, Nguyễn Phi Linh – Philippe Lambert, Mạnh Tuyên, Trâm – Hiệu, Giang – Mạnh, Minh Phụng, Hương – Đô, Hiên Bonnin Trần, Hương – Phúc, Phương Thảo, Thảo Nguyên … avec qui peux partager notre culture vietnamienne et ses aides dans ma vie à Nancy.

Pour terminer, je remercie au fond du cœur mes parents et les membres de ma famille qui ont su m'apporter réconfort et soutien dans les moments difficiles tout au long de ma vie et de mes études sans lesquels je n'en serais pas là aujourd'hui. Ma reconnaissance va surtout à mon épouse (CHU Thị Mai Trang) et à nos filles (NGÔ Thiên Hương et NGÔ Mai Anh) pour tous les sacrifices qu'ils ont acceptés en me rejoignant en France, pour leur aide et leurs encouragements.

Table des matières

Remerciements ---- **3**
Table des matières ---- **6**
Liste des figures ---- **10**
Liste des tableaux ---- **16**
Introduction générale ---- **1**
Contexte de l'étude ---- 2
Objectifs de la thèse ---- 2
Plan de la thèse ---- 3
Chapitre 1. Propriétés électriques des milieux biologiques ---- **5**
1.1 Introduction ---- 6
1.2 Propriétés diélectriques des milieux biologiques ---- 6
1.2.1 Le milieu biologique ---- 6
1.2.2 Phénomène de polarisation et de relaxation diélectrique dans les tissus biologiques ---- 7
1.2.3 Permittivité et conductivité complexe ---- 9
1.2.4 Valeurs de conductivité et de permittivité en fonction de la fréquence disponibles dans la littérature ---- 10
1.2.5 Modélisation des propriétés électriques tissulaires ---- 11
1.3 Bio-impédance électrique ---- 15
1.4 Mesure des propriétés électriques des milieux biologiques ---- 16
1.4.1 La chaîne instrumentale ---- 16
1.4.2 Revue des méthodes de mesure ---- 17
1.5 Problématique de la spectroscopie de bio-impédance ---- 21
1.5.1 Capacité d'interface ---- 21
1.5.2 Maîtrise des paramètres influents de la mesure ---- 24
1.6 Capteurs de bio-impédance à microélectrodes ---- 25
1.7 Capteurs à électrodes interdigitées ---- 27
1.8 Conclusion ---- 30
Chapitre 2. Modélisation d'un capteur à électrodes interdigitées : analyse théorique et optimisation ---- **31**
2.1 Introduction ---- 32

2.2 Analyse théorique ---------- 32
2.2.1 Concepts de base et définitions du matériel diélectrique ---------- 32
2.2.2 Modèle du circuit électrique équivalent ---------- 33
2.2.3 Impédance interface (impédance de polarisation) ---------- 35
2.2.4 Impédance de la solution ---------- 36
2.2.5 La fréquence de coupure ---------- 39
2.3 Optimisation de la géométrie des électrodes ---------- 39
2.3.1 Optimisation du rapport de métallisation ---------- 40
2.3.2 Optimisation de la longueur des électrodes L ---------- 41
2.3.3 Optimisation du nombre N des électrodes ---------- 43
Conclusion : ---------- 44
2.4 Epaisseur optimale du milieu biologique sous test ---------- 44
2.5 Conclusion ---------- 48
Chapitre 3. Simulation des micros capteurs à électrodes interdigitées par le logiciel CoventorWare® ---------- 51
3.1 Introduction ---------- 52
3.2 Présentation du simulateur de logiciel CoventorWare® ---------- 52
3.3 Modélisation tridimensionnelle du système ---------- 56
3.3.1 Modélisation du substrat ---------- 56
3.3.2 Modélisation des électrodes ---------- 56
3.3.3 Modélisation de la double couche (DC) ---------- 57
3.3.4 Modélisation du milieu biologique ---------- 59
3.4 Simulation et résultats obtenus ---------- 59
3.4.1 Processus de simulation ---------- 59
3.4.2 Résultats obtenus ---------- 60
3.5 Conclusion ---------- 67
Chapitre 4. Conception et réalisation des micros capteurs à électrodes interdigitées ------- 69
4.1 Introduction ---------- 70
4.2 Structuration des couches et réalisation des masques ---------- 70
4.3 Choix des matériaux ---------- 71
4.3.1 Substrat ---------- 71
4.3.2 Electrodes ---------- 72
4.3.3 Réservoir d'échantillon biologique ---------- 72
4.4 Géométrie des dispositifs ---------- 73

4.4.1 Electrodes---73
4.4.2 Réservoir d'échantillon biologique ---73
4.5 Processus de fabrication ---73
4.5.1 Nettoyage de substrat (figure 4.5a) ---73
4.5.2 Dépôt de la couche de platine (figure 4.5b) ---74
4.5.3 Dépôt d'une couche résine Shipley 1813 (figure 4.5c) ---76
4.5.4 Exposition aux rayons UV (figure 4.5d) ---76
4.5.5 Développement de la résine Shipley 1813 (la figure 4.5e) ---77
4.5.6 Gravure du platine (figure 4.5f) ---77
4.5.7 Réalisation des réservoirs ---79
4.6 Conception de circuits imprimés ---80
4.7 Problèmes liés aux processus de fabrication et connexions des capteurs au circuit imprimé ---82
4.8 Vérifications du fonctionnement des micro-dispositifs ---84
4.9 Conclusion ---86
Chapitre 5. Validation expérimentale des capteurs ---89
5.1 Introduction ---90
5.2 Réalisation de la chaîne de mesure ---90
5.3 Mise en place de la chaîne de mesure ---93
5.4 Caractérisation des microélectrodes ; mesure à vide ---93
5.5 Influence des paramètres du circuit électrique équivalent sur le spectre d'impédance ---96
5.6 Détermination du facteur de cellule du capteur à partir des mesures expérimentales ---99
5.7 Mesure de l'impédance d'échantillons sanguins--- 103
5.7.1 Protocole et conditions de mesure --- 103
5.7.2 Paramètres influents de la mesure et solutions de la maîtrise--- 104
5.7.3 Résultats expérimentaux --- 110
5.8 Conclusion --- 115
Conclusion générale et perspectives --- 117
Perspectives :--- 120
Références Bibliographiques --- 121
Annexes 129

A. Calcul de la capacité C et conductance G entre des électrodes positives et négatives d'un capteur composé de deux électrodes plates, en parallèle dans le cas sans la double couche ---------- 130
B. Calcul de la capacité C et conductance G entre des électrodes positives et négatives d'un capteur composé de deux électrodes plates, en parallèle dans le cas avec la double couche ---------- 132
C. Calcul de capacité C et conductance G entre des électrodes positives et négatives d'un capteur à électrodes interdigitées dans le cas sans double couche ---------- 135
D. Calcul les capacitances et conductance d'un capteur à électrodes interdigitées mesuré l'impédance du sang (avec double couche) ---------- 136
E. Détails des étapes et paramètres utilisées pour la fabrication du capteur --------- 141
F. Les caractéristiques détaillées d'amplificateur HF2TA ---------- 144
G. Informations complémentaires du HF2IS ---------- 145
H. Calcul en détails des capacités moyennée et des permittivités relatives à vide -- 147

Liste des publications---------- 149

Liste des figures

Figure 1.1 Membrane cellulaire ---------- 7
Figure 1.2 Principaux phénomènes de relaxation observés dans les tissus biologiques-------- 8
Figure 1.3 Circuit électrique équivalent d'un tissu biologique ---------- 9
Figure 1.4 Conductivité et permittivité de quelques tissus biologiques [24] (modèle Cole - Cole dont les paramètres sont ajustés pour correspondre aux valeurs mesurées) -------11
Figure 1.5 Modèle électrique de Fricke ----------12
Figure 1.6 a) Représentation de ε’ et ε" en fonction de logω ; b) Représentation de ε" en fonction de ε' ----------13
Figure 1.7 Circuit électrique équivalent à l'équation de Debye ----------13
Figure 1.8 Circuit électrique équivalent à l'équation de Debye dans le cas de deux dispersions ----------14
Figure 1.9 Circuit électrique équivalent à l'équation de Cole-Cole ----------15
Figure 1.10 Chaîne de mesure de la bio-impédance ----------17
Figure 1.11 Mesure par pont ----------17
Figure 1.12 Mesure par pont auto accordé ----------18
Figure 1.13 Mesure par méthode Volt-Ampèremètrique----------19
Figure 1.14 Mesure d’impédance 2 électrodes ----------20
Figure 1.15 Mesure d’impédance 4 électrodes ----------20
Figure 1.16 a) Représentation schématique d’une interface polarisée [31] ; b) Représentation du profil du potentiel [32]----------21
Figure 1.17 Dispositif développé par Thomas [39] : a) Photo du micro-dispositif complet ; b) zoom sur les électrodes. ----------25
Figure 1.18 Matrice de microélectrodes et de ses interconnections réalisés ----------26
Figure 1.19 Schéma des cellules de mesure réalisées par Popovtzer----------27
Figure 1.20 Un capteur à électrodes interdigités ----------28
Figure 1.21 Principe de fonctionnement d'un capteur interdigité [56] ----------28

Figure 2.1 (a) Milieu biologique diélectrique entre deux électrodes ; (b) Circuit équivalent d'un condensateur avec un conducteur ----------32
Figure 2.2 Structure géométrique du capteur interdigité----------34

Figure 2.3 Schéma du modèle de circuit équivalent. C_{sol} et R_{sol} présentant les propriétés diélectriques du milieu biologique sous test. $C_{int.p}$ et $C_{int.n}$ indiquent les propriétés des phénomènes de la double couche à la surface en contact entre des électrodes et le milieu biologique.---------- 34
Figure 2.4 Paramètres de double couche ---------- 37
Figure 2.5 Fréquence de coupure du capteur en fonction du rapport de métallisation-------- 40
Figure 2.6 Fréquence de coupure des différents capteurs en fonction du rapport α---------- 41
Figure 2.7 Fréquence de coupure en fonction de la longueur d'électrode L ---------- 42
Figure 2.8 Fréquence de coupure en fonction de la longueur d'électrode L ---------- 42
Figure 2.9 Facteur K_{cell} en fonction de la longueur d'électrode L ---------- 43
Figure 2.10 Facteur K_{cell} en fonction du nombre d'électrode N ---------- 44
Figure 2.11 Circuit équivalent pour l'évaluation de la capacité avec six électrodes. ---------- 45
Figure 2.12 Fractionnement d'un demi-plan selon la technique de la capacité partielle. ------ 46
Figure 2.13 Capacité totale en fonction de l'épaisseur du milieu biologique---------- 47
Figure 2.14 Capacité totale en fonction de l'épaisseur du milieu biologique---------- 48

Figure 3.1 Étapes de conception [69] ---------- 52
Figure 3.2 Paramètres et résultats de MemElectro ---------- 54
Figure 3.3 Schéma bloc du processus d'une simulation par le logiciel CoventorWare------- 55
Figure 3.4 Modèle d'un capteur coplanaire à électrodes interdigitées ---------- 56
Figure 3.5 Paramètres du platine utilisé pour la simulation ---------- 57
Figure 3.6 Vue 3D, schéma global de la simulation du capteur à électrodes interdigitées dans le logiciel CoventorWare® ; la couche 1 correspond au substrat en verre, la couche 2 les électrodes interdigitées en platine, et la couche 4 le milieu biologique.----- 58
Figure 3.7 Vue 3D agrandie à partir de figure 3.6, la couche 3 décrit la double couche DL 58
Figure 3.8 Vue 3D, le maillage de Manhattan brique de 1 µm---------- 59
Figure 3.9 Permittivité relative du sang en fonction de la fréquence---------- 61
Figure 3.10 Module de l'impédance en fonction de la fréquence pour le sang---------- 63
Figure 3.11 Impédance en fonction de la fréquence pour le sang ---------- 64
Figure 3.12 Impédance en fonction de la fréquence pour le sang et une vue agrandie. -------- 66
Figure 3.13 Capacitance totale en fonction de la fréquence dans le milieu du sang et une vue agrandie.---------- 67

Figure 4.1 Représentation schématique des couches a) Les électrodes déposée sur le substrat ; b) la couche de résine déposée sur le substrat portant les électrodes ; c) les capteurs se composent de trois couches---------- 70
Figure 4.2 Réservoir d'échantillon biologique ---------- 71
Figure 4.3 Géométrie du réservoir en SU-8 ---------- 73
Figure 4.4 Machine de dépôt par pulvérisation cathodique (AC 450 d'Alliance Concept) [73] ---------- 74
Figure 4.5 Etapes de réalisation de nos capteurs ---------- 75
Figure 4.6 Machine de centrifugation SPIN 150 utilisée ---------- 76
Figure 4.7 Aligneuse de masque et insolateur UV (MA 750 de Süss Microtec) [74] --------- 77
Figure 4.8 Bâti de gravure ionique IBE 4 Wave ---------- 77
Figure 4.9 Structures des électrodes après la réalisation ---------- 78
Figure 4.10 Capteurs après la réalisation sans réservoir ---------- 78
Figure 4.11 Image du capteur après la réalisation avec réservoir ---------- 80
Figure 4.12 Conception de circuits imprimés ---------- 81
Figure 4.13 Un capteur à électrodes interdigitées (c) connecté au circuit imprimé (a) et (b) -- 81
Figure 4.14 Un électrode du capteur s'est déformée ---------- 82
Figure 4.15 (a) – (b) – (c) Connexions endommagées (d) Une photo de capteur qui marche - 83
Figure 4.16 Mesure par l'impédance mètre HIOKI 3522 ---------- 84
Figure 4.17 Mesure par l'impédance mètre HP 4284A ---------- 84
Figure 4.18 Une solution étalon (σ = 12,88µS/cm) utilisée ---------- 85

Figure 5.1 Chaîne de mesure de la Bio-impédance ---------- 90
Figure 5.2 Une goutte de la solution est placée directement sur le capteur. ---------- 91
Figure 5.3 Ecran de l'application LabVIEW permettant la commande de l'impédancemètre 91
Figure 5.4 Banc de mesure de spectroscopie d'impédance composé d'une carte d'interface supportant les capteurs à électrodes interdigitées, de l'impédancemètre HF2IS avec son amplificateur HF2TA, et d'un ordinateur pour le contrôle, le suivi et l'acquisition des mesures, d'un microscope optique avec webcam, d'un thermomètre pour mesurer la température ambiante. ---------- 93
Figure 5.5 Spectres de l'amplitude d'impédance pour différents capteurs obtenus pour une mesure à vide ---------- 94
Figure 5.6 Phases obtenues lors de mesure à vide des différents capteurs ---------- 94

Figure 5.7 Etalon conductivité σ = 84µS/cm est mesuré par les capteurs 1 et 2 ---------- 96
Figure 5.8 Amplitude de l'impédance en fonction de la fréquence pour une solution étalon (conductivité σ = 84µS/cm) chargeant le capteur 2 ---------- 97
Figure 5.9 Amplitude de l'impédance en fonction de la fréquence pour une solution étalon (conductivité σ = 84µS/cm) chargeant le capteur 1 ---------- 98
Figure 5.10 Amplitude de l'impédance en fonction de la fréquence pour une solution étalon (conductivité σ = 84µS/cm) chargeant le, capteur 4 ---------- 98
Figure 5.11 Amplitude de l'impédance en fonction de la fréquence pour une solution étalon (conductivité σ = 84µS/cm) chargeant le capteur 6 ---------- 99
Figure 5.12 Amplitude de l'impédance en fonction de la fréquence pour une solution étalon (conductivité σ = 84µS/cm) chargeant le capteur 7 ---------- 99
Figure 5.13 Solutions etalons utilisées : (a) conductivité 100 µS/cm ; (b) conductivité 1413 µS/cm ---------- 100
Figure 5.14 Spectres d'impédances obtenues avec la solution étalon de conductivité 84µS/cm ---------- 101
Figure 5.15 Spectres d'impédances obtenues avec la solution étalon de conductivité 100µS/cm ---------- 101
Figure 5.16 Spectres d'impédances obtenues avec la solution étalon de conductivité 1413µS/cm ---------- 102
Figure 5.17 Tube de prélèvement sanguin utilisé ---------- 103
Figure 5.18 Une échantillon sanguin est mesuré par le capteur 1 ---------- 104
Figure 5.19 Courbes d'impédances obtenues à des températures différentes. ---------- 105
Figure 5.20 Images du capteur 1 après des nettoyages : (a) – premier nettoyage ; (b) – deuxième nettoyage ; (c) – troisième nettoyage ; (d) – quatrième nettoyage ---------- 106
Figure 5.21 Courbes d'impédances obtenues après les nettoyages. ---------- 107
Figure 5.22 Phénomène de coagulation et de la dégradation de l'échantillon : (a) – après 1 minute ; (b) – après 3 minutes ; (c) – après 8 minutes ; (d) – après 12 minutes - 108
Figure 5.23 Spectres d'impédances obtenues par le capteur 1 à différents instants après le dépôt de l'échantillon sanguin ---------- 108
Figure 5.24 Phases obtenues par le capteur 1 à différents instants après le dépôt de l'échantillon sanguin ---------- 109
Figure 5.25 Impédance en fonction de fréquence de l'échantillon sanguin, mesuré par le capteur 1 (optimisé) ; et d'autres capteurs 2, 4, 6, et 7 (non optimisés) ---------- 110

Figure 5.26 Phases en fonction de fréquence de l'échantillon sanguin, mesuré par le capteur 1 (optimisé) ; et d'autres capteurs 2, 4, 6, et 7 (non optimisés) ---------- 110
Figure 5.27 Permittivité relative d'échantillon sanguin mesuré par le capteur 1. ---------- 113
Figure 5.28 Permittivité relative d'échantillon sanguin mesurée,simulée par le capteur 1. -- 114

Liste des tableaux

Tableau 2.1 Résultats calculés de capacité par unité et les paramètres de la double couche --- 38
Tableau 2.2 Expressions de détermination les capacités C_I et C_E ---------- 45

Tableau 3.1 Paramètres de double couche ---------- 61
Tableau 3.2 Paramètres de simulation du capteur interdigital ---------- 62
Tableau 3.3 Résultats de simulation de la fréquence de coupure pour trois géométries -------- 63
Tableau 3.4 Paramètres de simulation du capteur interdigité ---------- 64
Tableau 3.5 Résultats de simulation de la fréquence de coupure pour trois géométries -------- 65

Tableau 4.1 Conductivité électrique du Platine et de l'Or ---------- 72
Tableau 4.2 Géométries des structures interdigitées ---------- 73
Tableau 4.3 Résultats de mesure en vide par HIOKI 3522 et HP 4284A ---------- 85
Tableau 4.4 Résultats de mesure avec une solution étalon par HIOKI 3522 et HP 4284A ----- 86

Tableau 5.1 Résultats de calcul des capacités moyennées ---------- 95
Tableau 5.2 Résultats de calcul des permittivités relatives à vide ---------- 95
Tableau 5.3 Résultats de calcul des facteurs pratiques avec la solution étalon (σ = 84µS/cm) ---------- 100
Tableau 5.4 Résultats de calcul des facteurs de cellule pratiques pour la solution étalon de conductivité 100µS/cm ---------- 102
Tableau 5.5 Résultats de calcul des facteurs de cellule pratiques pour la solution étalon de conductivité 1413µS/cm ---------- 102
Tableau 5.6 Résultats de calcul des facteurs de cellule pratiques moyennés ---------- 103
Tableau 5.7 Résultats expérimentaux de la fréquence de coupure ---------- 111
Tableau 5.8 Résultats de fréquences de coupure obtenues pour les différentes solutions ---- 112
Tableau 5.9 Résultats expérimentaux de la conductivité du sang ---------- 113
Tableau 5.10 Résultats de la permittivité relative d'échantillon sanguin ---------- 114

Introduction générale

Contexte de l'étude

La caractérisation des milieux biologiques peut tirer profit de la spectroscopie d'impédance. Les propriétés diélectriques et conductrices des milieux biologiques ainsi que leur dépendance fréquentielle du fait des phénomènes de relaxations favorisent ce type d'approche. Les contraintes liées aux mesures en basses fréquences constituent également un défi pour la caractérisation diélectrique des milieux biologiques. Les phénomènes de polarisation bien connus en spectroscopie d'impédance deviennent très contraignants pour des applications à l'échelle cellulaire. Les techniques de mesure de bio-impédance ont été utilisées pour caractériser électriquement plusieurs organes dans le corps, pour caractériser des tissus nerveux [1]; le sang et les érythrocytes [2], pour étudier des suspensions de cellules en culture [3], la culture des cellules d'ancrage dépendantes [4]. Tous ces travaux sont macroscopiques et ne sont pas directement liés à notre recherche, mais peuvent donner un grand nombre d'informations pertinentes concernant la caractérisation des tissus biologiques.

Depuis le début des années 1970, beaucoup de travaux de chercheurs ont étudié et ont publié sur des capteurs interdigitaux coplanaires pour différentes applications. On peut en citer quelques-unes comme des dispositifs de vague acoustiques superficiels (SAW) [5], la conception de filtres à micro-ondes [6], les dispositifs à micro-ondes optiquement contrôlés [7], etc. Plus récemment, les capteurs interdigités coplanaires ont été utilisés notamment dans des applications biologiques telles que : la détection d'Escherichia coli O157:H7 dans des échantillons alimentaires [8], la détection de virus de grippe aviaire H5N1 [9], celle de la protéine C réactive (CRP) [10], l'étude de l'humidité de la peau ou de d'environnement [11], etc.

Pejcic et al [12] ont indiqué que l'optimisation de la conception des électrodes d'un capteur est l'une des étapes les plus cruciales dans la réalisation d'un dispositif de mesure de bio-impédance. Cette optimisation passe par la conception d'électrodes par simulation et validation expérimentale selon le type d'application visée.

Objectifs de la thèse

Cette thèse s'intéresse à la conception d'un biocapteur interdigital coplanaire pour la caractérisation de milieux biologiques par spectroscopie d'impédance.

L'objectif principal de cette thèse est l'optimisation géométrique de sa structure à électrodes interdigitées. Cette optimisation permet d'élargir la plage fréquentielle de mesure en réduisant les effets de polarisation. Ces derniers se manifestent par une capacité d'interface, ou double couche,

résultant de l'interaction entre les ions et les molécules à la frontière entre la surface de l'électrolyte et les électrodes en augmentant l'erreur de mesure en basses fréquences.

Le second objectif est la conception et la réalisation des micros capteurs optimisés.

Le troisième objectif est la mise en place d'une chaîne de mesure basée sur ces capteurs qui permettent d'obtenir directement l'impédance et indirectement la permittivité et la conductivité électrique des milieux biologiques sur une gamme de fréquences allant de 100Hz à 10MHz. Puis, les théories optimisées sont validées par les résultats expérimentaux.

Plan de la thèse

Les objectifs exposés ci-dessus sont présentés dans ce manuscrit selon un plan qui comprend cinq chapitres résumés ci-dessous. L'ensemble est précédé d'une introduction générale et suivi d'une conclusion générale présentant les perspectives de ce travail.

Chapitre 1. Propriétés électriques des milieux biologiques

Dans ce chapitre, nous rappelons les notions fondamentales relatives au comportement électrique des tissus biologiques ainsi que leurs propriétés électriques, nous présentons le phénomène de polarisation et de relaxation diélectrique dans les tissus biologiques, et les modèles permettant de décrire le comportement électrique des tissus vivants. Un état de l'art des techniques fondamentales de mesure d'impédance basées sur les électrodes micrométriques est décrit. Enfin, la géométrie de cellule retenue pour la caractérisation de nos échantillons biologiques est présentée.

Chapitre 2. Modélisation d'un capteur à électrodes interdigitées : analyse théorique et optimisation

Dans ce chapitre nous décrivons une nouvelle méthode pour déterminer les paramètres (la permittivité relative, l'épaisseur et la capacitance par unité de surface) de la double couche à la surface en contact entre les électrodes et le milieu biologique en développant un modèle de circuit électrique équivalent et les équations d'impédance. La méthode d'optimisation des paramètres géométriques du capteur à électrodes interdigitées est explicitée.

Chapitre 3. Modélisation théorique et simulation des micro-caractéristiques des capteurs à électrodes interdigitées

Pour vérifier notre approche théorique d'optimisation nous avons effectué la simulation des micros capteurs à électrodes interdigitées par le logiciel CoventorWare®. Cette simulation permet d'évaluer l'influence des paramètres géométriques de la structure interdigitée du capteur et les

propriétés diélectriques du milieu de l'impédance bioélectrique. Les résultats obtenus par ce logiciel sont utilisés pour vérifier l'approche théorique d'optimisation.

Chapitre 4. Conception et réalisation des micro-capteurs à électrodes interdigitées

Dans ce chapitre, nous présentons les étapes de réalisation des capteurs interdigités en détail. Les processus de réalisation et fabrication de nos capteurs ont été réalisés au centre MinaLor de l'institut Jean Lamour. Des problèmes liés au court-circuit entre des électrodes et connexions des capteurs aux circuits imprimés sont présentés ainsi que les mesures expérimentales réalisées pour éliminer les courts-circuits ou les connexions endommagées sur les capteurs. .

Chapitre 5. Validation expérimentale des capteurs

Dans ce chapitre, nous présentons les mesures des impédances de différents biofluides obtenues par des capteurs interdigitaux coplanaires réalisées. Nous analysons les influences des paramètres du circuit électrique équivalent sur les spectres d'impédance pour déterminer les valeurs de résistance des biofluides R_{sol} et la fréquence de coupure $f_{coupure}$. Nous présentons une méthode de détermination pratique du facteur de cellule du capteur $K_{cell.pratique}$. Les résultats obtenus par ce logiciel sont utilisés pour vérifier la théorie d'optimisation. Dans un cinquième temps, nos théories optimisées sont aussi validées par les résultats expérimentaux. Enfin, le capteur optimisé est utilisé pour la caractérisation diélectrique des milieux biologiques (sang humain) dont les résultats sont également présentés et analysés.

Chapitre 1. Propriétés électriques des milieux biologiques

1.1 Introduction

Afin de pouvoir déterminer les champs induits dans le corps humain par les sources de champs électromagnétiques, il est nécessaire de connaître les caractéristiques électriques macroscopiques des milieux biologiques le plus précisément possible. De nombreuses applications faisant usage du bioélectromagnétisme tant diagnostiques que thérapeutiques ne peuvent être développées sans une meilleure connaissance des propriétés électriques et magnétiques des matériaux vivants.

Les matériaux biologiques ont des propriétés électromagnétiques très spécifiques comparées à celles des matériaux classiques. Du fait de leur composition et de leur structure, les tissus biologiques ont des propriétés électriques très complexes, difficiles à déterminer, fortement dépendantes de la fréquence des champs et sensibles à de nombreux paramètres.

De manière à mettre en évidence les particularités des milieux biologiques d'un point de vue électromagnétique, ce premier chapitre présente :

- Les caractéristiques électriques des milieux biologiques
- L'impédance électrique d'un milieu biologique
- Les méthodes de mesure de la bio-impédance
- Les problématiques spécifiques de la spectroscopie de bio-impédance
- Les capteurs de bio-impédance à microélectrodes
- Les capteurs à électrodes interdigitées

1.2 Propriétés diélectriques des milieux biologiques

1.2.1 Le milieu biologique

Les tissus biologiques sont composés d'environ 60% d'eau et sont constitués de cellules, dont les dimensions varient entre 5 et 20 µm, baignant dans une phase aqueuse constituant le milieu extracellulaire. Les milieux intracellulaire et extracellulaire sont séparés par une membrane constituée d'une double couche lipidique d'une épaisseur comprise entre 5 et 7 nm (figure 1.1). Des macromolécules sont distribuées sur toute la surface de la cellule et certaines sont insérées au travers de celle-ci constituant ainsi des canaux d'échanges sélectifs. Le milieu aqueux intracellulaire, ou cytoplasme, renferme tous les organites assurant les fonctions vitales de la cellule.

La membrane cellulaire se comporte comme un diélectrique de permittivité relative proche de celle des lipides formant une couche isolante séparant deux milieux conducteurs.

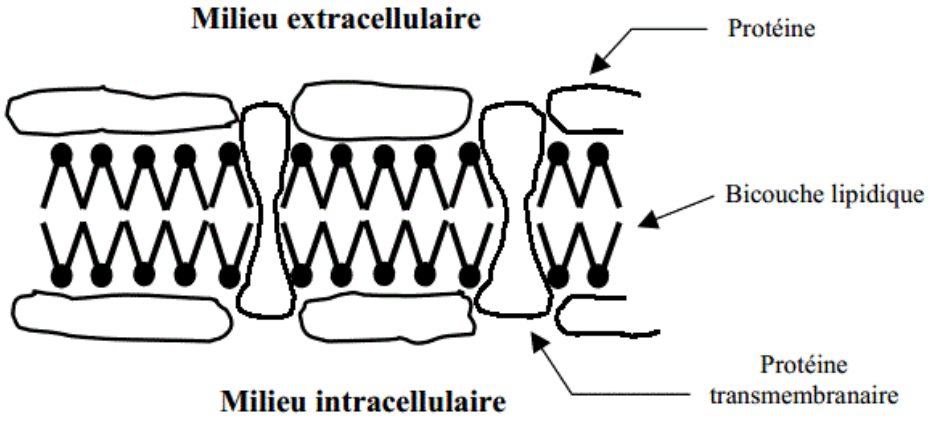


Figure 1.1 Membrane cellulaire

La cellule est la plus petite unité capable de manifester les propriétés d'un être vivant : se nourrir, croître et se développer. Mis à part les virus, tous les tissus biologiques sont composés de cellules ayant une structure similaire faite de trois éléments principaux : la membrane plasmique, le cytoplasme et le noyau. Les deux premiers ont une influence prépondérante sur le comportement électrique passif global d'un tissu biologique.

1.2.2 Phénomène de polarisation et de relaxation diélectrique dans les tissus biologiques

1.2.2.1 Phénomène de polarisation

Sous l'action d'un champ électrique, les tissus biologiques se polarisent. Cette polarisation est la résultante de l'apparition de moments dipolaires $\vec{M}$ créés par les dipôles présents dans le milieu. Ces dipôles ont deux origines différentes :

- Les dipôles induits correspondent à des molécules dont les charges positives et négatives vont se séparer légèrement en présence d'un champ électrique.
- Les dipôles permanents existent même en l'absence de champ électrique (molécules d'eau). De tels dipôles tendent à s'orienter parallèlement à la direction du champ excitateur

La polarisation $\vec{P}$ du milieu est le moment dipolaire par unité de volume: $\vec{P} = \frac{d\vec{M}}{dV}$. Elle est reliée au champ électrique appliqué $\vec{E}$ par la relation suivante : $\vec{P} = \varepsilon_0(\varepsilon_r - 1)\vec{E}$. Où ε_r est la permittivité diélectrique relative du matériau et ε_0 la permittivité diélectrique du vide.

1.2.2.2 Relaxations diélectriques

L'observation du comportement diélectrique des tissus biologiques par le tracé de l'évolution des parties réelles de la permittivité et de la conductivité en fonction de la fréquence met en évidence trois phénomènes de relaxation principaux. Les relaxations principales, dénommées α, β et γ sont plus souvent désignées par le terme de dispersion car l'absorption diélectrique résultante est observable sur une large plage de fréquences (figure 1.2)

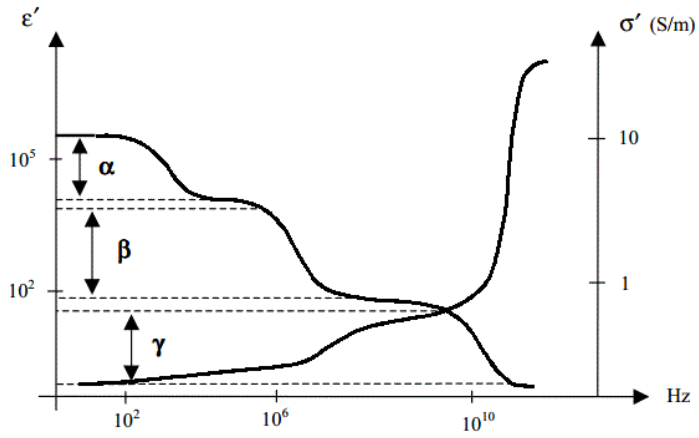


Figure 1.2 Principaux phénomènes de relaxation observés dans les tissus biologiques

Les origines de ces relaxations sont précisées à la suite :

Dispersion α : Sous l'effet d'un champ électrique, un phénomène de diffusion ionique intervient à la surface de la membrane cellulaire entraînant l'apparition d'un dipôle à l'échelle de la cellule. Cette dispersion intervient dans la gamme des basses fréquences, entre quelques hertz et quelques kilohertz et se traduit par une très forte baisse de la permittivité. La conductivité ne varie pas de façon significative. A ces fréquences, l'effet capacitif des membranes interdit le passage du courant dans le milieu intracellulaire. La conductivité observée est donc représentative du milieu extracellulaire.

Dispersion β : Intervenant dans la gamme 500 kHz – 20 MHz, cette dispersion est principalement due à la relaxation interfaciale associée à l'effet capacitif des membranes cellulaires. Lorsque la fréquence augmente, la réactance capacitive de la membrane décroît ce qui autorise la circulation d'un courant dans le milieu intracellulaire. Il en résulte donc une augmentation de la conductivité apparente du milieu et cette dernière devient représentative du milieu intracellulaire en plus du milieu extracellulaire. Par ailleurs, la polarisation membranaire n'a plus le temps de s'établir totalement ce qui se traduit par une réduction de la permittivité apparente. La relaxation dipolaire est bien modélisée par la théorie des mélanges de Maxwell-

Wagner [13], [14]. En particulier, cette théorie prévoie que même si les propriétés diélectriques des constituants du mélange sont indépendantes de la fréquence, les propriétés du mélange sont dépendantes de celle-ci.

Enfin, dans la partie haute de cette dispersion, la réorientation dipolaire des structures à l'échelle des organites cellulaires et des protéines entraîne également des phénomènes de relaxation.

Dispersion γ : Cette dispersion est associée à l'orientation dipolaire des molécules d'eau libre et n'intervient qu'aux très hautes fréquences, soit aux environ de 17 GHz. A ces fréquences, les membranes sont électriquement transparentes et le milieu est perçu comme un électrolyte.

1.2.3 Permittivité et conductivité complexe

Les tissus biologiques sont des diélectriques à pertes, siège de stockage et de dissipation d'énergie. Lorsqu'un tel milieu est soumis à une excitation électrique, il peut être modélisé par le circuit électrique suivant :

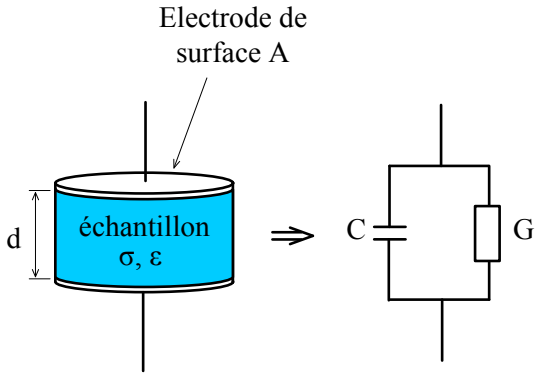


Figure 1.3 Circuit électrique équivalent d'un tissu biologique

Dans la figure 1.3, la capacité C rend compte des propriétés isolantes des tissus (caractérisées par une permittivité ε) et la conductance G de l'aspect conducteur (caractérisé par une conductivité σ).

La grande majorité des matériaux ne sont jamais parfaitement conducteurs ou diélectriques. Un matériau considéré conducteur électrique perd une partie de sa puissance sous la forme de courant de déplacement et inversement, un matériau diélectrique laisse toujours passer une partie du courant sous la forme de courant de conduction.

Pour un matériau diélectrique non idéal, la permittivité complexe $\varepsilon^*(\omega)$ s'écrit :

$$\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon(\omega) - j\frac{\sigma(\omega)}{\omega} \qquad \textbf{(1. 1)}$$

Où ε rend compte de la permittivité diélectrique du matériau, et où σ [S/m] est sa conductivité électrique.

Notons que $\varepsilon = \varepsilon_0\varepsilon_r$ où $\varepsilon_0 = 8{,}8542\text{x}10^{-12}$(F/m) est la permittivité diélectrique du vide et ε_r est la permittivité diélectrique relative du matériau.

1.2.4 Valeurs de conductivité et de permittivité en fonction de la fréquence disponibles dans la littérature

Depuis l'après-guerre, beaucoup de mesures de caractérisation électrique des milieux biologiques ont été effectuées. Une grande partie des valeurs de conductivité et de permittivité des milieux biologiques ayant été publiées avant 1996 sont compilées dans les travaux de C.Gabriel et S.Gabriel [15] . Quelques valeurs issues de mesures plus récentes sont disponibles :

- V. Raicu fournit des valeurs de permittivité et de conductivité du foie [16] et de la peau [17] entre 1kHz et 100MHz,
- Alabaster propose des valeurs de la permittivité complexe de la peau humide et sèche autour de 60GHz [18]

De nombreuses mesures récentes des caractéristiques électriques des milieux biologiques sont destinées à un usage de diagnostic médical. Ces mesures dites de bio-impédance peuvent avoir différents objectifs comme par exemple :

- Le monitoring de la croissance et de l'état de cultures de cellules [19]
- La quantification de l'altération de tissus ayant subi certains traitements thérapeutiques [20], [21]
- La localisation de structures intra cérébrales [22]
- La détection de tissus cancéreux [23]

Dans tous les cas, la méthode consiste à comparer les réponses électriques en fréquence de différents tissus pour identifier la présence de certains tissus (tumoraux par exemple) ou pour quantifier leur altération. Ces mesures sont souvent limitées à des tissus très particuliers et sont effectuées dans une bande de fréquences réduite. Les valeurs de la permittivité et de la conductivité ne sont pas toujours explicitement répertoriées. De plus une partie des mesures est effectuée sur des cultures de cellules. Ces mesures ne sont donc, en général, pas exploitables pour la quantification des champs électromagnétiques induits dans le corps humain.

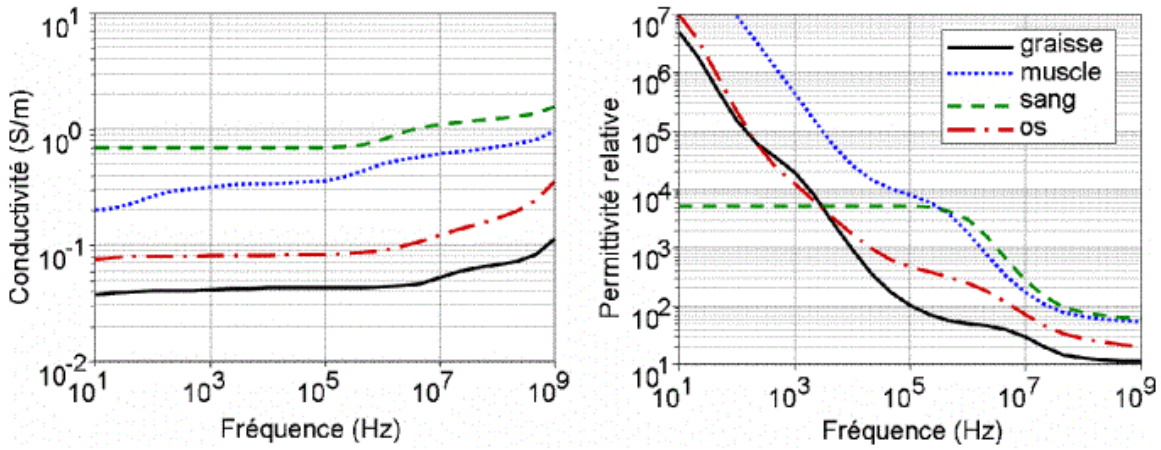


Figure 1.4 Conductivité et permittivité de quelques tissus biologiques [24] (modèle Cole - Cole dont les paramètres sont ajustés pour correspondre aux valeurs mesurées)

Les valeurs macroscopiques de conductivité et de permittivité disponibles dans la littérature montrent que les tissus biologiques ont des propriétés très différentes des matériaux classiques du génie électrique. Leurs principales caractéristiques sont (figure 1.4) :

- d'importantes variations de la conductivité et de la permittivité autour de certaines valeurs de fréquence dues à divers phénomènes de relaxation diélectrique,
- de très grandes valeurs de permittivité aux plus basses fréquences,
- de grandes différences de propriétés entre tissus.

1.2.5 Modélisation des propriétés électriques tissulaires

Afin d'interpréter le comportement diélectrique des tissus biologiques, plusieurs modèles ont été proposés et découlent des théories de Maxwell [25], Debye [26] , Cole & Cole [27] et Fricke [28]. Ces différents auteurs ont mis en place au cours de la première moitié du 20ème siècle des approches encore utilisées à ce jour. Ces principaux modèles sont décrits succinctement dans ce paragraphe.

1.2.5.1 Le modèle de Fricke

Fricke [28] propose de décrire le comportement de la cellule biologique par un circuit électrique équivalent à élément discret. Dans cette approche, chacun des éléments électriques est directement relié à l'un des constituants de la cellule. Dans la figure 1.5, la capacité C_m décrit le comportement de la membrane cellulaire. Elle est placée en série avec l'impédance du milieu intracellulaire supposé purement résistif (R_i). L'ensemble (C_m et R_i) est en parallèle sur une résistance caractérisant le liquide interstitiel (R_e). Ce modèle est valable sur la gamme des radiofréquences. A des fréquences plus élevées, le comportement électrique des liquides interne et

externe de la cellule ne peut plus être considéré comme purement résistif. Pour décrire le comportement électrique observé à ces fréquences une capacité est insérée selon la figure 1.5.

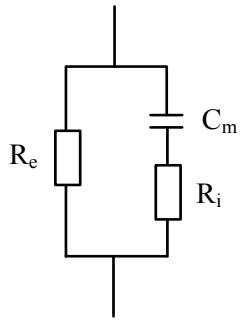


Figure 1.5 Modèle électrique de Fricke

1.2.5.2 Le modèle de Debye

Les phénomènes de relaxation gouvernent les propriétés diélectriques des tissus biologiques. Le modèle de Debye [26] est utilisé pour représenter ces phénomènes. Il est basé sur le fait que lorsqu'on soumet un tissu biologique à une tension alternative, celui-ci de par l'inertie des molécules et des forces de frottements ne va pas réagir instantanément, mais va suivre une évolution exponentielle du premier ordre dans le temps. La théorie de Debye suppose en effet un processus purement visqueux sans force de rappel élastique.

La variation de la permittivité du matériau entre une valeur maximale obtenue pour une fréquence nulle (ε_S) et une valeur minimale obtenue pour une fréquence idéalement infinie (ε_∞) est donnée par l'équation de Debye :

$$\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon_\infty + \frac{\varepsilon_S - \varepsilon_\infty}{1 + j\omega\tau_0} \qquad \textbf{(1. 2)}$$

où τ_0 est la constante de temps de relaxation.

La séparation de la partie réelle et imaginaire amène aux égalités suivantes :

$$\varepsilon'(\omega) = \varepsilon_\infty + \frac{\varepsilon_S - \varepsilon_\infty}{1 + (\omega\tau_0)^2} \qquad \textbf{(1. 3)}$$

$$\varepsilon''(\omega) = (\varepsilon_S - \varepsilon_\infty)\frac{\omega\tau_0}{1 + (\omega\tau_0)^2} \qquad \textbf{(1. 4)}$$

La partie imaginaire en fonction de la partie réelle s'écrit :

$$\varepsilon''(\omega) = (\varepsilon_S - \varepsilon_\infty)\frac{\omega\tau_0}{1 + (\omega\tau_0)^2} = \omega\tau_0\left[\varepsilon'(\omega) - \varepsilon_\infty\right] \qquad \textbf{(1. 5)}$$

La représentation de ces différentes équations est donnée par les figures 1.6 :

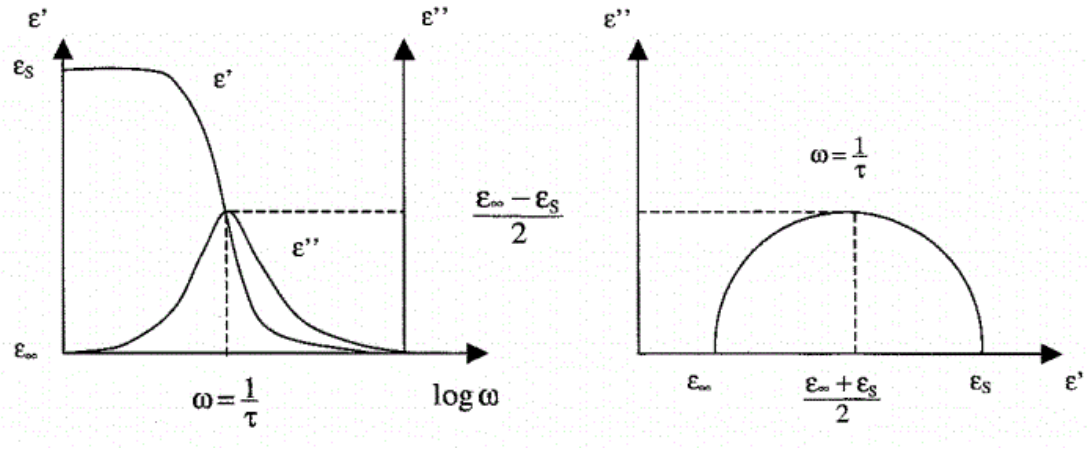
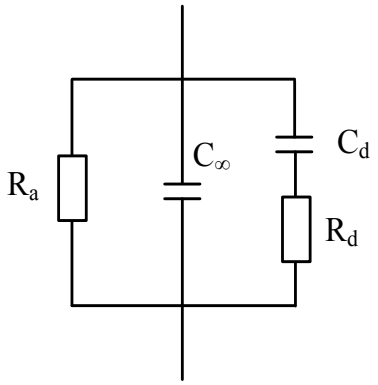


Figure 1.6 a) Représentation de ε' et ε" en fonction de logω ;
b) Représentation de ε" en fonction de ε'

La formulation de Debye ne tient cependant pas compte de la conductivité statique (σ_s) dont la contribution apparaît théoriquement dans l'expression de la permittivité complexe. Il est alors nécessaire de modifier l'équation de Debye de la manière suivante :

$$\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon_\infty + \frac{\varepsilon_S - \varepsilon_\infty}{1 + j\omega\tau_0} - j\frac{\sigma_S}{\omega\varepsilon_0} \qquad \textbf{(1. 6)}$$

Cette équation est modélisée par le circuit électrique équivalent suivant (figure 1.7) :



$$R_a = \frac{K_{cell}}{\sigma_S};\ R_d = \frac{K_{cell}\tau_0}{\varepsilon_0(\varepsilon_S - \varepsilon_\infty)}$$

$$C_\infty = \frac{\varepsilon_0\varepsilon_\infty}{K_{cell}};\ C_d = \frac{\varepsilon_0(\varepsilon_S - \varepsilon_\infty)}{K_{cell}}$$

Où, K_{cell} est le facteur géométrique de la cellule

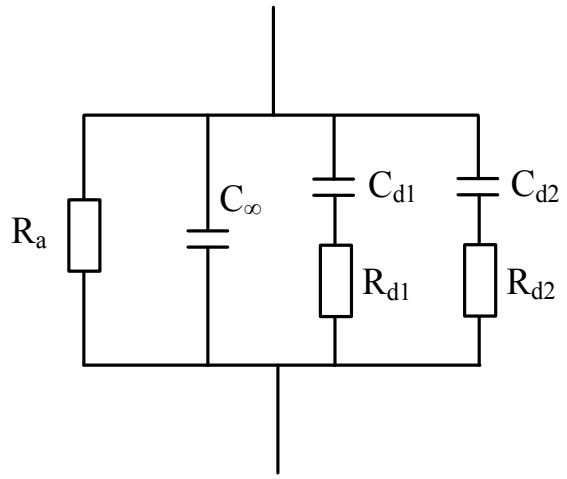
Figure 1.7 Circuit électrique équivalent à l'équation de Debye

Dans les tissus biologiques, tous les dipôles n'ont pas la même constante de temps de relaxation τ. Il existe alors plusieurs phénomènes de relaxation et la permittivité complexe prend la forme suivante :

$$\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon_\infty - j\frac{\sigma_S}{\omega\varepsilon_0} + \frac{\Delta\varepsilon'_1}{1 + j\omega\tau_1} + \frac{\Delta\varepsilon'_2}{1 + j\omega\tau_2} + \ldots \qquad \textbf{(1. 7)}$$

Les $\Delta\varepsilon'_i$ représentent la largeur de l'intervalle de permittivité considérée dans la variation. Les pertes dans le diélectrique sont maximales aux fréquences angulaires $\tau_i = \frac{1}{\omega_i}$.

Dans le cas de deux dispersions, le circuit électrique équivalent devient la figure 1.8 :



$$R_a = \frac{K_{cell}}{\sigma_S};\ R_{d1} = \frac{K_{cell}\tau_0}{\varepsilon_0 \Delta\varepsilon'_1};\ R_{d2} = \frac{K_{cell}\tau_0}{\varepsilon_0 \Delta\varepsilon'_2}$$

$$C_\infty = \frac{\varepsilon_0 \varepsilon_\infty}{K_{cell}};\ C_{d1} = \frac{\varepsilon_0 \Delta\varepsilon'_1}{K_{cell}};\ C_{d2} = \frac{\varepsilon_0 \Delta\varepsilon'_2}{K_{cell}}$$

Figure 1.8 Circuit électrique équivalent à l'équation de Debye dans le cas de deux dispersions

1.2.5.3 Le modèle de Cole-Cole

En pratique l'équation de Debye ne correspond pas tout à fait au profil de permittivité observé dans les tissus biologiques. En effet, la majorité des représentations ε'' (ε') et des tissus biologiques ne présente pas un maximum égal à $\frac{\varepsilon_\infty - \varepsilon_S}{2}$, et le centre du demi-cercle est décalé vers les ε'' négatifs.

Afin de rendre compte de ces caractéristiques, Cole et Cole [27] ont proposé un modèle basé sur l'existence d'une distribution statistique des constantes de temps de relaxation. Les différents types de dipôles ayant chacun leur propre temps de relaxation sont à l'origine de cette distribution.

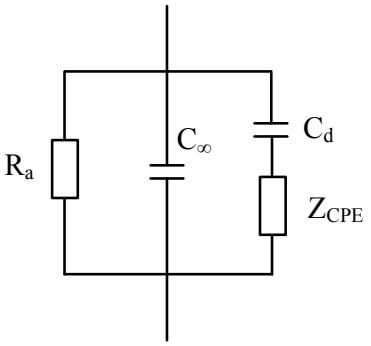
La formulation proposée est alors la suivante :

$$\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon_\infty + \frac{\varepsilon_S - \varepsilon_\infty}{(1 + j\omega\tau_0)^{(1-\delta)}} - j\frac{\sigma_S}{\omega\varepsilon_0} \qquad \textbf{(1. 8)}$$

Le paramètre δ ($0 \le \delta \le 1$) caractérise la distribution des constantes de temps de relaxation.

Dans le cas δ = 0, il n'y a pas de distribution et la formulation de Debye réapparait.

Dans le cas contraire les constantes de relaxation sont dispersées autour de τ_0, la valeur centrale de la fonction de distribution qui est une gaussienne, d'autant plus large que δ s'approche de 1.



$$R_a = \frac{K_{cell}}{\sigma_S};\ Z_{CPE} = \frac{K_{cell}\tau_0(j\omega\tau_0)^{-\delta}}{\varepsilon_0(\varepsilon_S - \varepsilon_\infty)}$$

$$C_\infty = \frac{\varepsilon_0\varepsilon_\infty}{K_{cell}};\ C_d = \frac{\varepsilon_0(\varepsilon_S - \varepsilon_\infty)}{K_{cell}}$$

Où, K_{cell} est le facteur géométrique de la cellule

Figure 1.9 Circuit électrique équivalent à l'équation de Cole-Cole

La figure 1.9 présente le circuit électrique équivalent au modèle de Cole - Cole. Afin de rendre compte de la distribution des constantes de temps, une impédance à phase constante Z_{CPE} est introduite. Cette impédance n'a pas de réalité physique. Elle est considérée comme un moyen empirique pour décrire les résultats expérimentaux.

Le modèle de Cole-Cole peut évidemment être amélioré en introduisant une série de temps de relaxation τ_1, τ_2, τ_3,… à l'image du modèle de Debye amélioré.

1.3 Bio-impédance électrique

Par définition, l'impédance électrique d'un matériau est son aptitude à s'opposer à l'écoulement des charges électriques qui le traversent. L'impédance Z est un nombre complexe, qui traduit la relation entre la tension aux bornes d'un circuit et le courant le traversant suivant la relation bien connue (loi d'Ohm complexe à l'échelle macroscopique). L'impédance peut varier avec la fréquence des mesures du signal. L'impédance diminue quand la fréquence augmente. La relation entre l'impédance et la fréquence n'est pas linéaire. Plus la fréquence augmente, plus l'impédance diminue.

Pour un milieu matériel linéaire, homogène et isotrope, l'impédance est une fonction de ses propriétés électriques, la conductivité et la permittivité, mais dépend aussi des facteurs géométriques de la cellule K_{cell}. Ceci se traduit par l'équation suivante :

$$Z = \frac{K_{cell}}{\sigma + j\omega\varepsilon_0\varepsilon_r} \qquad \textbf{(1. 9)}$$

Où : Z est l'impédance complexe (Ω),

K_{cell} est le facteur de cellule (m^{-1}),

σ est la conductivité électrique (S/m),

j est le symbole imaginaire,

ω est la pulsation angulaire (Rad/s),

ε_0 est la permittivité du vide : $\varepsilon_0 = 8{,}8542 \times 10^{-12}$ (F/m)

ε_r est la permittivité relative du milieu.

1.4 Mesure des propriétés électriques des milieux biologiques

Pour la caractérisation électrique des milieux biologiques il est nécessaire d'utiliser des dispositifs de mesure et des modèles permettant l'extraction des paramètres de conductivité et de permittivité. On peut appliquer différentes méthodes de mesure selon la fréquence étudiée.

Il existe différentes méthodes de mesure. Pour chaque méthode, il existe plusieurs modèles plus ou moins complexes pour représenter le dispositif de mesure et l'échantillon testé.

1.4.1 La chaîne instrumentale

La détermination des paramètres électriques de cellules biologiques par spectroscopie d'impédance passe par la mise en œuvre d'une chaîne d'instrumentation spécifique dont le but est de déterminer les valeurs de la permittivité ε et de la conductivité σ de l'échantillon avec le moins d'incertitude possible. L'objectif ici est de déterminer la relation liant la conductivité et la permittivité à l'impédance complexe seule grandeur mesurable directement. Ci-dessous est représenté un synoptique de la chaîne d'instrumentation de spectroscopie d'impédance développée dans ce travail.

En général, l'impédance mesurée doit subir des corrections en raison des imperfections de la chaîne instrumentale. Cette procédure de correction prend ainsi en compte l'influence des câbles de liaison et de l'interface. Il est donc particulièrement avantageux de disposer en fin de chaîne d'une unité de calcul capable de réaliser ces opérations. Par ailleurs, la mesure de l'impédance ainsi obtenue doit encore subir un traitement mathématique permettant d'en déduire la valeur des paramètres recherchés.

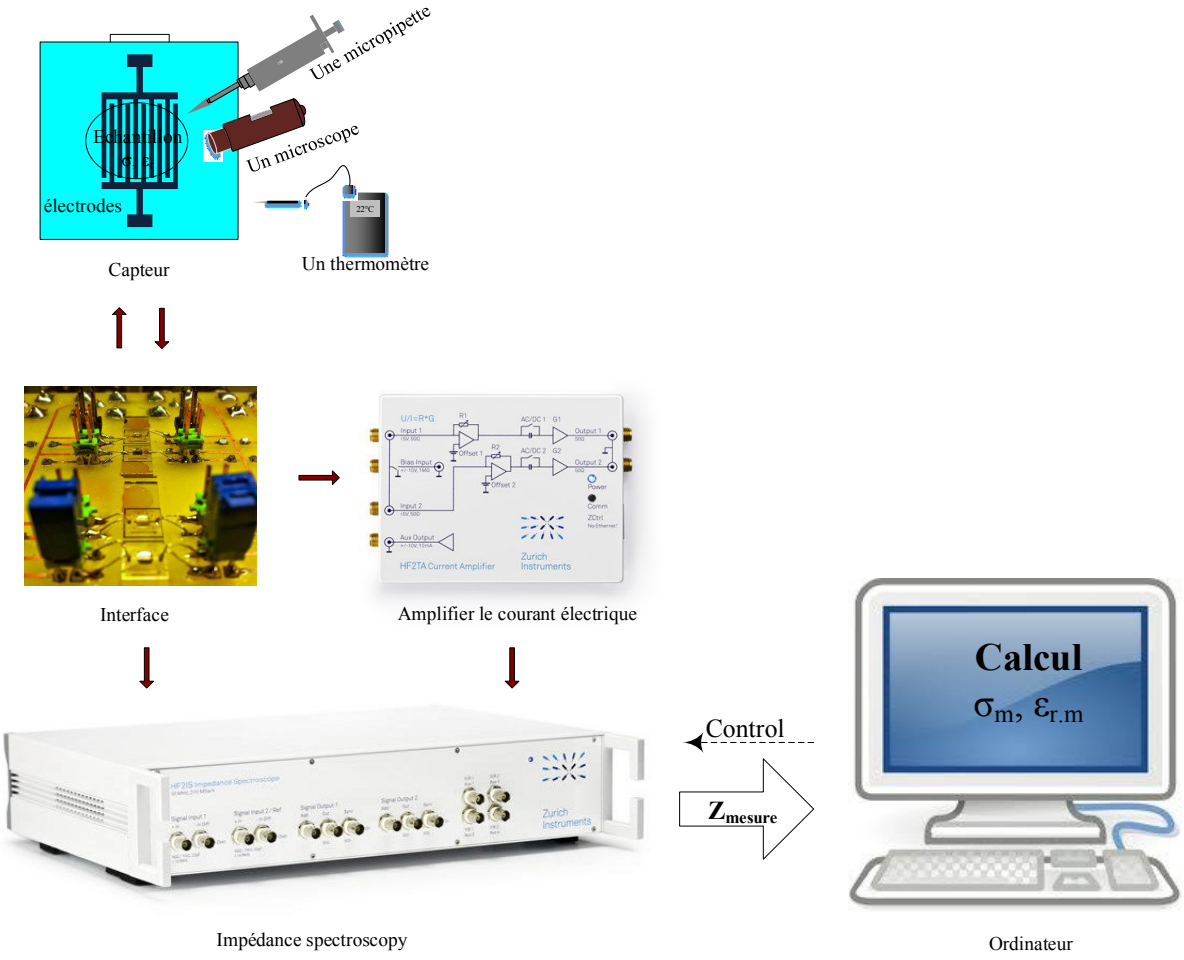


Figure 1.10 Chaîne de mesure de la bio-impédance

1.4.2 Revue des méthodes de mesure

1.4.2.1 La mesure par pont.

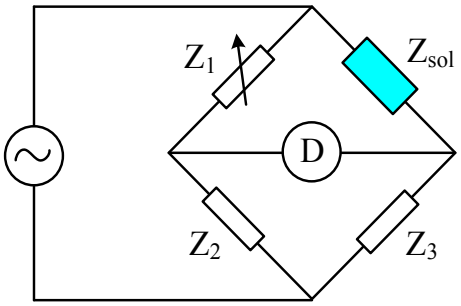


Figure 1.11 Mesure par pont

Cette méthode a été proposée par Wheatstone et elle est appliquée pour la mesure aux fréquences inférieures à 300MHz.

L'impédance de l'échantillon Z_{sol} peut être déterminée par la relation entre les éléments du pont. L'impédance Z_1 est ajustée jusqu'à ce que le courant mesuré dans la branche D soit égale à zéro. Lorsque le pont est équilibré, il donne la formule de la détermination d'impédance :

$$Z_{sol} = \frac{Z_1 Z_3}{Z_2} \qquad \textbf{(1. 10)}$$

1.4.2.2 La mesure par pont auto accordé

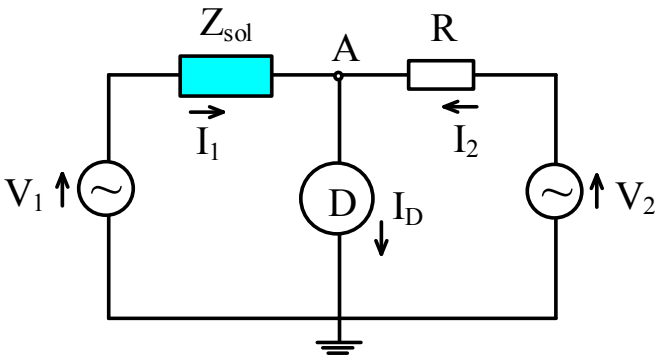


Figure 1.12 Mesure par pont auto accordé

Cette méthode est appliquée pour les fréquences dans la gamme 5 Hz – 40 MHz. Elle est présentée par certains constructeurs (Hewlett Packard) [29], [30]. Il s'agit d'une méthode de zéro dont le principe est représenté figure 1.12

Un détecteur de zéro commande une source de tension en amplitude et en phase jusqu'à annuler le potentiel au point A. La résistance R est de l'ordre de grandeur de l'impédance inconnue et fixe le calibre de l'appareil. Lorsque le pont est équilibré, on a alors :

$$Z_{sol} = R\frac{V_1}{V_2} \qquad \textbf{(1. 11)}$$

où V_1 et V_2 désignent les tensions produites en sortie des générateurs, connues en amplitude et en phase

1.4.2.3 La méthode Volt-Ampèremètrique

Cette méthode est appliquée pour les basses fréquences (<1MHz). Il s'agit de la méthode la plus classique. Un courant est injecté à travers l'échantillon et la différence de potentiel résultante est mesurée. On utilise un générateur de tension, le courant injecté doit être mesuré ce qui est généralement fait via une résistance de conversion courant/tension (figure 1.13).

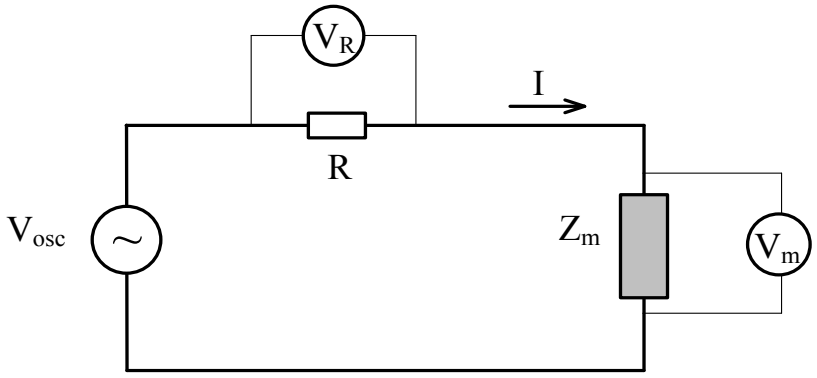


Figure 1.13 Mesure par méthode Volt-Ampèremètrique

La valeur du courant traverse l'échantillon est déterminée par la mesure de la tension aux bornes d'une résistance R :

$$I = \frac{V_R}{R} \tag{1. 12}$$

Une impédance Z_m inconnue peut-être déterminée à partir de l'application directe de la loi d'Ohm :

$$Z_m = \frac{V_m}{I} = \frac{V_m}{V_R} R \tag{1. 13}$$

Aujourd'hui, la méthode Volt-Ampèremètrique est aussi appliquée en haute fréquence. Ainsi, Agilent (ex Hewlett-Packard) propose un analyseur de matériaux basé sur ce principe fonctionnant jusqu'à plus d'un Gigahertz (HP4291B).

1.4.2.4 Mesure avec un capteur à 2 électrodes

On applique cette méthode pour les fréquences inférieures à 100MHz, la caractérisation électrique des milieux biologiques peut être réalisée à partir d'une mesure d'impédance deux électrodes. L'impédance de l'échantillon reliée aux propriétés électriques (conductivité σ et permittivité ε) peut être définie par l'équation :

$$Z = \frac{K_{cell.2e}}{\sigma + j\omega\varepsilon_0\varepsilon_r} \tag{1. 14}$$

Où : $K_{cell.2e}$ est le facteur de capteur à deux électrodes dépendant uniquement de sa géométrie.

Lors des mesures d'impédance 2 électrodes, les impédances d'interface situées à la surface des électrodes apparaissent en série avec l'impédance de l'échantillon et celle-ci ne peut pas être mesurée directement (figure 1.14)

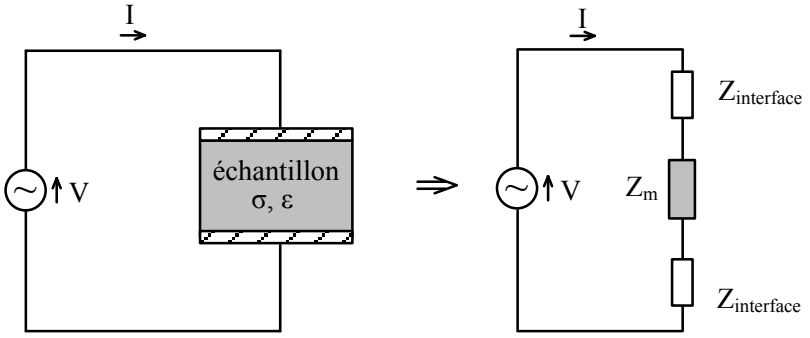


Figure 1.14 Mesure d'impédance 2 électrodes

L'impédance totale mesurée est de la forme :

$$Z_{totale} = 2Z_{interface} + \frac{K_{cell.2e}}{\sigma + j\omega\varepsilon_0\varepsilon_r} \qquad \textbf{(1. 15)}$$

Pour les fréquences supérieures à quelques dizaines de kilohertz, les impédances d'interface sont négligeables devant l'impédance de l'échantillon. Pour les fréquences plus basses, les impédances d'interfaces ne sont pas négligeables et peuvent même être très grandes devant l'impédance de l'échantillon.

1.4.2.5 Mesure avec un capteur à 4 électrodes

La méthode de mesure d'impédance 4 électrodes est utilisée pour la caractérisation des milieux biologiques aux fréquences inférieures à 100MHz. Elle a été mise au point pour éliminer les problèmes liés aux impédances d'interface. Cette méthode consiste à séparer complètement le circuit de mesure de tension et le circuit où passe le courant (figure 1.15).

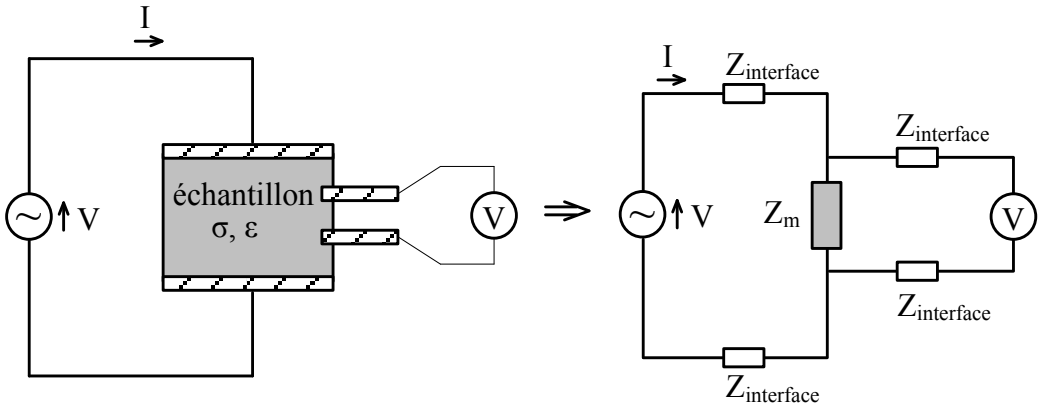


Figure 1.15 Mesure d'impédance 4 électrodes

Comme le dispositif de mesure de tension n'absorbe pratiquement pas de courant, l'impédance Z mesurée est indépendante des impédances d'interface. De même que pour les

mesures d'impédance 2 électrodes, l'impédance donnée par les mesures 4 électrodes est reliée à la conductivité (σ) et à la permittivité (ε) de l'échantillon :

$$Z = \frac{K_{cell.4e}}{\sigma + j\omega\varepsilon_0\varepsilon_r} \quad \textbf{(1. 16)}$$

Où : $K_{cell.4e}$ est le facteur de capteur à quatre électrodes dépendant uniquement de la géométrie du capteur.

1.5 Problématique de la spectroscopie de bio-impédance

1.5.1 Capacité d'interface

L'immersion des électrodes métalliques dans un milieu conducteur crée un équilibre électrochimique. Ce système complexe peut-être modélisé en utilisant un circuit à éléments passifs. Plusieurs modèles ont été proposés et décrits dans des revues. Le contact d'un solide (métal, semi-conducteur, isolant) avec un milieu biologique développe immédiatement une interface électrifiée.

Ces réactions se traduisent par des transferts de charges entre le métal et les milieux biologiques autrement dit par des phénomènes de polarisation électrique qui faussent les mesures notamment par la création d'une capacité d'interface.

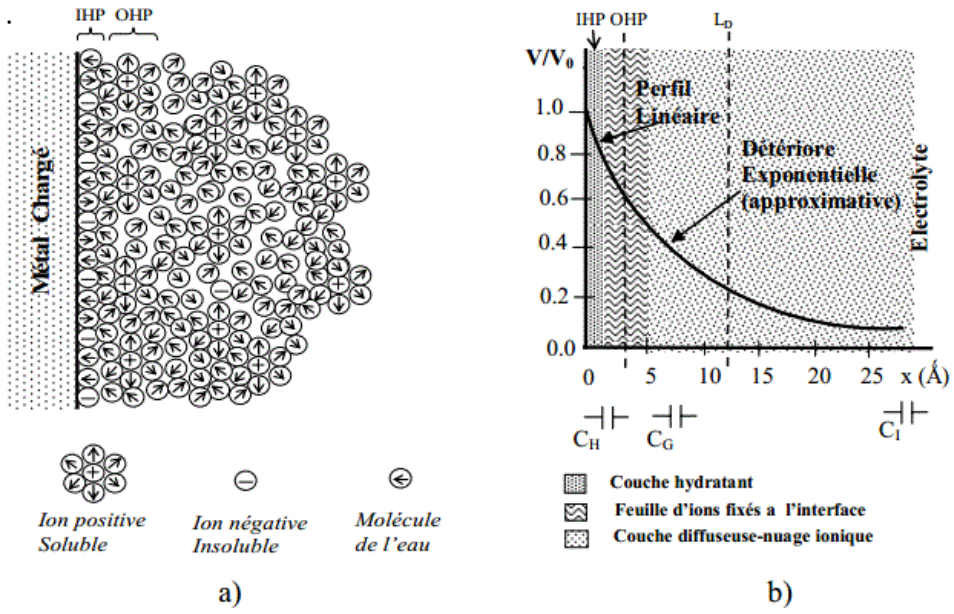


Figure 1.16 a) Représentation schématique d'une interface polarisée [31] **;**
b) Représentation du profil du potentiel [32]

1.5.1.1 Modèle d'Helmholtz

Comme mentionné ci-dessus, le contact d'un métal avec un électrolyte forme un espace de charges à l'interface. La théorie initiale a été développée by Helmholtz.

La capacité du modèle d'Helmholtz est déterminée par la permittivité du milieu, l'aire de l'interface A, et la distance entre la ligne de frontière OHP et l'électrode de métal d_{OHP} (voir figure 1.16) :

$$C_H = \frac{A.\varepsilon_0\varepsilon_r}{d_{OHP}} \quad \textbf{(1. 17)}$$

Où C_H est la capacitance par unité d'aire $(pF/\mu m^2)$.

Pour déterminer cette capacité, les valeurs ε_r et d_{OHP} peuvent être estimées. Kovacs a supposé une valeur de 6 pour orienter les dipôles d'eau à l'interface (valeur pouvant atteindre 78). La distance du plan extérieur de Helmholtz est prise égale à 5Å (la grandeur pour la solution saline physiologique à 25°C) produisant ainsi dans le pire des cas une capacité de Helmholtz (C_H) de 0,14pF/μm^2. Ce modèle de l'interface prédit ainsi un comportement capacitif pur. Cette approche est évidemment insuffisante pour la détermination des effets de charge à l'interface électrode-milieu qui nous intéresse.

1.5.1.2 Modèle de Gouy – Chapman

Gouy et Chapman ont modifié le modèle de Helmholtz en considérant des ions solvables mobiles sur la surface de l'électrode. Ainsi une extension de la couche de l'espace de charge est créée dans le volume électrolytique à charge totale constante. Les modèles comportementaux prenant en compte la mobilité ionique ont été passés en revue dans plusieurs textes [32], [33] et ne seront pas présentés ici. Cependant on analysera la relation entre la capacité et la distribution de potentiel pour de faibles tensions (<50mV).

La chute de tension à travers l'espace de charges peut être estimée comme une décroissance exponentielle :

$$V(x) = V_0 e^{\left(-\frac{x}{L_D}\right)} \quad \textbf{(1. 18)}$$

Où : V_0 est le potentiel à l'électrode (x=0),

x est la distance à l'électrode

L_D est la longueur de Debye. Celle-ci caractérise la décroissance spatiale du potentiel et peut être vue comme l'épaisseur caractéristique de la couche de diffusion :

$$L_D = \sqrt{\frac{\varepsilon_0 \varepsilon_r V_t}{2n^0 z^2 q}} \quad \textbf{(1. 19)}$$

Où V_t est la tension thermique (kT/q),

n^0 est le volume, concentrations d'ions dans l'électrolyte (ions/litre),

z est la valence des ions

$q = 1{,}6022 \times 10^{19} C$ est la charge d'un électron.

La capacité différentielle par unité d'aire ($pF/\mu m^2$) peut - être déterminée selon :

$$C_G = \frac{\varepsilon_0 \varepsilon_r}{L_D} \cosh\left(\frac{zV_0}{2V_t}\right) \quad \textbf{(1. 20)}$$

Où : $\left(\frac{\varepsilon_0 \varepsilon_r}{L_D}\right)$ est la capacitance par unité d'aire des deux plaques séparées par la distance L_D.

Le modèle Gouy-Chapman améliore celui de Helmholtz mais surestime la capacité d'interface.

1.5.1.3 Modèle de Stern

Stern a combiné les idées de Helmholtz et de Gouy-Chapman. Dans son approche il divise la double couche en deux parties : partie intérieure, la couche de Stern (ou de Helmholtz), et une partie extérieure, la couche diffuse (couche de Gouy-Chapman). La capacité totale de la double couche électrique est composée de deux condensateurs en série dans le modèle de Stern :

Stern a rectifié cette surestimation par la combinaison des modèles de Gouy-Chapman et Helmholtz. Il a combiné une couche limitée d'ions de l'OHP (Output Helmholtz Plane) avec un nuage diffus d'ions au-delà de l'IOHP (Inner Helmholtz Plane). La capacité d'interface se traduit par la mise en série des deux capacités :

$$\frac{1}{C_{DC}} = \frac{1}{C_H} + \frac{1}{C_G} \quad \textbf{(1. 21)}$$

Où C_{DC} est la capacité double couche électrique (ou la capacité d'interface), C_H est la capacité de Helmholtz et C_G est la capacité de Gouy - Chapman due au nuage d'ions résultant d'une différence de potentiel linéaire entre l'électrode et l'OHP avec une décroissance exponentielle.

1.5.2 Maîtrise des paramètres influents de la mesure

1.5.2.1 Température

Les tissus biologiques étant proches d'un électrolyte, une dépendance de la conductivité par rapport à la température n'est pas surprenante. Cette dernière est d'environ 2%/°C [3] ce qui est similaire au coefficient de température d'une solution saline. Une dépendance plus faible de la permittivité est observée par Schwan et Li [34]. Elle dépend de la fréquence et varie de –0,4 % à 1,3 %.

La connaissance de la température à laquelle les mesures sont effectuées est donc indispensable, surtout concernant la conductivité.

1.5.2.2 Acidité

Bien que l'influence du pH sur la conductivité d'un électrolyte soit importante, les tissus présentent un pH moyen neutre qui ne varie pas significativement dans les tissus sains. Ce paramètre d'influence peut donc être négligé dans notre étude.

Saha et al [35] ont plus spécifiquement étudié l'influence du pH de la solution de saturation d'un échantillon de tissu osseux et une grande dépendance a été observée. Le pH de la solution de saturation utilisée pour la conservation des échantillons doit donc être connu ou tout au moins la composition de cette dernière afin de pouvoir l'évaluer à posteriori.

1.5.2.3 Hétérogénéité

Le site de prélèvement des échantillons doit faire l'objet d'une attention particulière. La présence d'une hétérogénéité telle un vaisseau sanguin ou une membrane conjonctive peuvent avoir une influence importante sur la mesure.

1.5.2.4 Anisotropie

Les tissus biologiques présentent une orientation de leur structure. Cette orientation structurelle est également observée au niveau des fibres musculaires et peut se révéler très complexe, comme c'est le cas pour le tissu cardiaque [36]. Cette orientation se traduit par une anisotropie des propriétés électriques des tissus. Cette anisotropie constitue un problème métrologique de première importance car les différences enregistrées suivant les directions de mesure ne sont pas négligeables [36], [37], [38] . En ce qui nous concerne, le milieu d'intérêt étant le sang en régime statique (microgoutte) et les échantillons très petits, l'anisotropie sera négligée pour cette étude.

1.5.2.5 Évaporation

L'évaporation est un facteur non négligeable dans les mesures des milieux fluidiques car elle modifie constamment le volume et la densité. Ce facteur est fortement influent pour des micros volumes et nécessite une attention particulière en expérimentation.

1.6 Capteurs de bio-impédance à microélectrodes

Il existe différents types de biocapteurs électriques. Les capteurs conductimétriques déterminent la résistance et la capacitance électrique du système biologique. Ces valeurs sont en fait souvent extraites de la mesure d'impédance via un modèle électrique équivalent.

La spectroscopie d'impédance étudie l'impédance électrochimique du système biologique en faisant varier la fréquence du signal électrique d'excitation. Cette technique permet donc d'observer les différents phénomènes de relaxation présents aux interfaces.

Les techniques de mesure de bio-impédance ont été utilisées pour caractériser électriquement plusieurs organes dans le corps, pour caractériser des tissus nerveux [1]; le sang et les érythrocytes [2], pour étudier des suspensions de cellules en culture [3], la culture des cellules d'ancrage dépendantes [4]. Tous ces travaux sont macroscopiques et ne sont pas directement liés à notre recherche, mais peuvent donner un grand nombre d'informations pertinentes concernant la caractérisation des tissus biologiques.

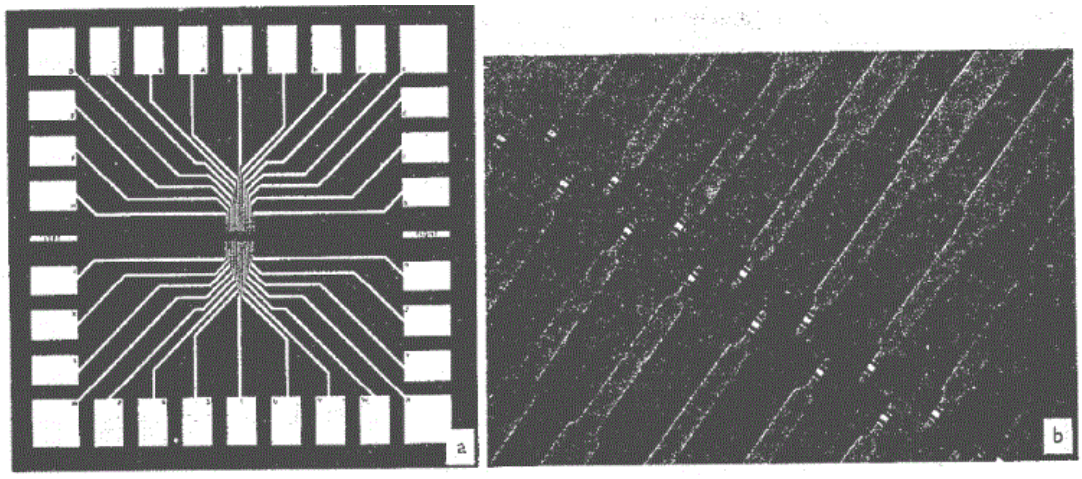


Figure 1.17 Dispositif développé par Thomas [39] : a) Photo du micro-dispositif complet ; b) zoom sur les électrodes.

En 1972, Thomas [39] a utilisé un réseau de microélectrodes pour mesurer de façon non intrusive l'activité électrique de cellules de cœur de poulet. Il a utilisé des électrodes en platine noire réalisées sur un substrat de verre avec une résine photosensible comme isolant (figure 1.17).

Thomas a réussi ainsi à mesurer l'activité électrique extracellulaire de cellules cultivées in-vitro avec des électrodes de dimensions proches de celles des cellules. Il a ouvert la voie à de nombreuses études cherchant à mesurer l'activité extracellulaire par des techniques électriques tirant profit des micro-technologies.

En 1980, Pine [40] a mesuré le potentiel d'action de neurones cultivés sur un système proche de celui de Thomas. Il a associé une mesure extracellulaire non invasive avec une mesure intracellulaire classique réalisée avec une micropipette traversant la membrane des neurones. Il a confirmé ainsi l'intérêt des mesures électriques extracellulaires par rapport aux mesures intracellulaires et l'avantage de l'utilisation d'électrodes micrométriques.

En 1985, Gross [41] a développé des microélectrodes en oxyde d'indium-étain (ITO) pour observer par transmission ses cultures de neurones avec un microscope inversé. Ce matériau est en effet transparent et conducteur. Sa conduction est pourtant moins importante que celle de l'or, ce qui a pour effet de diminuer le rapport signal sur bruit du système de mesure.

En 1998, Borkholder [42] a utilisé des électrodes planaires en développant son propre système de mesure. Il a pour cela réalisé de façon quasi-intégrée un impédancemètre sur circuit imprimé sur lequel est soudé le bio-MEMS réalisé en salle blanche (figure 1.18). Ce dispositif a permis de mesurer les potentiels d'action émis par des cellules myocardiques de poulet ainsi que l'effet de bloqueurs de canaux ioniques sur ces potentiels.

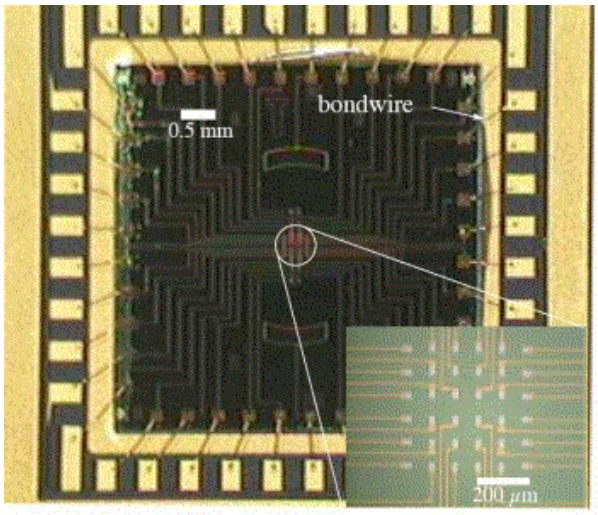


Figure 1.18 Matrice de microélectrodes et de ses interconnections réalisés

En 1998, Ayliffe, Rabbitt et Frazier ont été les premiers à caractériser électriquement une cellule unique (globule blanc et rouge) au sein d'un canal micro-fluidique [43] et cela par impédancemètre

En 2002, Heushkel a effectué des mesures d'impédances électriques avec des électrodes en pointes pour pénétrer une culture in-vitro de neurones [44]. Cette géométrie 3-D permet d'augmenter le rapport signal sur bruit en passant au travers de la couche de neurones morts présente à l'interface avec les électrodes.

En 2006, Popovtzer a réalisé un dispositif comprenant huit systèmes de trois électrodes micrométriques disposées au fond de micro-cuvettes [45] (figure 1.19). Quelques nano litres des solutions biologiques à analyser sont ensuite déposés dans ces micro-cuvettes. Ces trois microélectrodes peuvent être utilisées dans la même configuration que des électrodes macroscopiques de travail, auxiliaire et référence permettant ainsi des mesures de tension.

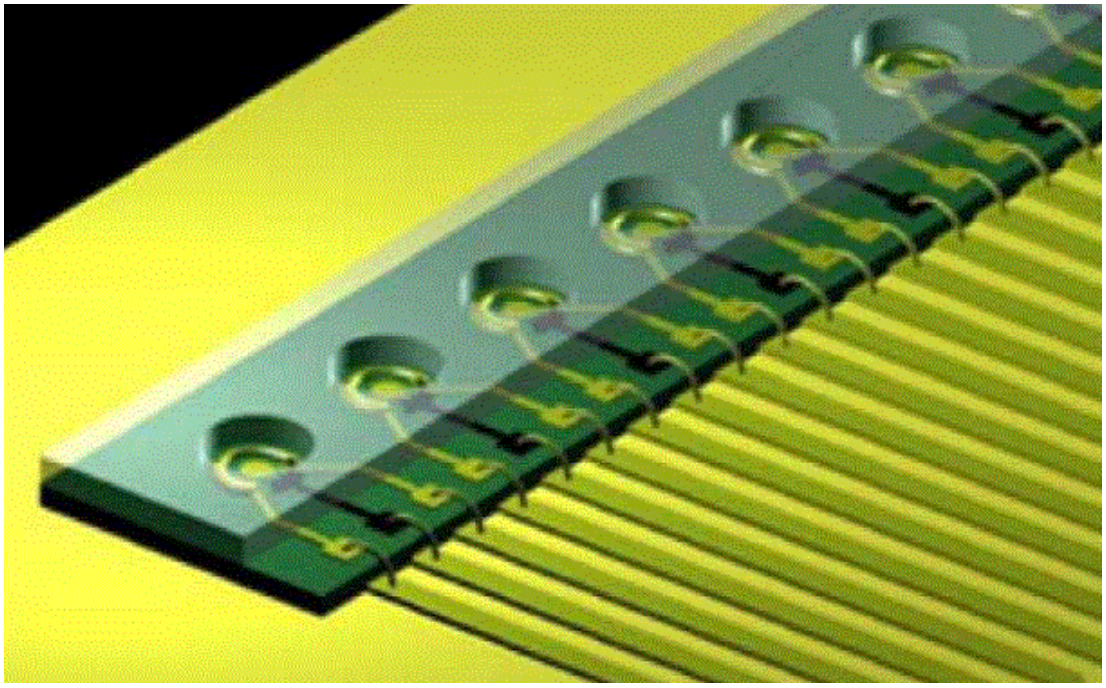


Figure 1.19 Schéma des cellules de mesure réalisées par Popovtzer

1.7 Capteurs à électrodes interdigitées

Depuis le début des années 1970, beaucoup de travaux de chercheurs ont étudié et ont publié sur des capteurs à électrodes interdigitées pour différentes applications. C'est la raison, dans cette thèse nous utilisons ces capteurs interdigitaux. Nous en citons quelques-unes comme des dispositifs de vague acoustiques superficielles (SAW) [5], la conception de filtres à micro-ondes [6], dispositifs à micro-ondes optiquement contrôlés [7], etc. La figure 1.20 présente un capteur à électrodes interdigitées.

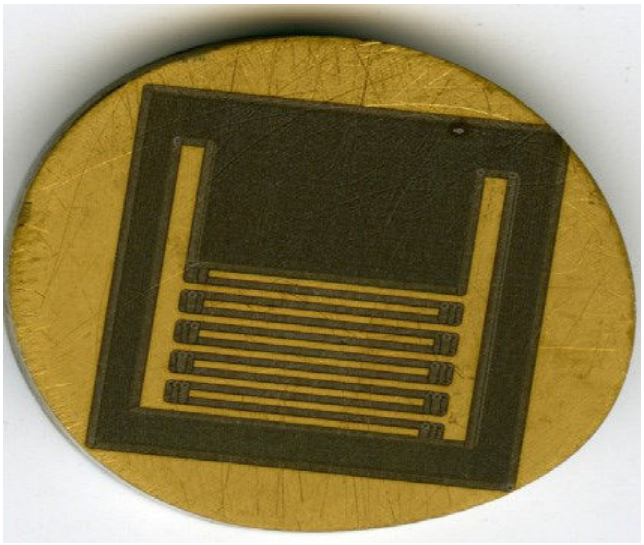


Figure 1.20 Un capteur à électrodes interdigités

Plus récemment, les capteurs interdigités coplanaires ont été utilisés notamment dans des applications biologiques telles que : biocapteurs impédimétriques [46], détection de Salmonella typhimurium viable [47], détection d'Escherichia coli O157:H7 dans des échantillons alimentaires [8], détection de virus de grippe aviaire H5N1 [9], spectroscopie de bio-impédance [48], [49]. Ces capteurs ont également été utilisés pour évaluer des produits chimiques différents liés à l'intoxication alimentaire [50], pour étudier les activités cellulaires de ligne de cellules de mélanome B16 C57BL [51], pour étudier l'écoulement d'un fluide [52], détection des cellules cancéreuses et leur caractérisation [53], détecter la protéine C réactive (CRP) [10], analyser les parasites de l'eau polluée comme la Cryptosporidium Parvum [54], étudier l'humidité de la peau et la détection de l'humidité d'environnement [11], etc.

L'utilisation des capteurs interdigitaux coplanaires rend le processus de mesure rapide et approprié pour les opérations en continu [55]. Un avantage supplémentaire est qu'il est également non-destructif et non-intrusif ; les échantillons testés ne sont pas détruits. C'est la raison, dans cette thèse nous utilisons des capteurs interdigitaux afin de caractériser des échantillons biologiques du sang humain.

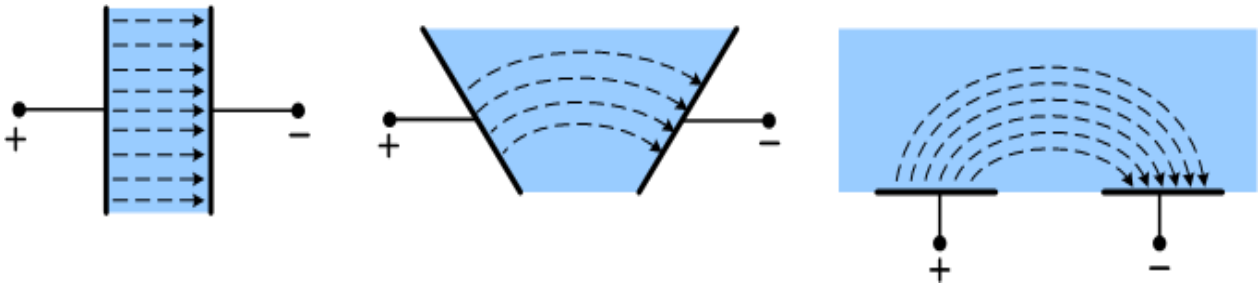


Figure 1.21 Principe de fonctionnement d'un capteur interdigité [56]

Le principe de fonctionnement d'un capteur à électrodes interdigitées est similaire au condensateur à plaques parallèles [57], [56]. La figure 1.21 présente la relation entre le capteur et le condensateur.

Ce capteur est déposé sur un substrat, un champ électrique est généré en appliquant une tension entre les deux électrodes. Quand un milieu biologique est placé sur le capteur, le champ électrique passe à travers ce milieu biologique. Les propriétés diélectriques du milieu biologique ainsi que la géométrie de l'objet à mesurer affectent la capacité et la conductance entre les deux électrodes. La modification du champ électrique peut être utilisée pour déterminer les propriétés du milieu biologique en fonction de l'application.

En effet, la présence d'un champ électrique est la cause de la formation d'une double couche entre l'électrode de l'interface et le milieu biologique. Cette double couche se comporte comme une interface de capacité. L'impédance de l'interface est l'une des contraintes les plus importantes en mesures de bio-impédance. Aux basses fréquences, si l'impédance de l'interface est grande, elle perturbe les résultats de mesure de la conductivité et de la permittivité. Pour cette raison, la détermination précise des paramètres de double couche est essentielle et permet d'optimiser la structure géométrique du capteur interdigité pour réduire l'impédance de l'interface.

Les structures interdigitées utilisées en impédancemètre présentent plusieurs avantages par :

- L'accès à l'échantillon à caractériser par un seul côté, conséquence de la géométrie coplanaire des électrodes. Ce qui permet de réaliser une mesure de manière moins contraignante qu'avec une géométrie parallèle de type condensateur plan par exemple (car l'autre côté du milieu peut être laissé libre).
- La flexibilité d'usage : en effet l'ajustement des paramètres (nombre d'électrodes, longueur d'électrode et largeur d'électrode, écarts entre des électrodes) offre la possibilité de répondre à des applications spécifiques. Par exemple, on pourra choisir de travailler avec des distances inter-électrodes faibles pour caractériser de fines structures, car la profondeur de pénétration des lignes de champs électriques est directement liée à cette distance. Technologiquement ce gap peut être réduit à des distances très faibles [46]. Si l'on souhaite dans le même temps limiter les impédances d'interfaces métal-milieu, on pourra choisir d'augmenter la surface globale des électrodes en jouant sur le nombre de digits. L'amplitude du signal récupéré (donc le rapport signal sur bruit) peut également être réglée par l'ajustement de ces paramètres.

1.8 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté des concepts de base permettant de comprendre les propriétés électriques des milieux biologiques. Nous avons ainsi rappelé la notion de bio-impédance électrique, présenté le phénomène de polarisation et de relaxation diélectrique dans les tissus biologiques, et les modèles permettant de décrire le comportement électrique des tissus vivants, ces modèles macroscopiques ont souvent été utilisés pour répondre à ce type d'analyse.

La compréhension de différentes difficultés de mesure, liées aux paramètres d'influence, ont été abordées dans ce chapitre comme une condition préalable à une étude visant à la caractérisation des milieux biologiques. Nous avons aussi présenté des techniques de mesure de bio-impédance utilisées pour caractériser des milieux biologiques.

Plusieurs avantages du capteur à électrodes interdigitées nous permettent de choisir ces structures interdigitées afin de caractériser des échantillons biologiques du sang humain.

Le prochain chapitre traite de l'optimisation par simulation numérique et analytique de ces électrodes interdigitées.

Chapitre 2. Modélisation d'un capteur à électrodes interdigitées : analyse théorique et optimisation

2.1 Introduction

Dans ce chapitre, nous développons la conception d'un biocapteur pour caractériser les propriétés diélectriques et conductrices de milieux biologiques par spectroscopie d'impédance. Considérant ses avantages, nous avons retenu un capteur à structure d'électrodes interdigitées. Ce travail est notamment développée la conception optimisée la structure géométrique des électrodes interdigitées. Cette optimisation fait suite à des travaux précédents entamés dans l'équipe notamment pour la thèse de Mouhamad Ibrahim [58] .

L'optimisation théorique des paramètres géométriques du capteur est effectuée en développant un modèle de circuit électrique équivalent et en utilisant les équations d'impédance. Cette optimisation permet d'élargir la plage fréquentielle de mesure en réduisant les effets de polarisation. Comme rappelé au chapitre précédent, l'effet de polarisation se manifeste par une capacité d'interface, ou double couche (DL), résultant de l'interaction entre les ions et les molécules à la frontière entre la surface de l'électrolyte et les électrodes en augmentant l'erreur de mesure en basses fréquences.

Ce chapitre recommande également une nouvelle méthode pour déterminer les paramètres (permittivité relative, l'épaisseur et la capacitance par unité de surface) de la double couche à la surface en contact des électrodes et le milieu biologique.

2.2 Analyse théorique

2.2.1 Concepts de base et définitions du matériel diélectrique

Basiquement, la théorie diélectrique peut s'expliquer à partir du concept du condensateur électrique. Dans un condensateur, les propriétés électriques du matériel diélectrique placé entre deux électrodes parallèles planes sont caractérisées par la capacité (C) et la conductance (G) selon la figure 2.1.

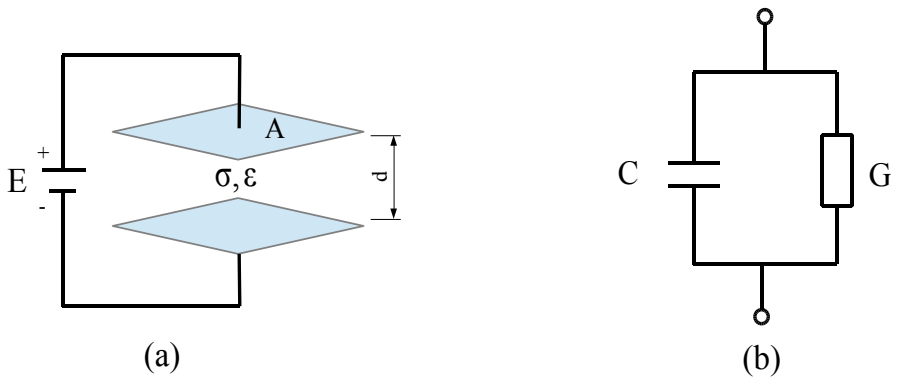


Figure 2.1 (a) Milieu biologique diélectrique entre deux électrodes ;
(b) Circuit équivalent d'un condensateur avec un conducteur

Quand une tension électrique est appliquée entre les électrodes, la capacité et la conductance peuvent être déterminées par les équations suivantes :

$$C = A.C_0 \text{ avec } C_0 = \frac{\varepsilon_0 \varepsilon_r}{d} \quad \textbf{(2. 1)}$$

$$G = A\frac{\sigma}{d} \quad \textbf{(2. 2)}$$

où, A est la surface de l'électrode plate (μm^2) ; d est la distance entre les électrodes (μm) ; σ est la conductivité électrique du milieu biologique (S/m) ; ε_0 est la permittivité de vide et $\varepsilon_0 = 8{,}8542x10^{-6}(pF/\mu m^2)$; ε_r est la permittivité relative du milieu biologique, C_0 est la capacité par unité de surface ($pF/\mu m^2$).

Quand une électrode en métal est immergée dans un milieu biologique, une double couche (DC) est formée à l'interface de contact entre l'électrode et le milieu biologique. La détermination des paramètres (permittivité relative, épaisseur) de la double couche est nécessaire pour obtenir la mesure d'impédance, ce qui nous permet de calculer la permittivité relative et la conductivité électrique du milieu biologique. En outre, la capacité par unité de surface C_0 de DC peut être calculée par l'équation (2.1). Selon Pajkossy [59], la capacité par unité de surface de monocristal de Pt(111) est similaire à celle d'autres métaux, C_0 est approximativement égale à 0,2 ($pF/\mu m^2$).

Dans le travail de Stern, le modèle Gouy-Chapman et le modèle de Helmholtz sont combinés [32], [33], [60]. Ainsi, C_0 est la combinaison série des deux capacités ($C_{0.H}$ et $C_{0.G}$) :

$$\frac{1}{C_0} = \frac{1}{C_{0.H}} + \frac{1}{C_{0.G}} \quad \textbf{(2. 3)}$$

où, $C_{0.H}$ est la capacitance par unité de surface du modèle Helmholtz ($pF/\mu m^2$) et $C_{0.G}$ est la capacité par unité de surface du modèle Gouy-Chapman ($pF/\mu m^2$). Selon Borkholder [33], Bard et Faulkner [32], la valeur de $C_{0.H}$ est d'environ 0,14($pF/\mu m^2$) et $C_{0.G}$ = 0,07 ($pF/\mu m^2$) pour la plupart des systèmes physiologiques. Ainsi, C_0 = 0,047 ($pF/\mu m^2$).

2.2.2 Modèle du circuit électrique équivalent

Un capteur interdigité est formé de deux électrodes métalliques en forme de peigne, chaque électrode a une largeur W, une longueur L d'électrodes et d'une distance entre deux électrodes consécutives S [61], [62], [63] (voir figure 2.2). Ce capteur est déposé sur un substrat. Quand une tension électrique U entre les deux électrodes est appliquée, cette tension crée un champ électrique entre chaque paire d'électrodes.

La figure 2.2 représente le schéma équivalent du circuit de modèle de capteur, la structure du capteur (8 électrodes interdigitées) et ses paramètres géométriques lorsqu'elle est utilisée comme une cellule de mesure d'impédance bioélectrique. Le circuit électrique équivalent simplifié pour une cellule immergée dans un milieu biologique est représentée sur la figure 2.3.

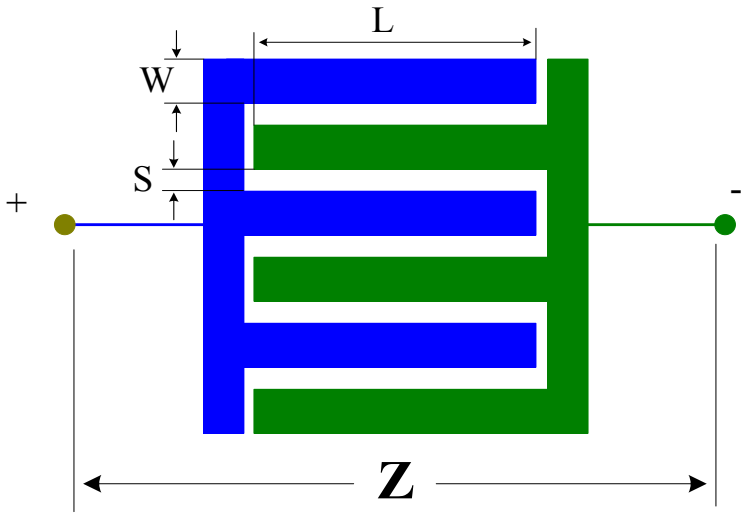


Figure 2.2 Structure géométrique du capteur interdigité

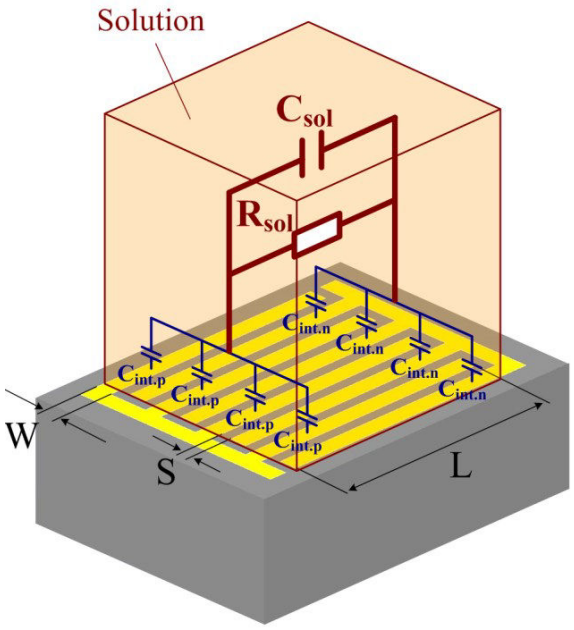


Figure 2.3 Schéma du modèle de circuit équivalent. C_{sol} et R_{sol} présentant les propriétés diélectriques du milieu biologique sous test. $C_{int.p}$ et $C_{int.n}$ indiquent les propriétés des phénomènes de la double couche à la surface en contact entre des électrodes et le milieu biologique.

Les différents composants de la bioimpédance Z (mesurée par le capteur) dans ce circuit est décrite par les composants électriques (C_{sol} et R_{sol}) ; où la capacitance C_{sol} représente la capacité de la solution sous test ; la résistance R_{sol} décrit les propriétés conductrices de la solution sous

l'effet d'un champ électrique. Cette résistance est l'élément sensible de la mesure en basses fréquences. Selon Olthuis [64], [65], R_{sol} est en relation avec la conductivité (σ_{sol}) du milieu biologique et le facteur de cellule K_{cell}, qui lui dépend entièrement de la géométrie du capteur selon la formule :

$$R_{sol} = \frac{K_{cell}}{\sigma_{sol}} \quad \textbf{(2. 4)}$$

$$K_{cell} = \frac{2}{L(N-1)} \cdot \frac{K(k)}{K\left(\sqrt{1-k^2}\right)} \quad \textbf{(2. 5)}$$

avec :

σ_{sol} la conductivité électrique du milieu biologique (S/m),

N le nombre des électrodes du capteur,

L la longueur d'une électrode (mm),

W la largeur d'une électrode (µm),

S la distance entre deux électrodes consécutives (µm),

K_{cell} le facteur de cellule (m^{-1}),

La fonction K(k) est l'intégrale elliptique incomplète du premier module k. Elle est calculée par la formule suivante :

$$K(k) = \int_0^1 \frac{1}{\sqrt{(1-t^2)(1-k^2t^2)}}\,dt \quad \text{Avec : } k = \cos\left(\frac{\pi}{2} \cdot \frac{W}{S+W}\right); \quad \textbf{(2. 6)}$$

On pose $\alpha = \frac{W}{S+W}$, c'est le rapport de métallisation (par exemple : α = 0,4 correspond à 40% de métallisation). Ce paramètre est d'une grande importance à la fréquence de coupure, on le verra dans la partie suivante (optimisation du rapport de métallisation). On a alors : k = cos (α.π/2).

2.2.3 Impédance interface (impédance de polarisation)

La capacitance $C_{int.p}$ dans la figure 2.3 représente la capacité à la surface en contact de chaque électrode positive avec la solution à mesurer et la capacité $C_{int.n}$ représente la capacité à la surface de contact de chaque électrode négative avec la solution à mesurer. Ces capacités sont déterminées par :

$$C_{int.p} = C_{int.n} = LW.C_0 \quad \textbf{(2. 7)}$$

Le nombre d'électrodes négatives et d'électrodes positives en parallèle étant le même (N/2), la capacité totale entre l'électrode négative et l'électrode positive est calculée par :

$$\frac{N}{2} C_{int.p} = \frac{N}{2} C_{int.n} \quad \textbf{(2. 8)}$$

Par conséquent, la capacité équivalente à la surface en contact avec la solution à mesurer est déterminée par :

$$C_{interface} = \frac{N}{4} LWC_0 \quad \textbf{(2. 9)}$$

La polarisation apparaît à la surface de contact entre les électrodes et les solutions et constitue une cause d'erreur dans le processus de mesure à basse fréquence.

L'impédance interface peut être déterminée par l'expression suivante :

$$Z_{interface} = \frac{1}{j\omega C_{interface}} \quad \textbf{(2. 10)}$$

2.2.4 Impédance de la solution

Nous savons que pour un milieu matériel linéaire, homogène et isotrope, l'impédance de mesure dépend de ses propriétés électriques (la conductivité et la permittivité), mais aussi de son facteur de cellule du capteur K_{cell} [38], [66], [67]. Elle est donnée par l'expression :

$$Z = \frac{K_{cell}}{\sigma_{sol} + j\omega\varepsilon_0\varepsilon_r} \Rightarrow Y = G + j\omega\, C = \frac{\sigma_{sol} + j\omega\varepsilon_0\varepsilon_r}{K_{cell}} \Rightarrow \begin{cases} G = \dfrac{\sigma}{K_{cell}} \\ C = \dfrac{\varepsilon_0\varepsilon_r}{K_{cell}} \end{cases} \quad \textbf{(2. 11)}$$

où :

j le symbole imaginaire,

ω la pulsation angulaire (rad/s),

Z l'impédance complexe (Ω),

Y l'admittance complexe (S),

G la conductance (S),

C la capacité (F).

D'autre part, selon le circuit électrique équivalent (figure 2.3) l'impédance totale peut être déterminée par :

$$\begin{cases} Z = \dfrac{1}{G_{sol} + j\omega\, C_{sol}} + \dfrac{1}{j\omega\, C_{interface}} \\ Y = \dfrac{1}{Z} = G + j\omega\, C \end{cases} \quad \textbf{(2. 12)}$$

A partir du système d'équations (2.12), nous pouvons calculer la conductance G et la capacité C :

$$\Rightarrow \begin{cases} G = \dfrac{\omega^2 G_{sol} C_{interface}^2}{G_{sol}^2 + \omega^2 \left(C_{sol} + C_{interface}\right)^2} \\ C = \dfrac{C_{interface} G_{sol}^2 + \omega^2 C_{sol} C_{interface} \left(C_{sol} + C_{interface}\right)}{G_{sol}^2 + \omega^2 \left(C_{sol} + C_{interface}\right)^2} \end{cases} \quad \textbf{(2. 13)}$$

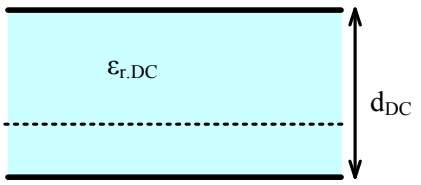
À partir de la formule (2.13), lorsque ω est quasi nulle, la valeur de la capacité totale (C) peut être calculée par :

$$\lim_{\omega \to 0} C = C_{interface} \quad \textbf{(2. 14)}$$

En remplaçant C dans l'équation (2.11) et $C_{interface}$ dans la formule (2.9), l'équation (2.14) devient :

$$\frac{\varepsilon_0 \varepsilon_{r.basse_fréquence}}{K_{cell}} = \frac{N}{4} LWC_0 \Rightarrow C_0 = \frac{4\varepsilon_0 \varepsilon_{r.basse_fréquence}}{NLWK_{cell}} \quad \textbf{(2. 15)}$$

À partir de l'équation (2.15), nous observons que, comme pour Z, la valeur de C_0 ne dépend pas seulement des propriétés électriques de milieux (permittivité relative de basse fréquence $\varepsilon_{r.basse_fréquence}$), mais aussi de la géométrie du capteur (nombre des électrodes du capteur N, longueur d'électrode L, largeur d'électrodes W et facteur de cellule K_{cell}). Par conséquent, nous pouvons estimer les paramètres (ε_{DC} et d_{DC}) de la double couche. La figure 2.4 présente les paramètres de la double couche DC.



$$C_0 = \frac{\varepsilon_0 \varepsilon_{r.DC}}{d_{DC}}$$

$$\Rightarrow \frac{\varepsilon_{r.DC}}{d_{DC}} = \frac{C_0}{\varepsilon_0}$$

Figure 2.4 Paramètres de double couche

La permittivité relative du sang en basse fréquence est approximativement égale à 5300 et elle décroit à 60 en haute fréquence [67], [68]. Par conséquent, nous pouvons déterminer la capacitance par unité de surface et la permittivité relative en basse fréquence suivant la formule (2.15). Enfin, nous estimons les paramètres de la double couche (de permittivité relative et de l'épaisseur) à partir de la figure 2.4.

Le tableau 2.1 indique les résultats calculés de capacité C_0 et les paramètres de la DC pour des capteurs interdigités.

Tableau 2.1 Résultats calculés de capacité par unité et les paramètres de la double couche

N	W (µm)	S (µm)	Surface totale en contact (µm²)	K_{cell} (m^{-1})	C_0 ($pF/\mu m^2$)	$\frac{\varepsilon_{r.DC}}{d_{DC}}(\mu m^{-1})$
2	600	400	2400000	850,051	$9{,}2\times10^{-5}$	10,39
4	300	200	2400000	283,351	$2{,}8\times10^{-4}$	31,17
6	200	133,33	2400000	170,01	$4{,}6\times10^{-4}$	51,96
8	150	100	2400000	121,436	$6{,}4\times10^{-4}$	72,74
10	120	80	2400000	94,4502	$8{,}3\times10^{-4}$	93,52
12	100	66,667	2400000	77,2774	$1{,}0\times10^{-3}$	114,31
14	85,71	57,143	2400000	65,3886	$1{,}2\times10^{-3}$	135,09
16	75	50	2400000	56,6701	$1{,}4\times10^{-3}$	155,87
18	66,67	44,444	2400000	50,003	$1{,}6\times10^{-3}$	176,66
20	60	40	2400000	44,74	$1{,}7\times10^{-3}$	197,44
22	54,55	36,364	2400000	40,4786	$1{,}9\times10^{-3}$	218,22
24	50	33,333	2400000	36,9588	$2{,}1\times10^{-3}$	239
26	46,15	30,769	2400000	34,0021	$2{,}3\times10^{-3}$	259,79
28	42,86	28,571	2400000	31,4834	$2{,}5\times10^{-3}$	280,57
30	40	26,667	2400000	29,3121	$2{,}7\times10^{-3}$	301,35
32	37,5	25	2400000	27,421	$2{,}9\times10^{-3}$	322,14
34	35,29	23,529	2400000	25,7591	$3{,}0\times10^{-3}$	342,92
36	33,33	22,222	2400000	24,2872	$3{,}2\times10^{-3}$	363,7
38	31,58	21,053	2400000	22,9744	$3{,}4\times10^{-3}$	384,49
40	30	20	2400000	21,8	$3{,}6\times10^{-3}$	405
42	28,57	19,048	2400000	20,733	$3{,}8\times10^{-3}$	426,05
44	27,27	18,182	2400000	19,7686	$4{,}0\times10^{-3}$	446,84
46	26,09	17,391	2400000	18,89	$4{,}1\times10^{-3}$	467,62
48	25	16,667	2400000	18,0862	$4{,}3\times10^{-3}$	488,4
50	24	16	2400000	17,35	$4{,}5\times10^{-3}$	509
52	23,08	15,385	2400000	16,6677	$4{,}7\times10^{-3}$	529,97

54	22,22	14,815	2400000	16,0387	$4,9\times10^{-3}$	550,75
56	21,43	14,286	2400000	15,4555	$5,1\times10^{-3}$	571,53
58	20,69	13,793	2400000	14,9132	$5,2\times10^{-3}$	592,32
60	20	13,333	2400000	14,4077	$5,4\times10^{-3}$	613,1

2.2.5 La fréquence de coupure

La fréquence de coupure à laquelle l'impédance de la solution est égale à l'impédance de l'interface est donné par [69] :

$$f_{coupure} = \frac{1}{2\pi R_{sol} C_{interface}} \quad \textbf{(2. 16)}$$

L'objectif principal de ce travail est l'optimisation géométrique de la structure de capteur afin d'élargir la fréquence de coupure et donc la dynamique de mesure. Dans ce travail, nous utilisons une structure carrée L x L (largeur totale et longueur d'électrodes identiques). Pour une structure d'électrode avec une paire de nombre d'électrodes interdigitées, la largeur totale de la structure est donnée par : L = N. (W+S) - S. Comme la valeur de la longueur d'électrode L est grande devant celle de S, nous pouvons faire l'approximation suivante :

$$L = N(W+S) \Rightarrow N = \frac{L}{W+S} \quad \textbf{(2. 17)}$$

En remplaçant R_{sol} d'après l'équation (2.4), K_{cell} d'après l'équation (2.5), la $C_{interface}$ d'après l'équation (2.9), N d'après l'équation (2.17) et α = W/(W+S), l'équation de la fréquence de coupure (2.16) devient :

$$f_{coupure} = \frac{\sigma}{\pi C_0} \cdot \frac{N-1}{L.\alpha} \cdot \frac{K\left(\sqrt{1-k^2}\right)}{K(k)} \quad \textbf{(2. 18)}$$

2.3 Optimisation de la géométrie des électrodes

Comme mentionné ci-dessus, l'une des causes de perturbation du processus de mesure de bio-impédance aux basses fréquences est la polarisation. Plus l'impédance de polarisation est grande, plus des erreurs de la mesure bio-impédance sont grandes. Par conséquent, pour réduire l'influence de la polarisation au plus bas niveau, la capacité interface dans la formule (2.10) doit atteindre la valeur maximale. De ce fait, en remplaçant C_0 d'après la formule (2.15), l'équation (2.9) devient :

$$C_{interface} = \frac{\varepsilon_0 \varepsilon_{basse_fréquence}}{K_{cell}} \quad \textbf{(2. 19)}$$

À partir de la formule (2.19), nous pouvons constater que plus le facteur du capteur K_{cell} est petit, plus la capacité interface est grande et plus l'influence de la polarisation est petite. Ainsi, l'optimisation du facteur de cellule K_{cell} est nécessaire.

2.3.1 Optimisation du rapport de métallisation

La figure 2.5 présente la relation entre la fréquence de coupure et le rapport de métallisation α avec des paramètres de calcul : N=50, L=2mm, σ =0,7x10^6(pS/µm), C_0 = 4,5x10^{-3}(pF/µm^2).

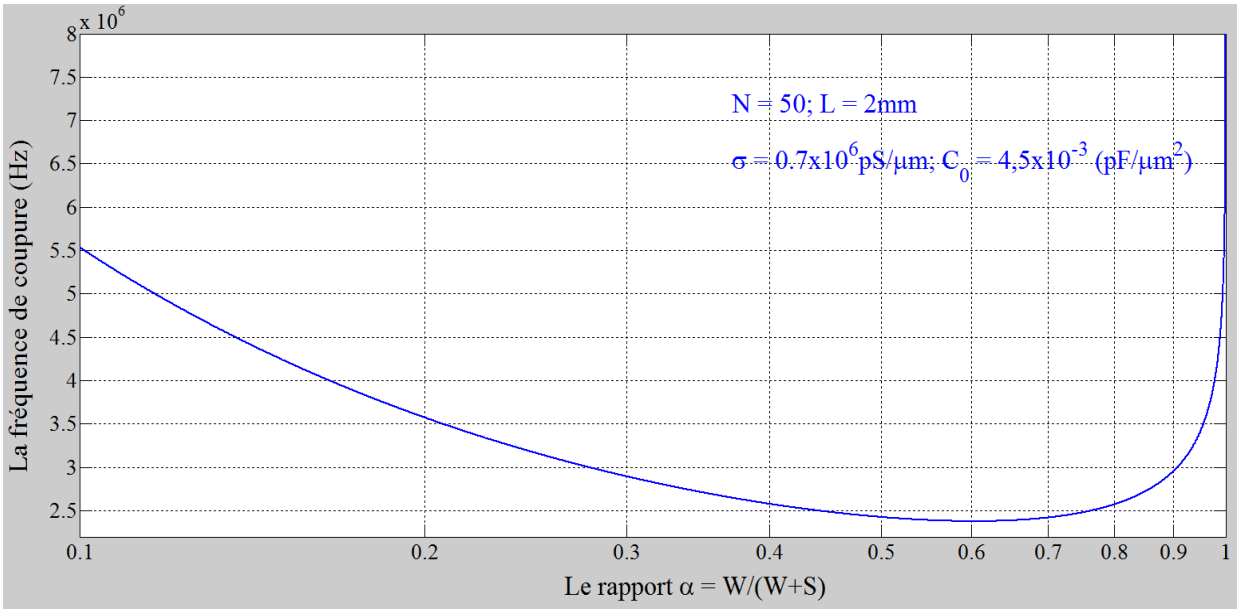


Figure 2.5 Fréquence de coupure du capteur en fonction du rapport de métallisation

Nous observons dans la figure 2.5, la fréquence de coupure passe par un minimum pour α = 0,6 du capteur a 50 électrodes. A l'aide de la même relation ci-dessus, nous avons effectué la même étude pour des nombres d'électrodes différents.

La figure 2.6 montre la fréquence de coupure des capteurs ayant plusieurs électrodes interdigitées en fonction du rapport de métallisation. Les paramètres de calcul :

N = 20 ; L = 2mm ; C_0 = 1,7x10^{-3} (pF/µm^2)

N = 40 ; L = 2mm ; C_0 = 3,6x10^{-3} (pF/µm^2)

N = 50 ; L = 2mm ; C_0 = 4,5x10^{-3} (pF/µm^2)

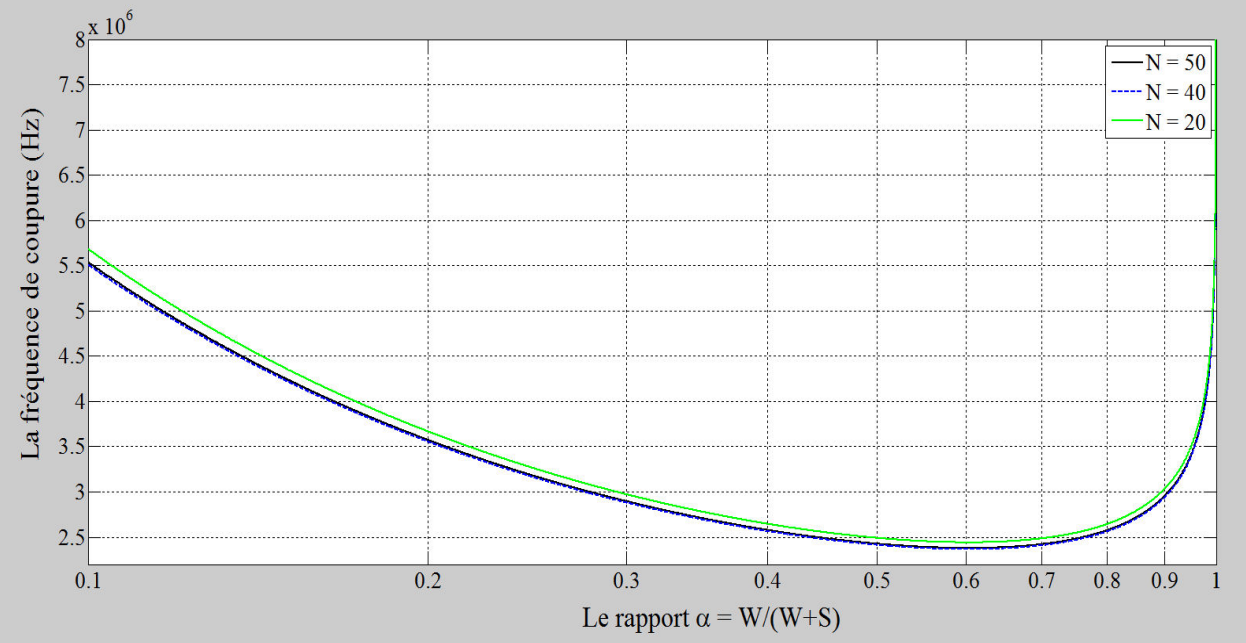


Figure 2.6 Fréquence de coupure des différents capteurs en fonction du rapport α

Selon la figure 2.6, nous pouvons constater que la fréquence de coupure passe toujours par un minimum correspondant à α = 0,6 quel que soit le nombre d'électrodes. À partir de ces résultats, nous pouvons choisir le rapport de métallisation α = 0,6 comme base de l'optimisation des paramètres de la structure du capteur à électrodes interdigitées permettant d'élargir la gamme de mesure de la fréquence de coupure.

2.3.2 Optimisation de la longueur des électrodes L

L'un des autres paramètres importants affectant directement la fréquence de coupure $f_{coupure}$ est la longueur d'électrode L.

La figure 2.7 montre la relation entre la fréquence de coupure et la longueur d'électrode L du capteur existant N = 50, et le rapport de métallisation α = 0,6.

La figure 2.8 décrit la relation entre la fréquence de coupure et la longueur d'électrode L pour des nombres d'électrodes différents (N = 20, N = 40, N = 50) et le rapport de métallisation α = 0,6

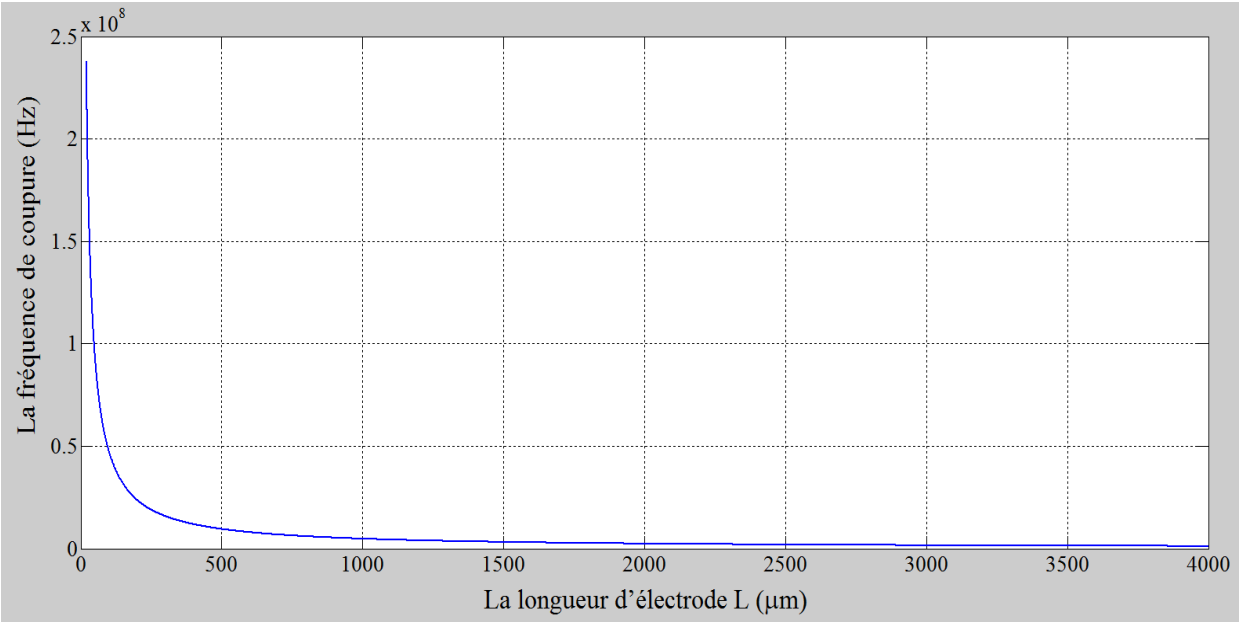


Figure 2.7 Fréquence de coupure en fonction de la longueur d'électrode L

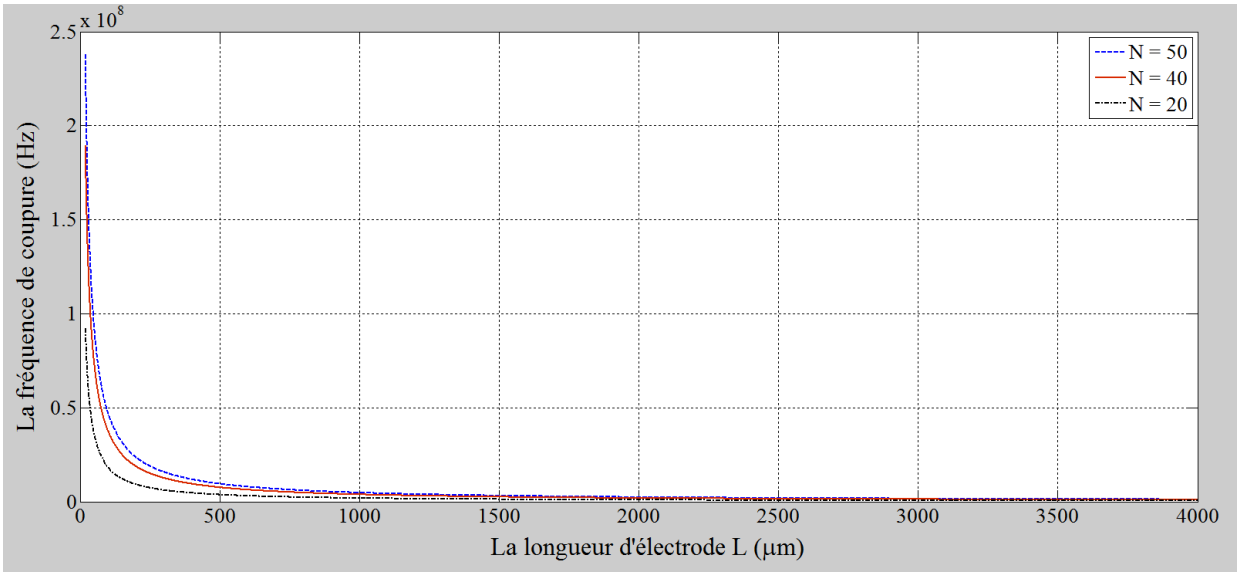


Figure 2.8 Fréquence de coupure en fonction de la longueur d'électrode L

À partir des figure 2.7 et figure 2.8, nous pouvons constater une baisse de la fréquence de coupure $f_{coupure}$ avec l'augmentation de la longueur d'électrode L. La variation des fréquences de coupure diminue fortement pour L inférieure à 2000µm. Cette variation est ensuite quasi négligeable pour L supérieure à 2000 µm.

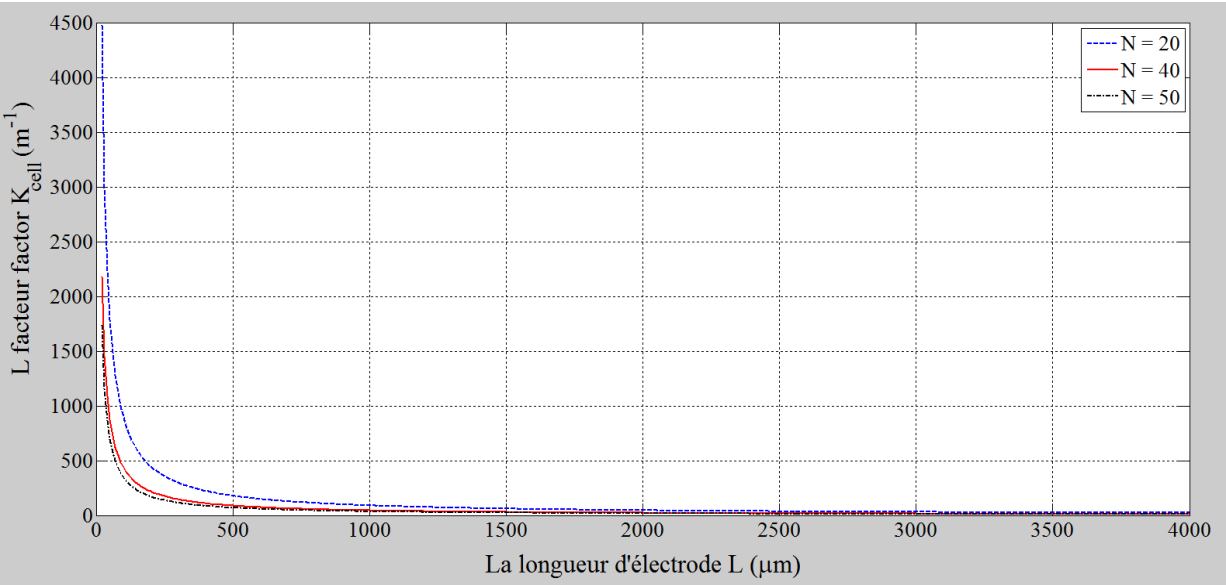


Figure 2.9 Facteur K_{cell} en fonction de la longueur d'électrode L

D'autre part, selon la figure 2.9, l'examen d'influence de la longueur d'électrode L sur le facteur K_{cell} pour trois capteurs existant le nombre d'électrodes différents nous trouvons aussi une grande variation du facteur K_{cell} pour la L < 2000 µm et cette variation est insignifiante pour la L > 2000 µm.

À partir des résultats d'analyse de la figure 2.7, la figure 2.8 et la figure 2.9 nous pouvons choisir L = 2000 µm comme longueur d'électrode optimale du capteur à électrodes interdigitées.

2.3.3 Optimisation du nombre N des électrodes

Le nombre optimal d'électrodes est au minimum égal à N = 2. De plus, le facteur du capteur K_{cell} dépend du nombre d'électrodes. Nous avons également étudié l'influence du nombre d'électrodes sur ce facteur K_{cell}.

La figure 2.10 montre la relation entre le facteur K_{cell} du capteur et le nombre d'électrodes N pour différentes longueurs d'électrodes (L = 1mm, L = 2mm, L = 3mm) et un rapport de métallisation α = 0,6.

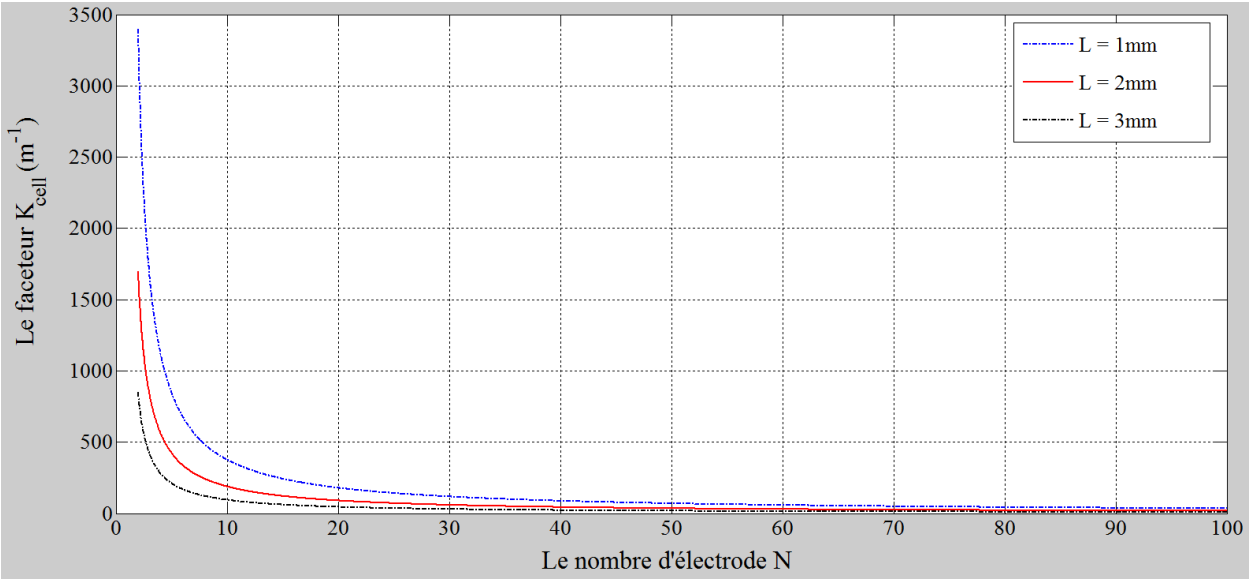


Figure 2.10 Facteur K_{cell} en fonction du nombre d'électrode N

D'après la figure 2.10, nous pouvons observer que la variation des facteurs du capteur K_{cell} diminue fortement pour N inférieur à 40, et pour N supérieur à 40 cette variation est à peu près négligeable. Par conséquent, nous pouvons choisir N = 40 comme valeur optimale du capteur à électrodes interdigitées.

Conclusion :

A partir de l'optimisation ci-dessus, nous avons choisi pour nos simulations, parmi les capteurs dont nous disposons, les paramètres suivants :

- Capteur 1 : α = 0,6 ; N = 40 ; W = 30µm ; S = 20µm; L = 2mm; K_{cell} = 21,8(m^{-1})
- Capteur 2 : α = 0,6 ; N = 50 ; W = 24µm ; S = 16µm; L = 2mm; K_{cell} = 17,35(m^{-1})

2.4 Epaisseur optimale du milieu biologique sous test

Un des paramètres très important qui agit également sur la mesure de la bio-impédance est l'épaisseur du milieu biologique sous test dans lequel un champ électrique est créé par les électrodes interdigitées positives et négatives. Igreja et Dias [70] ont proposé une modèle de calcul qui permet de définir des expressions de capacité entre des électrodes en peigne d'un capteur, basé sur des techniques de cartographie conformationnelles (vois figure 2.11).

La capacité C_I dans la figure 2.11 est une demi-capacité intérieure par rapport au plan de masse à côté de lui, la capacité C_E est une demi-capacité extérieure par rapport au plan de masse à

côté de lui. Le tableau 2.2 décrit les expressions de détermination les capacités C_I et C_E d'après Igreja et Dias.

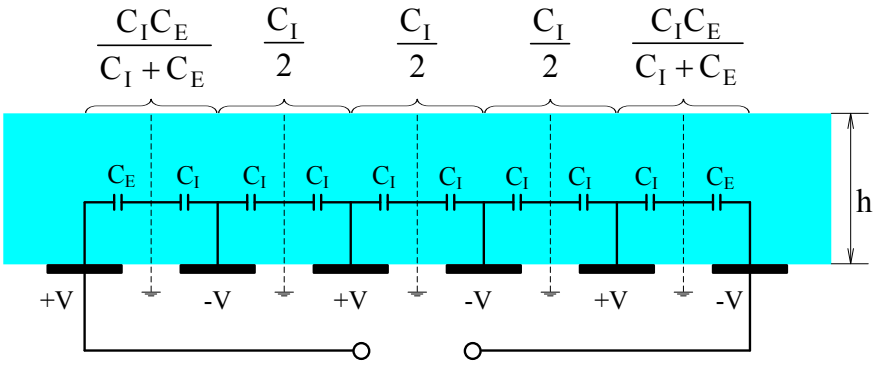


Figure 2.11 Circuit équivalent pour l'évaluation de la capacité avec six électrodes.

Tableau 2.2 Expressions de détermination les capacités C_I et C_E

Détermination de C_I	**Détermination de C_E**
$C_I = \varepsilon_0 \varepsilon_r . L . \frac{K(k_I)}{K(k_I')}$ $\begin{cases} k_I = t_2 \sqrt{\frac{t_4^2 - 1}{t_4^2 - t_2^2}} \\ k'_I = \sqrt{1 - k_I^2} \end{cases}$ $\begin{cases} t_2 = sn(z_2, k) \\ t_4 = \frac{1}{k} \end{cases}$ $\begin{cases} k = \left(\frac{\upsilon_2(0,q)}{\upsilon_3(0,q)} \right)^2 \\ z_2 = \alpha . K(k) \end{cases}$ $\begin{cases} q = \exp(-4\pi r) \\ r = \frac{h}{\lambda} \\ \lambda = 2(W + S) \\ \alpha = \frac{W}{S + W} \end{cases}$	$C_E = \varepsilon_0 \varepsilon_r . L . \frac{K(k_E)}{K(k_E')}$ $\begin{cases} k_E = \frac{1}{t_3} \sqrt{\frac{t_4^2 - t_3^2}{t_4^2 - 1}} \\ k'_E = \sqrt{1 - k_E^2} \end{cases}$ $\begin{cases} t_3 = \cosh\left(\frac{\pi(1-\alpha)}{8r} \right) \\ t_4 = \cosh\left(\frac{\pi(1+\alpha)}{8r} \right) \end{cases}$

Où : K(k) est la fonction d'intégrale incomplète elliptique du premier type de module k

sn(z, k) est la fonction de Jacobi Elliptique de module k

$\upsilon_2(0,q)$ et $\upsilon_3(0,q)$ sont les fonctions de Jacobi Theta

En se basant sur le circuit électrique équivalent de figure 2.11, avec N > 3 on peut déterminer la capacitance totale entre les électrodes négatives et positives par la formule suivante :

$$C_{totale} = (N-3)\frac{C_I}{2} + 2\frac{C_I C_E}{C_I + C_E} \qquad \textbf{(2. 20)}$$

Les capacités de C_I et C_E peuvent également être calculées pour un capteur ayant une couche finie déposée sur des électrodes. La figure 2.12 représente simplement un fractionnement d'un capteur dans le demi-plan supérieur selon la technique de la capacité partielle. Où, ε_r est la constante diélectrique du milieu biologique, $\varepsilon_{r.air}$ est la constante diélectrique de l'air, ε_s celle du substrat.

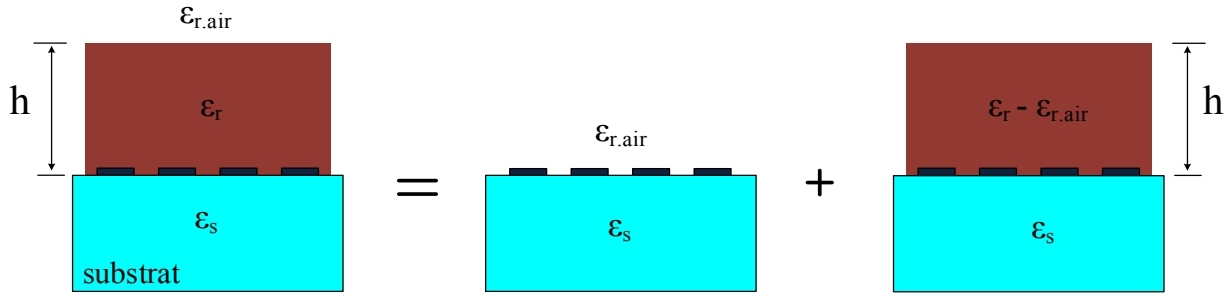


Figure 2.12 Fractionnement d'un demi-plan selon la technique de la capacité partielle.

La capacité totale d'un capteur est la somme des capacités partielles comme suit :

$$C_{totale} = C_{air} + C_h + C_s \qquad \textbf{(2. 21)}$$

Où : C_{totale} est la capacité totale d'un capteur ; C_h est la capacité géométrique d'une couche qui dépend de sa hauteur h et la géométrie de l'électrode particulière.

En utilisant les équations ci-dessus (vois le tableau 2.2) et la technique de capacité partielle (la figure 2.12), nous obtenons les capacités totales $C_{I.totale}$ et $C_{E.totale}$ par les expressions suivantes :

$$\Rightarrow \begin{cases} C_{I.totale} = \varepsilon_0\varepsilon_{air}.L.\dfrac{K(k_{I\infty})}{K(k_{I\infty}')} + \varepsilon_0(\varepsilon_r - \varepsilon_{air}).L.\dfrac{K(k_{I.h})}{K(k_{I.h}')} + \varepsilon_0\varepsilon_s.L.\dfrac{K(k_{I\infty})}{K(k_{I\infty}')} \\ C_{E.totale} = \varepsilon_0\varepsilon_{air}.L.\dfrac{K(k_{E\infty})}{K(k_{E\infty}')} + \varepsilon_0(\varepsilon_r - \varepsilon_{air}).L.\dfrac{K(k_{E.h})}{K(k_{E.h}')} + \varepsilon_0\varepsilon_s.L.\dfrac{K(k_{E\infty})}{K(k_{E\infty}')} \end{cases} \qquad \textbf{(2. 22)}$$

Avec :

$$\begin{cases} k_{I\infty} = \sin\left(\frac{\pi}{2}\alpha\right) \\ k_{E\infty} = \frac{2\sqrt{\alpha}}{1+\alpha} \end{cases}$$

Enfin, nous avons :

$$C_{totale} = (N-3)\frac{C_{I.totale}}{2} + 2\frac{C_{I.totale}C_{E.totale}}{C_{I.totale}+C_{E.totale}} \quad \textbf{(2. 23)}$$

Comme analysées ci-dessus, nous allons appliquer les équations (2.22) et (2.23) afin d'optimiser l'épaisseur h du milieu biologique pour les capteurs optimaux avec un substrat en verre. Les solutions sous test ont les permittivités relatives $\varepsilon_r = 80$ et $\varepsilon_r = 84$, respectivement.

La figure 2.13 montre la relation entre la capacité totale C_{totale} du capteur de mesure et l'épaisseur h du milieu biologique par deux capteurs optimisés : capteur 1 et capteur 2. Selon cette figure, nous pouvons observer que la valeur de la capacité C_{totale} varie pour l'épaisseur h allant de 0 jusqu'à100µm. Ensuite cette valeur ne change pas pour l'épaisseur supérieure à 100µm.

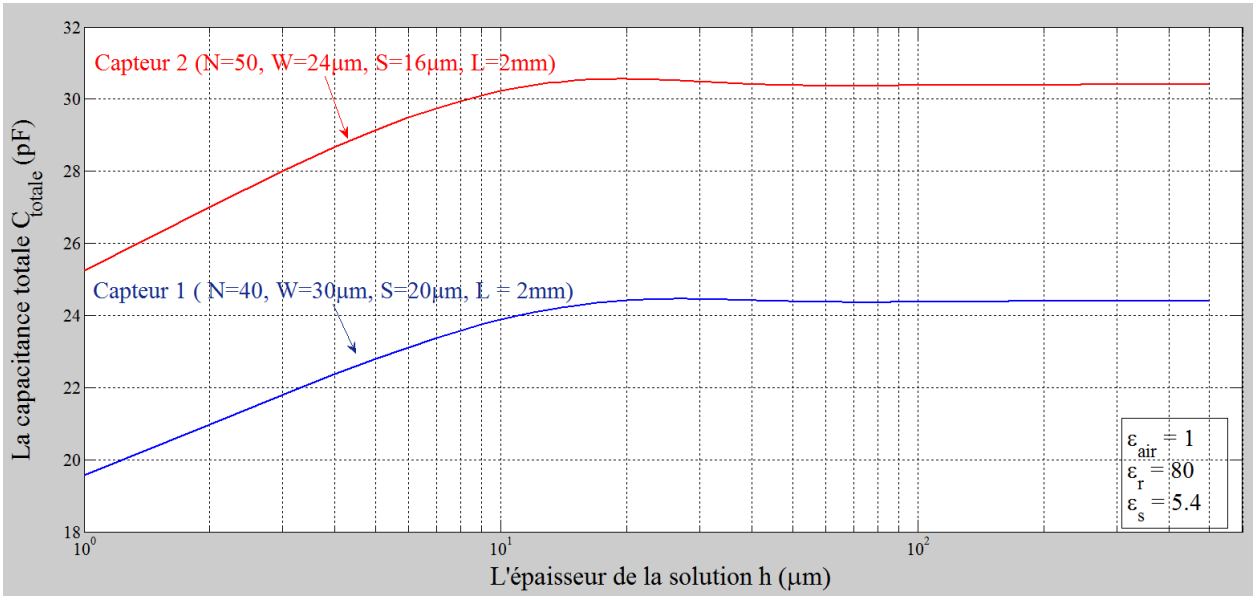


Figure 2.13 Capacité totale en fonction de l'épaisseur du milieu biologique

La figure 2.14 représente aussi la relation entre la capacité totale C_{totale} et l'épaisseur h par le capteur 1, mais par rapport à deux solutions de permittivités relatives différentes ($\varepsilon_r = 80$ et $\varepsilon_r = 84$). D'après cette figure, nous pouvons constater que la valeur de la capacité C_{totale} varie pour l'épaisseur h inférieure à 100µm. Après, pour l'épaisseur h supérieure à 100µm, cette capacité est presque constante.

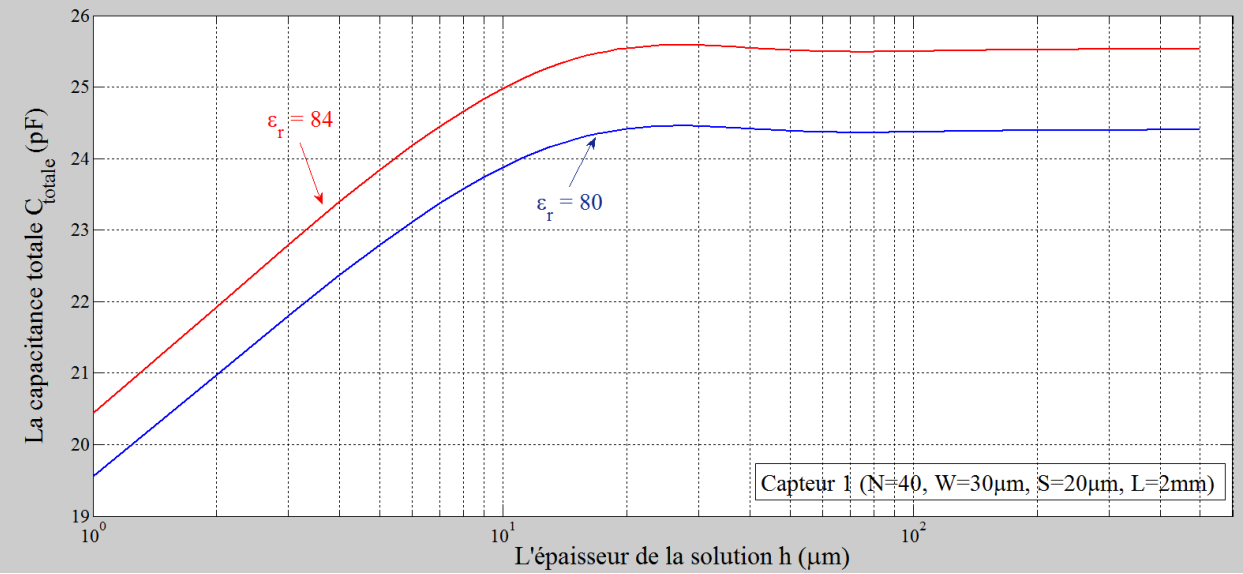


Figure 2.14 Capacité totale en fonction de l'épaisseur du milieu biologique

À partir des figure 2.13 et figure 2.14 nous pouvons conclure que l'épaisseur de l'échantillon biologique influe grandement sur les résultats de la mesure bio-impédance. Il est ainsi nécessaire, lorsqu'on effectue une mesure de bio-impédance, d'assurer une épaisseur du milieu biologique h supérieure à 100µm. Cela signifie que, toutes les lignes du champ électrique influençant directement la capacité sont dans la solution et l'influence de celles en dehors négligeable sur les résultats de mesures.

Par conséquent, nous pouvons choisir l'épaisseur de l'échantillon biologique h ≥ 100µm comme valeur optimale d'un milieu biologique sous test pour une mesure de bio-impédance.

2.5 Conclusion

Dans ce chapitre nous avons proposé une nouvelle méthode pour déterminer les paramètres (permittivité relative, l'épaisseur et la capacitance par unité de surface) de la double couche à la surface en contact des électrodes et le milieu biologique. En développant le circuit électrique équivalent et les équations d'impédance, nous avons vérifié que la capacitance par unité de surface C_0 dépend des propriétés électriques du milieu et de la géométrie de capteur (N, L, W, K_{cell}).

Nous avons décrit en détail la méthode d'optimisation des paramètres géométriques du capteur à électrodes interdigitées afin d'élargir la bande de fréquence utile et de diminuer l'impédance d'interface. Les résultats d'optimisation nous permettent de choisir les capteurs à électrodes interdigitées avec comme paramètres d'optimisation : α = 0,6 ; N ≥ 40 ; L ≥ 2mm. Ceci a permis de choisir pour nos simulations les valeurs suivantes du capteur optimisé :

α = 0,6 ; N = 40 ; W = 30µm ; S = 20µm ; L = 2mm ; K_{cell} = 21,8 (m^{-1}).

D’autre part, l’épaisseur du milieu biologique influe également sur le processus de mesure bio-impédance. Alors, il est nécessaire d'assurer une épaisseur du milieu biologique h ≥100µm comme la théorie d'optimisation a représenté ci-dessus.

Pour vérifier nos résultats analytiques nous allons utiliser le logiciel de simulation CoventorWare®. Cette simulation permet d'évaluer l'influence des paramètres géométriques de la structure interdigitée du capteur et les propriétés diélectriques du milieu de l'impédance bioélectrique. Le milieu étudié est déposé sur cette structure interdigitée. Ceci fait l’objet du chapitre 3.

Chapitre 3. Simulation des micros capteurs à électrodes interdigitées par le logiciel CoventorWare®

3.1 Introduction

Dans ce chapitre nous présentons en détail les étapes pour la conception de modèle physique du capteur à électrodes interdigitées à l'échelle micrométrique et la simulation du modèle par le logiciel CoventorWare®. Les résultats obtenus nous permettent d'évaluer l'influence des paramètres géométriques du capteur sur l'impédance du milieu à analyser (milieu biologique) ; et de vérifier les théories d'optimisation développées au chapitre 2.

3.2 Présentation du simulateur de logiciel CoventorWare®

CoventorWare® est une suite intégrée d'outils logiciels pour la conception et la simulation de systèmes électromécaniques (MicroElectroMechanical Systems - MEMS) et des dispositifs micro-fluidiques. CoventorWare supporte deux flux distincts de conception (figure 3.1), qui peuvent être utilisés séparément ou en combinaison.

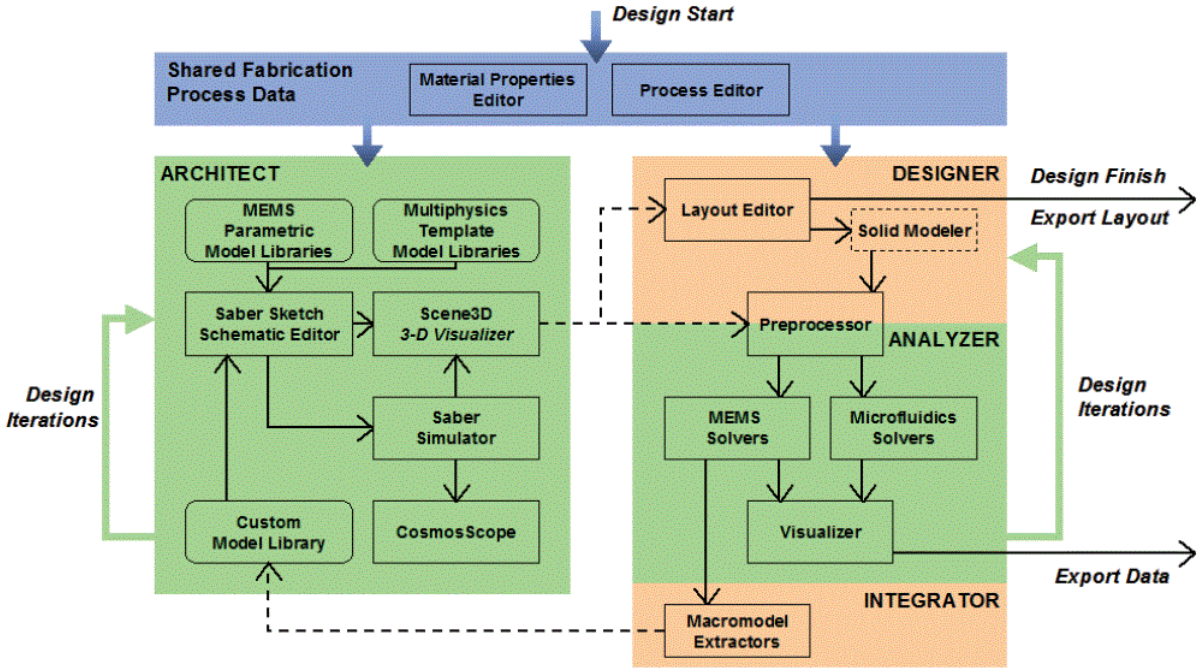


Figure 3.1 Étapes de conception [71]

Le module ARCHITECT fournit une approche unique au niveau du système de conception MEMS, alors que les modules DESIGNER et ANALYZER opèrent ensemble pour fournir un flux plus classique de conception physique. Les deux flux de conception ont besoin d'informations sur le processus de fabrication en tant que point de départ, et cette information est fournie par l'intermédiaire d'un éditeur de processus et de la base de données contenant les propriétés des matériaux.

Dans ARCHITECT, l'utilisateur monte un schéma du dispositif MEMS en sélectionnant le raccordement de composants à partir d'une bibliothèque de modèles de comportement. Le schéma ressemble à un schéma électrique, mais les symboles représentent des composants électromécaniques. Les avantages de cette approche de modélisation du système comprennent le paramétrage complet de la conception et de la simulation très rapide par rapport à l'analyse classique par éléments finis. La rapidité avec laquelle les dessins peuvent être assemblés, varie, et permet de simuler une étude rapide sur les alternatives de conception, optimisation de la conception et des études de sensibilité aux variations du processus de fabrication.

Etapes de réalisation d'une simulation par logiciel CoventorWare :

Material Properties Database : la première étape de conception, procède du choix des propriétés des matériaux associés à partir de la base de données Propriétés des matériaux (MPD). Seuls les matériaux qui y sont répertoriés sont accessibles dans l'éditeur de processus et disponibles pour les simulations.

Process Editor : La deuxième étape consiste à décrire la séquence d'étapes impliquées dans le processus de fabrication dans l'éditeur de processus.

ARCHITECT : Cette étape offre un environnement de conception et de simulation pour les dispositifs MEMS. Avant de commencer un schéma, il convient de fournir un MPD puis de traiter le fichier créé avec l'éditeur de processus.

DESIGNER : ce module fournit une méthode pour créer des modèles solides 3D des MEMS et des dispositifs micro-fluidiques. Il est composé d'un éditeur de disposition 2D (Layout Editor), un générateur de modèle solide (Solid Modeler), et un modèle solide 3D et éditeur (Preprocessor). Comme point de départ, il faut fournir un fichier MPD et le processus créé avec l'éditeur de processus.

Meshing : C'est une étape critique dans l'utilisation du simulateur. Les capacités de génération de maillage automatique de CoventorWare sont incorporées dans le Préprocesseur, qui relie le DESIGNER et l'ANALYZER. L'outil de maillage offre une variété de types de mailles et des algorithmes concordants pour obtenir le maillage le plus efficace pour une simulation donnée. Les choix de la taille de la maille et de l'élément sont primordiaux pour la convergence d'une part et pour la validité des résultats. Le principal problème est la correspondance des maillages entre les différents niveaux. S'il n'y a pas une parfaite correspondance, la simulation diverge. Par ailleurs, le fait que le maillage converge, ne garantit pas des résultats réalistes.

Pour notre système du capteur, le type de maillage retenu est le Manhattan déduit de la documentation de CoventorWare® [71].

MemElectro (dans l'ANALYZER) **:** Avec les solveurs CoventorWare®, l'utilisateur peut exécuter des simulations diverses sur un modèle créé et adapté dans le Préprocesseur ou sur un modèle importé et converti au format de fichier de CoventorWare. MemElectro peut calculer une matrice de capacité et des valeurs de conductance ou peut calculer des forces sur des conducteurs et des diélectriques pour des conceptions de MEMS.

MemElectro applique les paramètres du solveur sélectionné et des conditions aux limites et calcule les résultats appropriés. La figure 3.2 donne un aperçu des fonctions MemElectro.

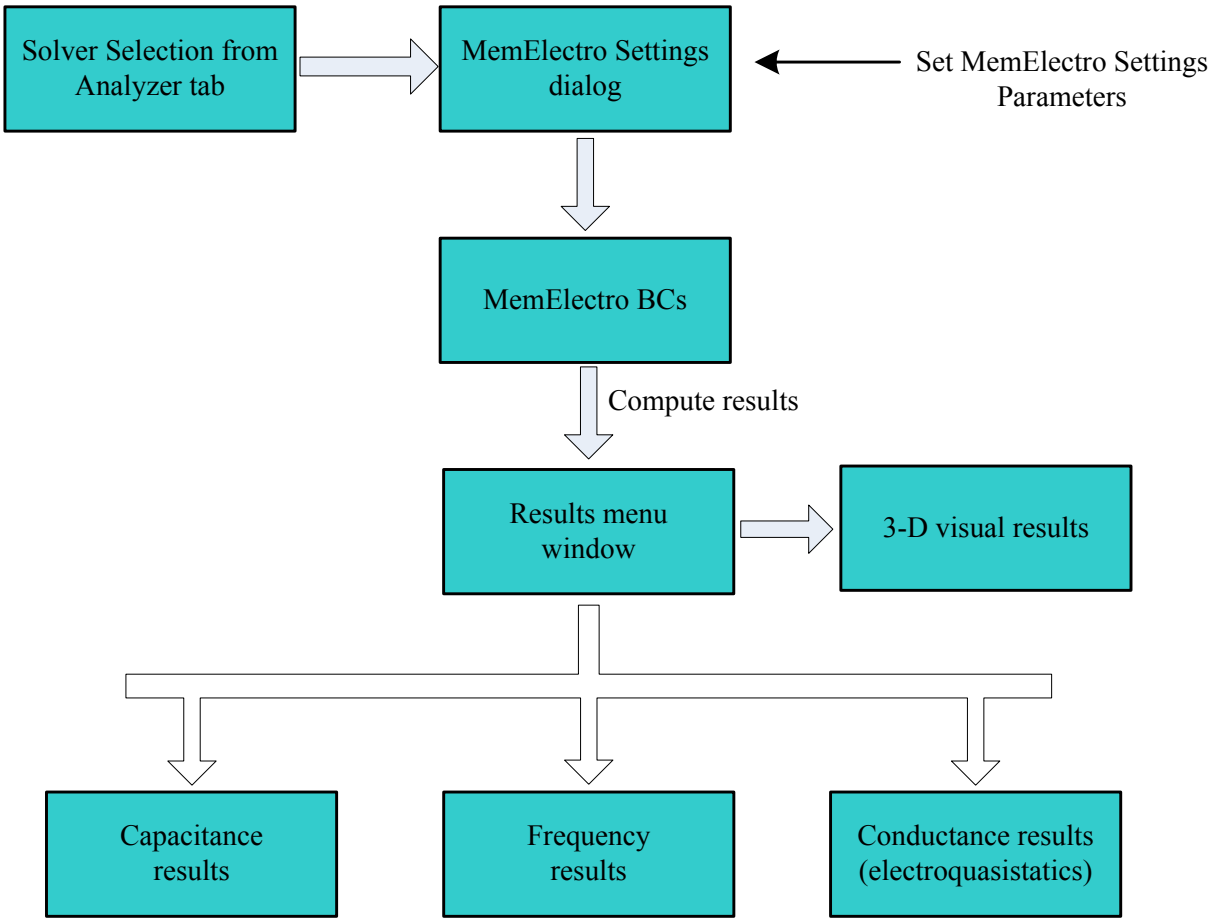


Figure 3.2 Paramètres et résultats de MemElectro

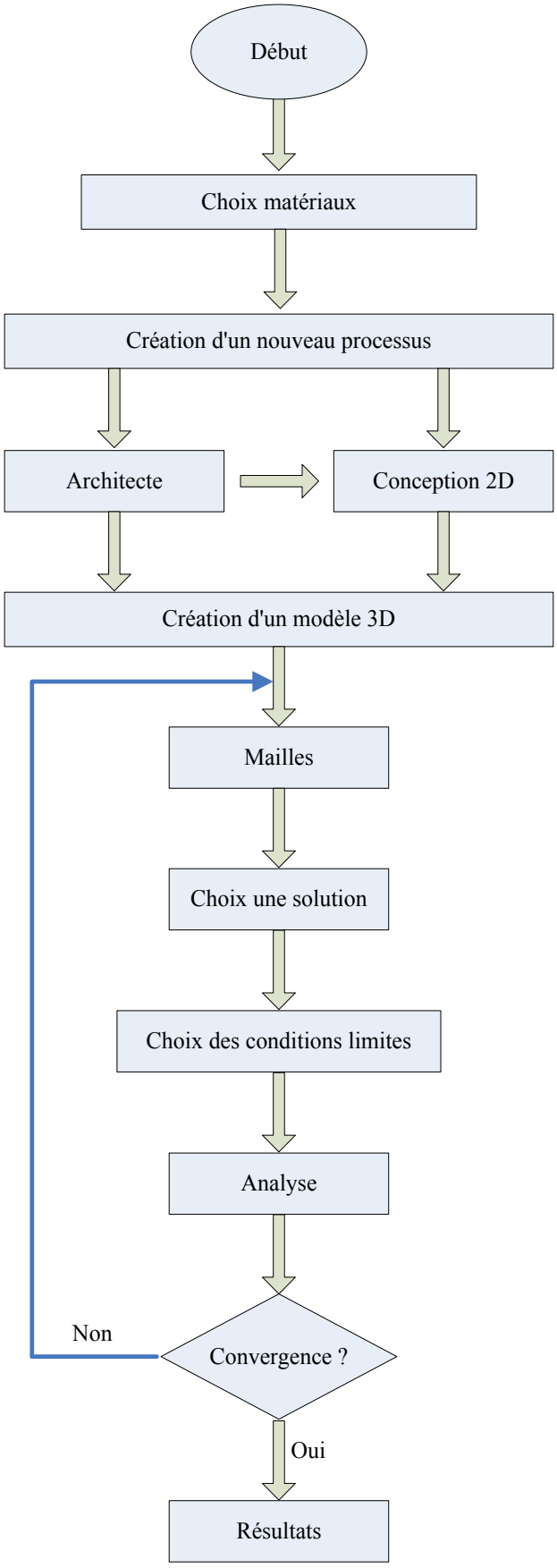


Figure 3.3 Schéma bloc du processus d'une simulation par le logiciel CoventorWare

3.3 Modélisation tridimensionnelle du système

Dans cette section, nous décrivons la conception du modèle physique du capteur chargé par un milieu biologique (par exemple le sang). Nous avons utilisé le module MEMS electroquasistatic qui est proposé par ce logiciel.

Dans cette simulation, nous utilisons la structure du capteur électrodes interdigitées à l'échelle micrométrique. Cette structure est déposée sur un substrat en verre (figure 3.4).

3.3.1 Modélisation du substrat

Le substrat est une couche de verre de forme carrée de côté 5000µm et d'épaisseur de 1000µm.

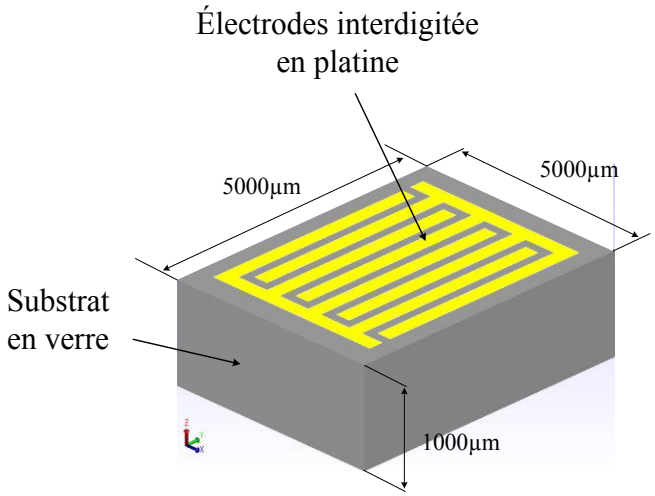


Figure 3.4 Modèle d'un capteur coplanaire à électrodes interdigitées

Le verre est un très bon isolant électrique dont la conductivité est d'environ 10^{-17} S.m^{-1}. Sa permittivité relative est très faible, autour de 5 à 7. Nul besoin de rajouter une couche isolante entre le substrat et les électrodes du capteur.

3.3.2 Modélisation des électrodes

La figure 3.4 décrit la structure du capteur. Il est formé de deux électrodes métalliques en forme de peigne. Dans le programme de simulation, nous avons choisi les électrodes de platine, elles sont déposées sur le substrat. La surface totale occupée par les électrodes correspond à celle d'un carré de côté L = 2000µm.

Les paramètres géométriques de ce capteur comprennent la largeur d'électrode W, la longueur d'électrode L, la distance entre deux électrodes consécutives S et le nombre d'électrodes N représentées sur la figure 2.2.

Le platine est un des meilleurs conducteurs pour fabriquer le capteur à électrodes interdigitées, la conductivité de platine est égale à $9{,}66.10^6$ S/m. Son intérêt est également qu'il permet de limiter les effets de polarisation en basse fréquence.

Des paramètres du platine sont décrits dans la figure 3.5

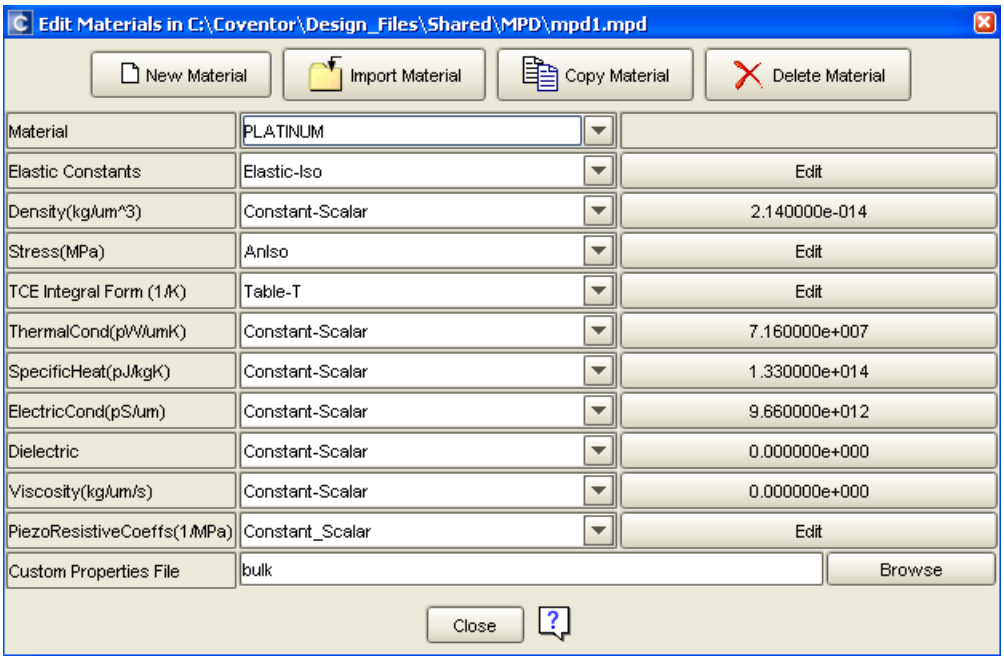


Figure 3.5 Paramètres du platine utilisé pour la simulation

3.3.3 Modélisation de la double couche (DC)

Comme présenté précédemment, la double couche est formée à l'interface de contact entre l'électrode et le milieu biologique quand les électrodes en métal sont immergées dans un milieu biologique. Dans la figure 2.3, les $C_{int.p}$, $C_{int.n}$ modélisent les propriétés des phénomènes de la double couche à la surface en contact entre des électrodes et le milieu biologique. Dans la figure 3.7, cette double couche est présentée par la couche 3.

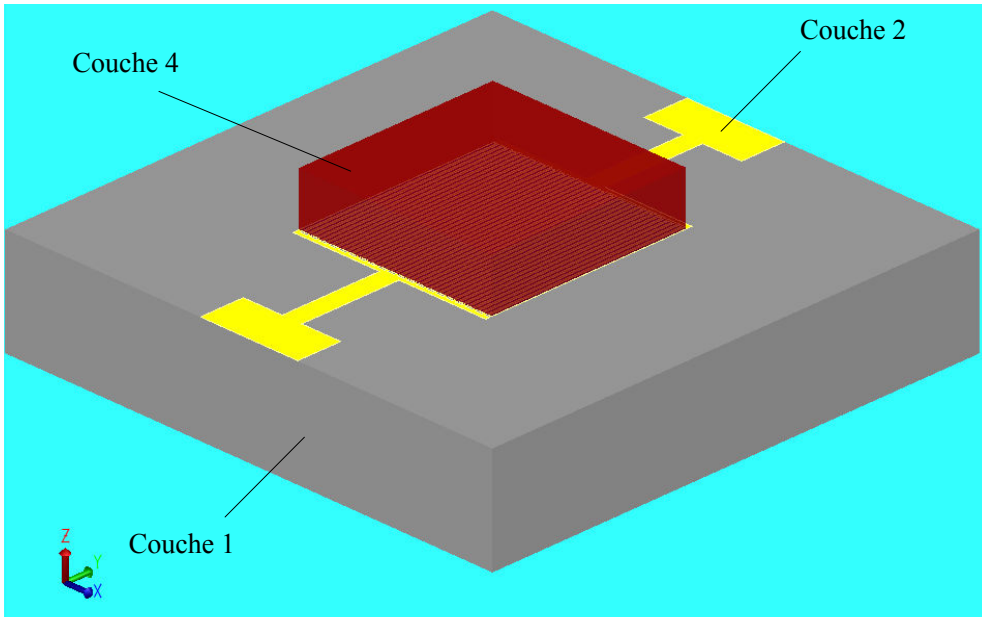


Figure 3.6 Vue 3D, schéma global de la simulation du capteur à électrodes interdigitées dans le logiciel CoventorWare® ; la couche 1 correspond au substrat en verre, la couche 2 les électrodes interdigitées en platine, et la couche 4 le milieu biologique.

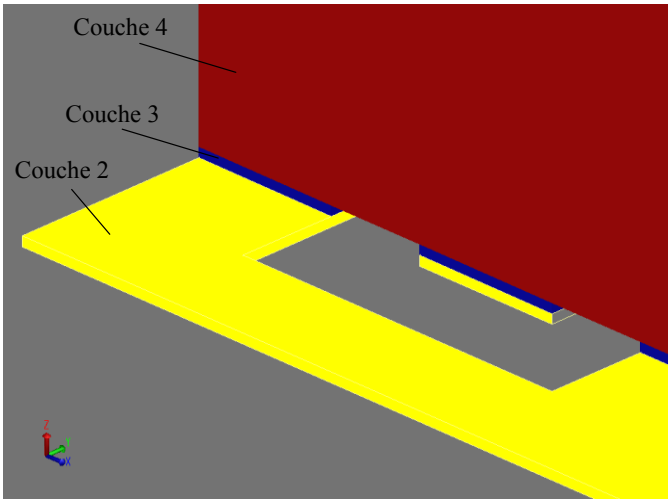


Figure 3.7 Vue 3D agrandie à partir de figure 3.6, la couche 3 décrit la double couche DL

Les paramètres (permittivité relative, épaisseur) de double couche ont été déterminés au chapitre deux (voir le tableau 2.1). Les paramètres sélectionnés pour chaque simulation dépendent de la géométrie de la structure. Par exemple, pour le capteur formant 50 électrodes, la largeur d'électrode est 24µm, la longueur d'électrode 2000µm, la distance entre deux électrodes consécutives 16µm, à partir du rapport de $\varepsilon_{r.DC}/d_{DC} = 509\mu m^{-1}$, pour simplifier la conception, on peut choisir : $\varepsilon_{r.DC} = 509$ et $d_{DC} = 1\mu m$. Ces valeurs n'affectent pas les résultats de la simulation car le rapport $\varepsilon_{r.DC}/d_{DC}$ reste constant.

3.3.4 Modélisation du milieu biologique

La couche 4 dans la figure 3.6 et figure 3.7 modélise les propriétés électriques du milieu biologique. L'épaisseur de cette couche est égale à $500\mu m$, elle concorde avec la théorie d'optimisation du chapitre 2 (l'épaisseur h du milieu supérieure à 100µm).

Les valeurs de la conductivité et de la permittivité du tissu humain est tirée de [67] ou [68]. Par exemple, la conductivité du sang de 0,7(S/m); la permittivité relative du sang en basse fréquence est approximativement égale à 5300 et à haute fréquence à 60 [67] correspondant à bande de fréquence $10 \div 10^9$Hz.

3.4 Simulation et résultats obtenus

3.4.1 Processus de simulation

Selon les étapes à réaliser comme décrit en introduction de ce chapitre, après avoir choisi des matériaux, conçu la géométrique du capteur à 2D, créé un modèle 3D, il faut définir le maillage. Un maillage est créé en utilisant des briques de Manhattan d'éléments linéaires d'un côté à partir de 1µm dans les directions X, Y, Z. Si l'analyse de la simulation ne converge pas, la taille de maillage est augmentée à 1µm et la simulation lancée. La figure 3.8 présente des briques de Manhattan d'éléments linéaires.

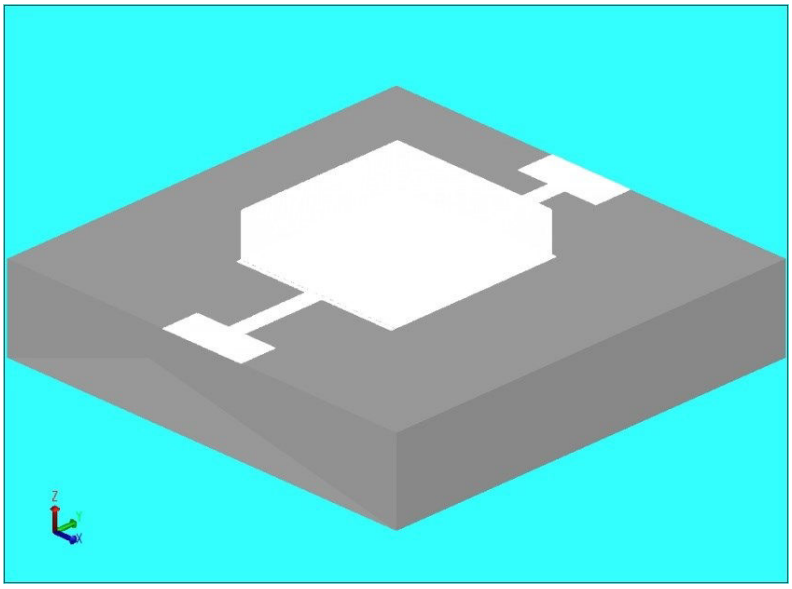


Figure 3.8 Vue 3D, le maillage de Manhattan brique de 1 µm

Après le maillage, une tension sinusoïdale de 1V est appliquée entre des électrodes positives et négatives. La bande de fréquences allant de 10 Hz à 10^9 Hz est utilisée pour la simulation.

Comme mentionné dans la figure 3.2, après avoir analysé par un logiciel de simulation, des données disponibles sont les résultats de capacité **C**, conductance **G** entre des électrodes positives et négatives, des fréquences de travail **f**. À partir de ces données, on peut déterminer des paramètres (l'admittance Y, l'impédance Z) de mesure suivants :

$$\begin{cases} \omega = 2\pi f \\ Y = G + j\omega C \\ Z = 1/Y \end{cases} \quad \textbf{(3. 1)}$$

Après avoir obtenu l'impédance Z, les valeurs de conductivité et permittivité du milieu biologique de recherche peuvent-être calculées par des expressions (3.2)

$$Z = \frac{K_{cell}}{\sigma + j\omega\varepsilon_0\varepsilon_r} \Rightarrow \sigma + j\omega\varepsilon_0\varepsilon_r = \frac{K_{cell}}{Z}$$

$$\Rightarrow \begin{cases} \sigma = \text{real}\left(\dfrac{K_{cell}}{Z}\right) \\ \varepsilon_r = \dfrac{\text{imag}\left(\dfrac{K_{cell}}{Z}\right)}{\omega\varepsilon_0} \end{cases} \quad \textbf{(3. 2)}$$

3.4.2 Résultats obtenus

Afin de vérifier les résultats de calcul par le logiciel CoventorWare®, nous avons comparé les résultats obtenus par le calcul à la main et par la simulation pour quelques capteurs dans les cas de structure avec puis sans double couche (voir annexes A, B, C et D). Ces résultats coïncident quasiment ce qui valide la simulation par CoventorWare®.

3.4.2.1 Vérification de la détermination des paramètres de double couche

Dans le chapitre 2, nous avons conclu que la valeur de capacitance par unité de surface C_0 dépend toujours des propriétés électriques des milieux ($\varepsilon_{r.basse_fréquence}$) et des géométries du capteur (N, L, W et K_{cell}).

À partir des géométries du capteur à électrodes interdigitées et des paramètres du sang humain sous test (ces paramètres sont tirées de [67] ou [68]), nous pouvons déterminer la valeur C_0 (tableau 2.1).

Pour vérifier nos résultats de recherches, nous avons effectué la simulation sous ConventorWare®. D'après Pajkossy [59], Borkholder [33], Bard et Faulkner [32] la valeur de capacitance par unité de surface est constante et elle est présentée dans le tableau 3.1.

Nous pouvons choisir n'importe quel capteur à électrodes interdigitées pour effectuer la simulation. Ici, nous avons choisi un capteur optimisé structurant N = 40, W = 30µm, S = 20µm, K_{cell} = 21,8m^{-1} pour la simulation.

La valeur de capacitance par unité surface pour ce capteur est C_0 = 3,6x10^{-3}pF/µm par rapport au milieu du sang sous test (tableau 2.1). À partir de la capacitance par unité surface, on peut déterminer le rapport entre la permittivité relative et l'épaisseur de double couche. Ce rapport est indiqué dans le tableau 3.1.

Tableau 3.1 Paramètres de double couche

Auteurs	C_0 (pF/µm^2)	$\varepsilon_{r.DC}/d_{DC}$ (µm^{-1})
Pajkossy [55]	0,2	22588
Borkholder [23] ; Bard and Faulkner [22]	0,047	5308
Nos mesures	3,6x10^{-3}	405

Nous avons effectué la simulation pour ce capteur pour trois cas différents. Les résultats sont présentés à la figure 3.9.

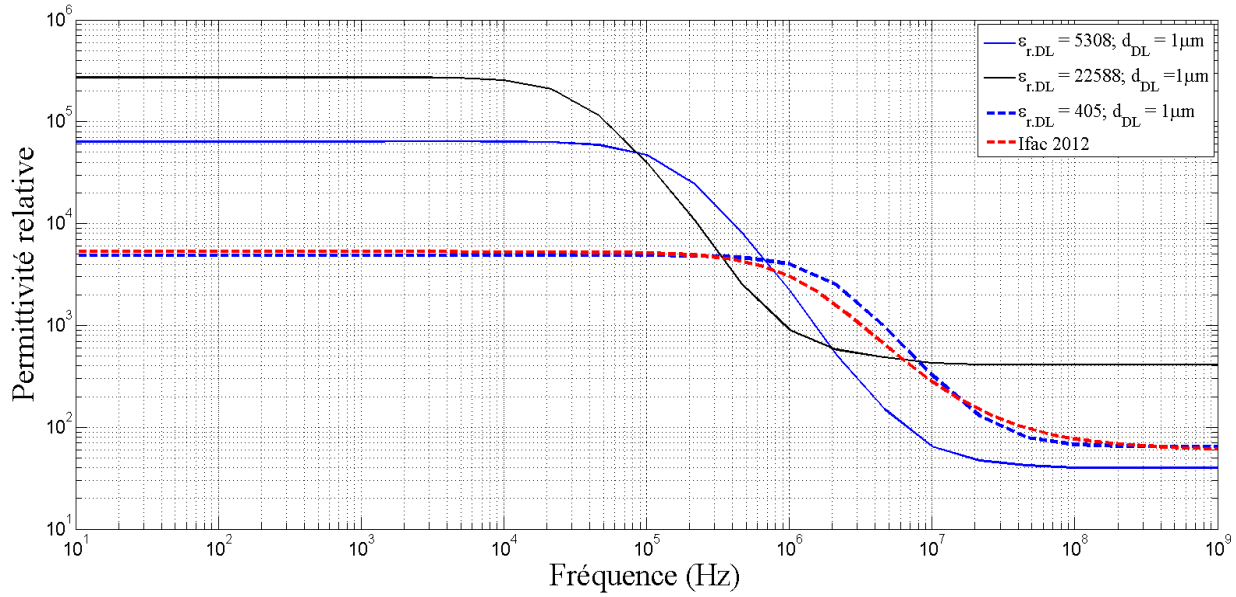


Figure 3.9 Permittivité relative du sang en fonction de la fréquence

Nous pouvons observer que la courbe de permittivité relative du sang correspondant au cas du capteur optimisé est presque identique à la courbe de permittivité relative du sang tirée à partir de [67] ou [68]. La permittivité relative du sang en basse fréquence est approximativement égale à 5300 et à haute fréquence elle est de 60. Cela justifie que la méthode pour déterminer les paramètres de la double couche d'un capteur interdigital coplanaire présentée au chapitre 2 est correcte.

3.4.2.2 Vérification de l'optimisation du rapport de métallisation

Les figure 2.5 et figure 2.6 du chapitre 2 ont présenté la relation entre la fréquence de coupure et le rapport de métallisation α. Selon ces figures, la fréquence de coupure passe toujours par un minimum correspondant à un rapport de métallisation α = W/(W+S) = 0,6. Pour tous les cas des nombres d'électrodes de capteur sont différents.

À partir de ces résultats, nous avons choisi le rapport de métallisation α comme une des règles d'optimisation des paramètres de la structure du capteur à électrodes interdigitées.

Pour cette raison l'objectif principal de cette simulation est la vérification de ce rapport métallique. Nous allons étudier l'influence du rapport de métallisation sur la réponse par spectroscopie d'impédance.

Dans la figure 3.10, nous présentons les résultats de la simulation de l'impédance en fonction de la fréquence pour plusieurs types de capteurs (α = 0,3 ; α = 0,6 ; α = 0,8). Notons que les capteurs à électrodes interdigitées choisis pour la simulation doivent avoir les mêmes nombres d'électrodes N, et la même longueur d'électrode L. Le volume du milieu dans le cas de la simulation est le même. Les paramètres de la géométrie du capteur utilisés pour la simulation sont résumés au tableau 3.2.

Tableau 3.2 Paramètres de simulation du capteur interdigital

Capteur	L (mm)	N	W (µm)	S (µm)	α	K_{cell} (m-1)	C_0 (pF/µm²)	$\varepsilon_{r.DC}$	d_{DC} (µm)
1	2	40	15	35	0,3	35,8	$4,37\times10^{-3}$	493,5	1
2	2	40	30	20	0,6	21,8	$3,6\times10^{-3}$	405	1
3	2	40	40	10	0,8	15,1	$3,9\times10^{-3}$	438,74	1

Un signal sinusoïdal (1 volt) est appliqué entre les bornes d'électrodes interdigitées pour une gamme de fréquences de 10 Hz à 1 GHz. Nous avons utilisé le maillage Manhattan pour ce modèle physique, avec des éléments linéaires de 10 microns de taille selon les trois directions (X, Y, Z). Le modèle est présenté à la figure 3.8.

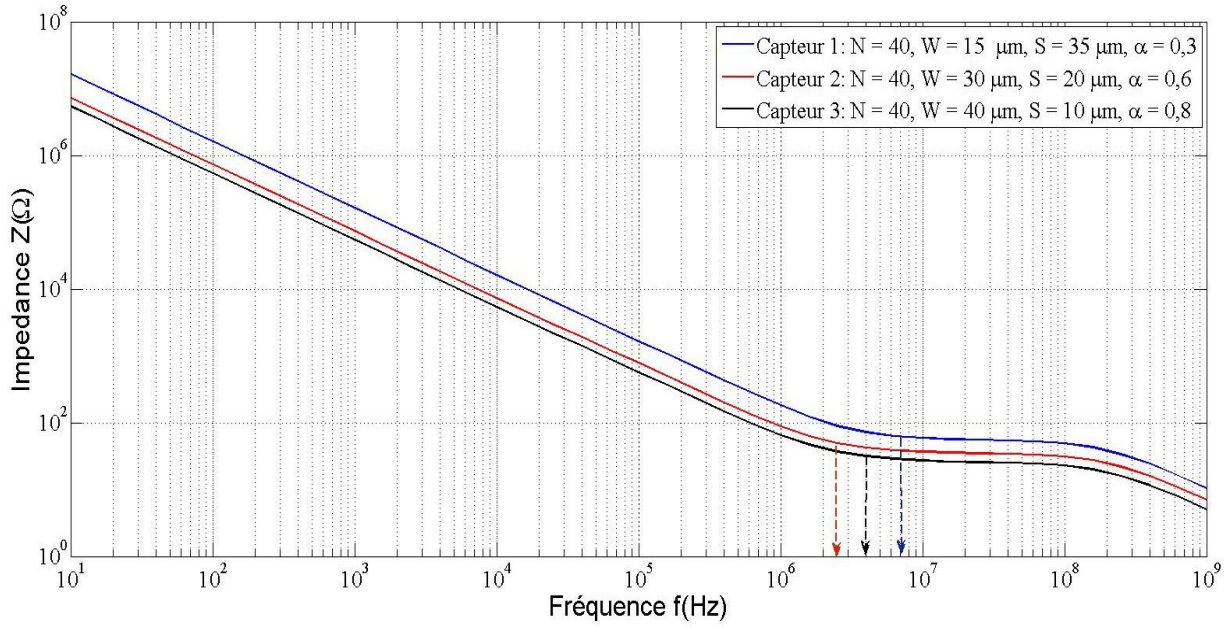


Figure 3.10 Module de l'impédance en fonction de la fréquence pour le sang

Tableau 3.3 Résultats de simulation de la fréquence de coupure pour trois géométries

Capteur	L (mm)	N	W (µm)	S (µm)	α	$f_{coupure}$ (Hz)
1	2	40	15	35	0,3	$7x10^6$
2	2	40	30	20	0,6	$2,5x10^6$
3	2	40	40	10	0,8	$4x10^6$

Les résultats indiqués dans la figure 3.10 et le tableau 3.3 montrent que le capteur 2 avec un rapport métallique α = 0,6 a la plus basse fréquence de coupure. Cela vérifie bien la théorie développée.

3.4.2.3 Vérification de la optimisation du nombre d'électrodes N

Au chapitre 2, nous avons aussi présenté l'influence du nombre d'électrodes du capteur sur la capacité d'interface, l'impédance d'interface et la fréquence de coupure. Nous avons effectué des simulations permettant de vérifier l'influence du nombre d'électrodes sur l'impédance d'interface et sur la fréquence de coupure. Notons que le facteur de cellule du capteur K_{cell} dépend directement du nombre d'électrodes. Nous avons vu que plus le facteur du capteur K_{cell} est petit, plus la capacité d'interface est grande et plus l'influence de la polarisation est petite.

La figure 2.10 donne le facteur K_{cell} en fonction du nombre d'électrodes, la variation de ce facteur diminue fortement pour N inférieur à 40, et pour N supérieur à 40 cette variation est à peu près négligeable.

Afin de vérifier l'influence du nombre d'électrodes sur l'impédance d'interface et sur la fréquence de coupure, nous avons choisi trois capteurs pour nos simulations. Les paramètres de ces capteurs sont présentés au tableau 3.4.

Pour la comparaison des résultats obtenus à partir des simulations pour trois capteurs différents, nous avons appliqué le même rapport métallique α = 0,6 validé au chapitre 2. Les paramètres de double couche ont été également choisis selon le tableau 2.1 et sont donnés au tableau 3.4.

Tableau 3.4 Paramètres de simulation du capteur interdigité

Capteur	L (mm)	N	W (µm)	S (µm)	α	K_{cell} (m-1)	C_0 (pF/µm²)	$\varepsilon_{r.DC}$	d_{DC} (µm)
1	2	20	60	40	0,6	44,74	$1,7\times10^{-3}$	197,44	1
2	2	40	30	20	0,6	21,8	$3,6\times10^{-3}$	405	1
3	2	50	24	16	0,6	17,35	$4,5\times10^{-3}$	509	1

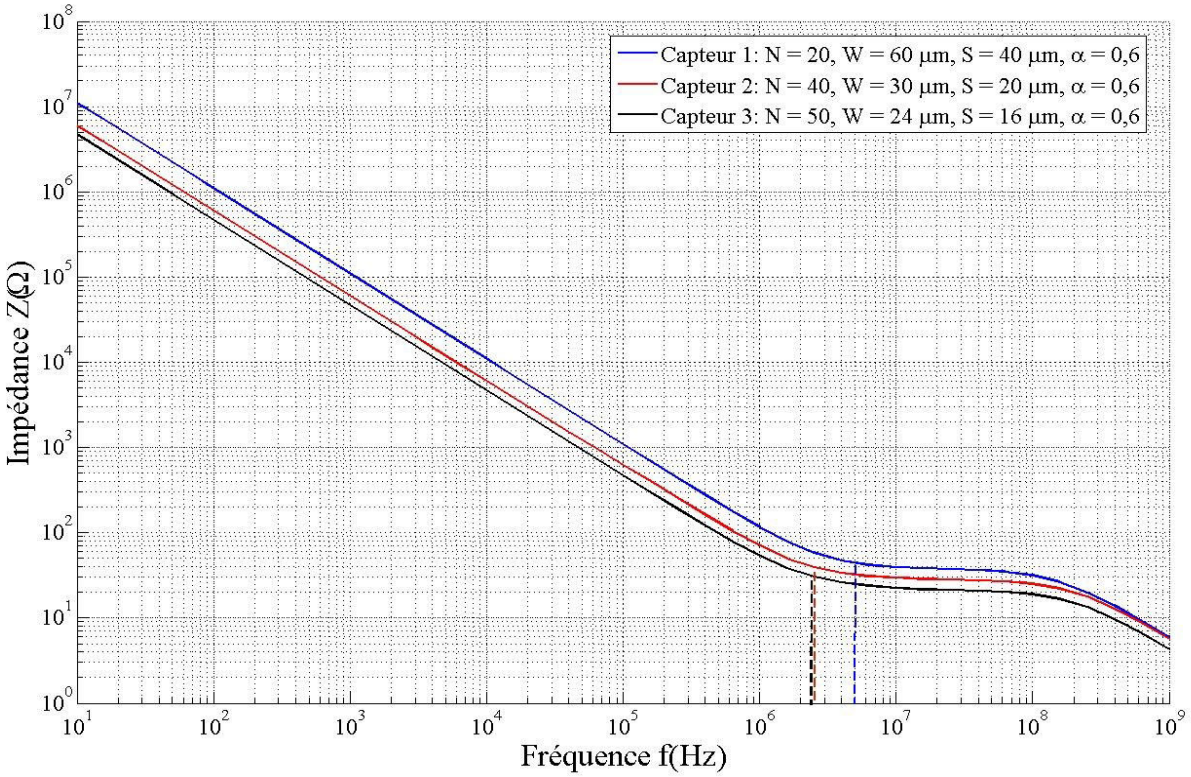


Figure 3.11 Impédance en fonction de la fréquence pour le sang

En observant des courbes d'impédance dans la figure 3.11, nous pouvons constater que l'augmentation du nombre d'électrodes N entraine des diminutions d'impédance interface et de la fréquence de coupure. Mais, à partir du nombre N supérieur à 40 électrodes, la fréquence de

coupure $f_{coupure}$ ne diminue pas beaucoup (voir le tableau 3.5). Ces résultats d'analyse concordent avec la théorie d'optimisation du nombre d'électrodes, développée au chapitre 2.

Tableau 3.5 Résultats de simulation de la fréquence de coupure pour trois géométries

Capteur	L (mm)	N	W (µm)	S (µm)	α	$f_{coupure}$ (Hz)
1	2	20	60	40	0,6	$7x10^6$
2	2	40	30	20	0,6	$2,5x10^6$
3	2	50	24	16	0,6	$2,45x10^6$

3.4.2.4 Vérification de la valeur optimale de l'épaisseur du milieu biologique

Au chapitre 2, nous avons abordé l'épaisseur du milieu biologique qui est un paramètre influant directement sur le processus de mesure. Pour cela nous avons étudié l'influence de l'épaisseur du milieu biologique sur le spectre d'impédance. À partir d'analyses de la figure 2.13 et la figure 2.14 nous pouvons choisir pour l'épaisseur de l'échantillon biologique h ≥ 100µm comme valeur d'optimisation pour la mesure de bio-impédance.

Dans cette section, nous allons effectuer la simulation d'un capteur optimisé mesurant un milieu sanguin avec des épaisseurs différentes. Les épaisseurs du milieu biologique sous test sont 20µm, 40µm, 100µm et 300µm respectivement. Le capteur est formé de N = 40 électrodes ; α = 0,6 ; L=2mm ; W=30µm ; S=20µm.

La figure 3.12 montre la relation entre l'impédance de mesure et l'épaisseur h du milieu biologique par rapport à des épaisseurs différentes à partir des résultats de simulation. Selon cette figure, nous pouvons observer que l'augmentation de l'épaisseur h du milieu biologique entraine des diminutions d'impédance de mesure. Mais, la diminution d'impédance ne varie plus pour une épaisseur supérieure à 100µm.

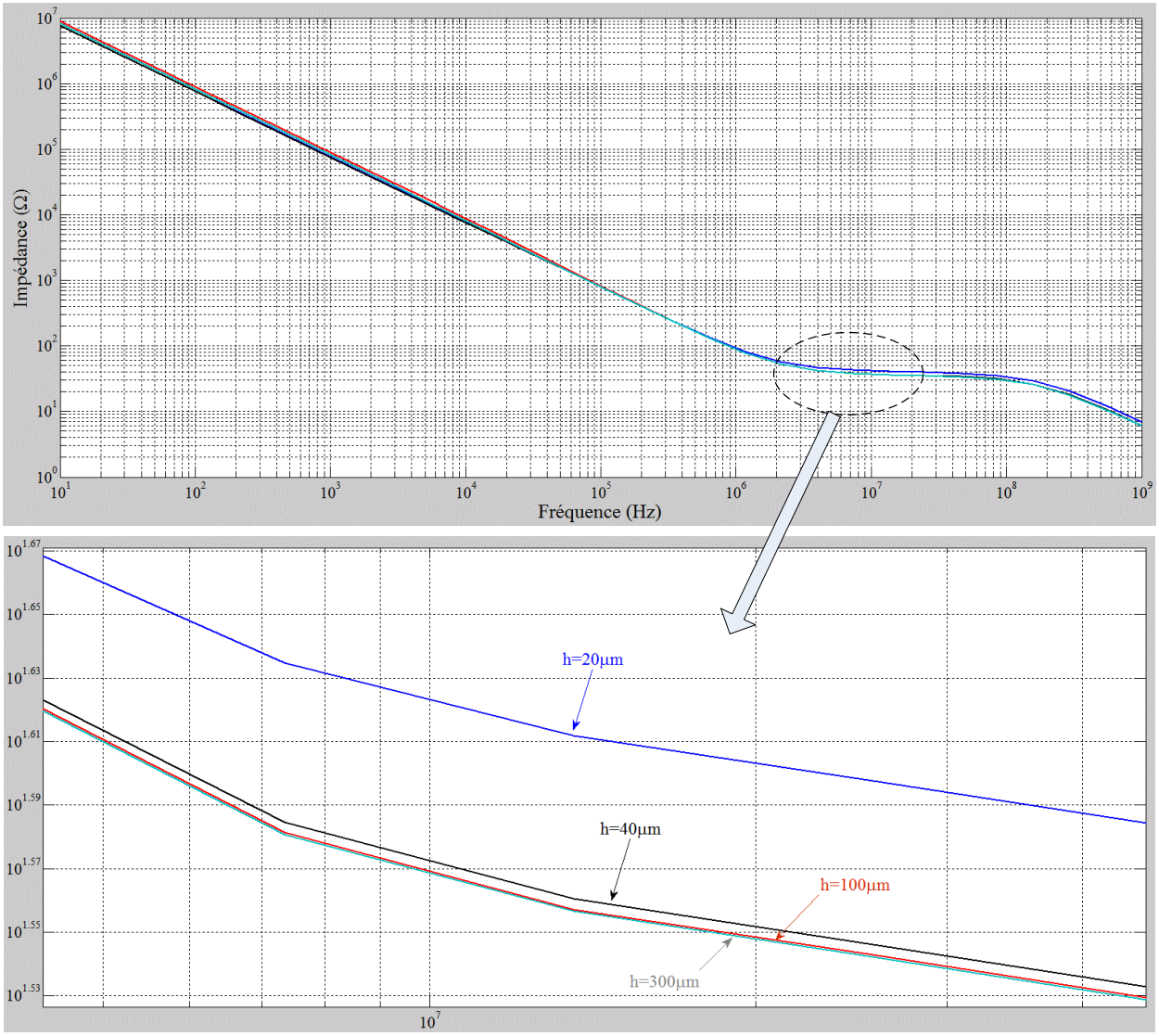


Figure 3.12 Impédance en fonction de la fréquence pour le sang et une vue agrandie.

De la même manière, les figure 3.12, figure 3.13 montrent la relation entre la capacité totale et l'épaisseur h de l'échantillon biologique. Nous pouvons voir que l'épaisseur h augmente, créant ainsi les augmentations de la capacité totale. Mais, avec l'épaisseur supérieure à 100µm cette augmentation ne change pas.

Ces résultats concordent entièrement avec la théorie d'optimisation de l'épaisseur du milieu biologique.

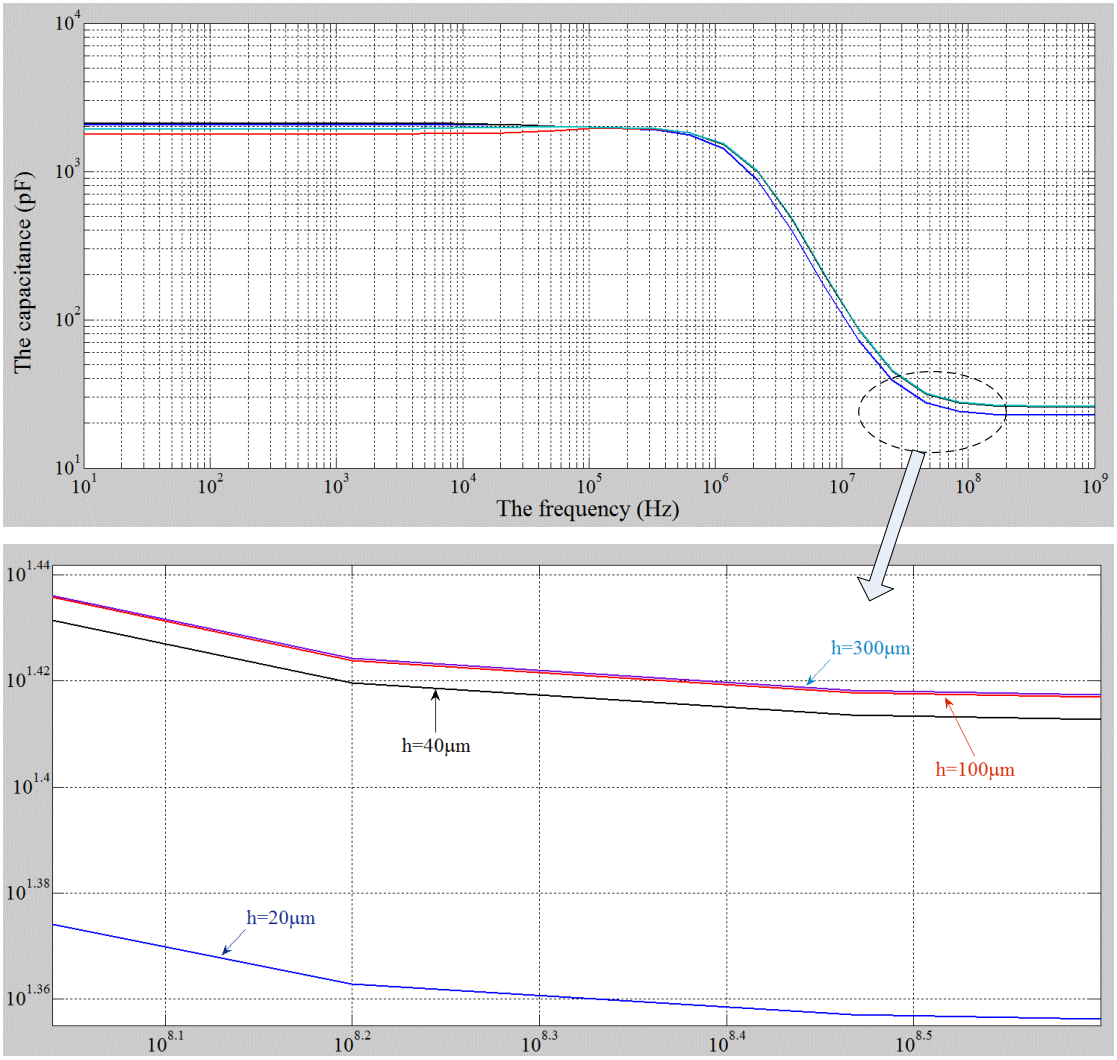


Figure 3.13 Capacitance totale en fonction de la fréquence dans le milieu du sang et une vue agrandie.

3.5 Conclusion

Dans ce chapitre nous avons décrit en détail une conception de modèle physique du capteur à l'échelle micrométrique par logiciel CoventorWare®. Le système du capteur à électrodes interdigitées est déposé sur un substrat en verre.

L'ordre des étapes à effectuer pour une simulation a également été présenté en détail. Nous avons utilisé le module MEMS electroquasistatic.

En analysant le modèle de circuit équivalent du chapitre 2, nous avons conclu que la capacité par unité de surface C_0 dépend des propriétés électriques de milieux et des géométries du capteur. Cette détermination de capacité C_0 nous permet de déduire les valeurs de la double couche. Ce fait est vérifié par les résultats de simulation.

A l'aide de CoventorWare®, nous avons effectué des simulations de l'influence des paramètres géométriques du capteur à électrodes interdigitées sur l'impédance du milieu biologique. Les résultats de simulation dans ce chapitre concordent avec la théorie d'optimisation développée au chapitre 2.

En outre, ce logiciel nous aide également à voir l'influence de l'épaisseur du milieu biologique dans le processus de mesure. Les mesures expérimentales ont confirmé que l'épaisseur minimale du milieu est 100µm.

La conception et les réalisations de capteurs optimisés à structure interdigitée sont présentées au chapitre 4.

Chapitre 4. Conception et réalisation des micros capteurs à électrodes interdigitées

4.1 Introduction

Dans les chapitres précédents, nous avons procédé à une série de simulations pour analyser le comportement des capteurs interdigités en fonction de la géométrie des électrodes. L'étape exposée dans ce chapitre concerne la conception et la réalisation des capteurs. Nous allons déterminer les différentes couches constitutives des capteurs, afin d'être compatible avec les techniques de fabrications classiques. La phase de conception va nous permettre d'établir des masques de lithographie en Chrome utilisé pour la réalisation des capteurs.

Pour la fabrication du capteur, le choix approprié des matériaux sera d'abord présenté puis nous nous intéresserons ensuite aux techniques de fabrication.

Une fois les capteurs fabriqués, nous avons réalisé des mesures à vide (sans charge) puis avec une solution étalon afin de déceler d'éventuelles anomalies (phénomènes de court-circuit et des mauvaises connexions).

4.2 Structuration des couches et réalisation des masques

Le design est une étape importante dans la réalisation de nos capteurs, nous allons définir toutes les couches nécessaires à la réalisation du système final en trois dimensions. Il doit de plus être compatible avec les techniques de micro-fabrication disponibles.

Pour la réalisation des capteurs à électrodes interdigitées, nous avons utilisé trois couches : substrat, électrode et résine (figure 4.1).

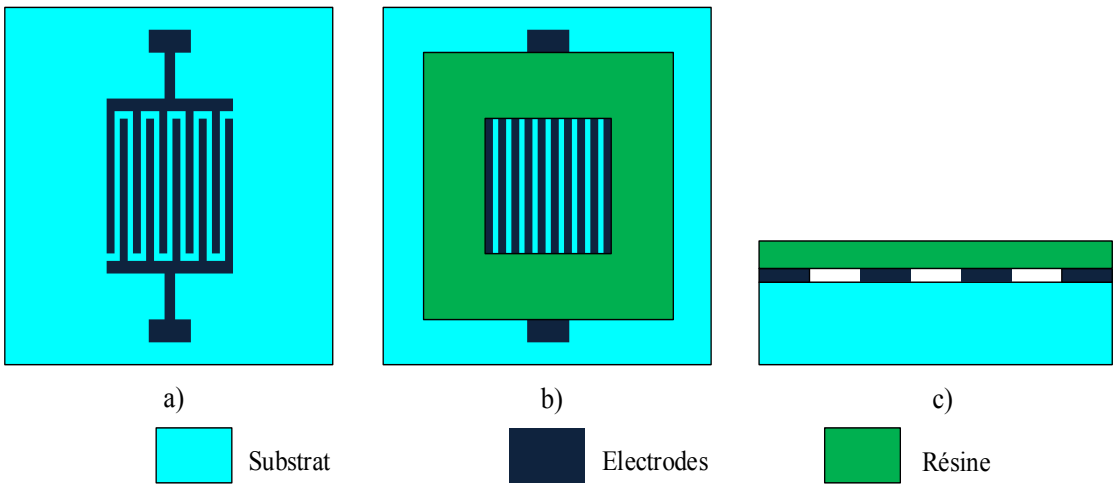


Figure 4.1 Représentation schématique des couches
a) Les électrodes déposée sur le substrat ; b) la couche de résine déposée sur le substrat portant les électrodes ; c) les capteurs se composent de trois couches

Une fois le capteur fabriqué, nous devons former un réservoir, ce dernier forme un puits carré (figure 4.2), c'est là où nous mettrons l'échantillon biologique pour la mesure.

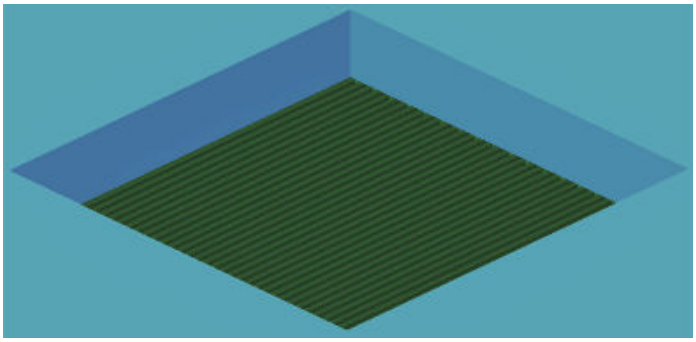


Figure 4.2 Réservoir d'échantillon biologique

Une fois les couches et les géométries des capteurs définies, nous pouvons réaliser le design complet à l'aide du logiciel CoventorWare®. Le format en «.GDS » est utilisé comme standard pour la réalisation de masques.

4.3 Choix des matériaux

Lors de la fabrication d'un microsystème, le choix du substrat est le premier à effectuer, car il s'agit de la base du capteur. Dans un premier temps, nous allons nous orienter vers un substrat non fonctionnalisé et peu coûteux. Les matériaux couramment utilisés pour réaliser des bioMEMS au centre MinaLor de l'Institut Jean Lamour sont le silicium, les polymères et le verre.

Pour la microélectronique, le silicium présente l'avantage d'être le matériau de prédilection. La grande majorité du matériel est dédiée à des procédés sur substrat de silicium. Cependant, le silicium n'est pas transparent. C'est impossible de réaliser des observations microscopiques par transmission. Nous avons donc décidé de ne pas choisir le silicium pour réaliser le substrat.

Certains matériaux polymères, sont transparents mais le dépôt de métal sur ce genre de substrat est encore en voie de développement. Il est encore difficile de réaliser un dispositif uniquement en polymère. Outre d'être transparent, le verre est de plus biocompatible avec les milieux biologiques. Nous avons donc décidé d'utiliser le verre comme substrat.

4.3.1 Substrat

Lors de la fabrication d'un microsystème, le choix du substrat est le premier à effectuer, car il s'agit de la base du capteur. Dans un premier temps, nous allons nous orienter vers un substrat non fonctionnalisé et peu coûteux. Les matériaux présentent dans le centre MinaLor de l'institut Jean Lamour : le silicium, les polymères et le verre, ils sont des matériaux couramment utilisés pour réaliser des bioMEMS.

Pour la microélectronique, le silicium présente l'avantage d'être le matériau de prédilection. La grande majorité du matériel est dédiée à des procédés sur substrat de silicium. Cependant, le silicium n'est pas transparent. C'est impossible de réaliser des observations microscopiques par transmission. Nous avons donc décidé de ne pas choisir le silicium pour réaliser le substrat.

Certains matériaux polymères, sont de plus transparents. Seulement, le dépôt de métal sur ce genre de substrat est encore en voie de développement. Il est encore difficile de réaliser un dispositif uniquement en polymère. Le verre est transparent. Il est de plus biocompatible avec les milieux biologiques. Donc, nous avons décidé d'utiliser le verre (le silicium) comme substrat.

4.3.2 Electrodes

Comme dit précédemment, les électrodes sont utilisées pour caractériser les propriétés diélectriques et conductrices de milieux biologiques et les matériaux dont ils sont composés ne doivent pas avoir d'incidence sur l'échantillon durant la mesure.

Afin de pouvoir mesurer des courants électrochimiques biologiques de faible amplitude, nous avons cherché à utiliser un métal le plus conducteur possible. Les matériaux couramment utilisés pour réaliser des électrodes de bioMEMS au centre MinaLor sont le platine et l'or.

Le tableau 4.1 présente les conductivités de ces différents métaux :

Tableau 4.1 Conductivité électrique du Platine et de l'Or

Matériaux	Conductivité électrique
Platine	$\sigma = 9{,}66.10^6$ S/m
Or	$\sigma = 45{,}2.10^6$ S/m

Le platine est plus stable, de plus disponible et présentant les meilleures caractéristiques pour les mesures de type électrochimiques [72], nous avons donc choisi ce métal pour réaliser nos électrodes.

4.3.3 Réservoir d'échantillon biologique

La résine photosensible SU-8 est utilisée en microélectronique, et a aussi trouvé dans la micro-fluidique un champ d'applications encore plus vaste. Elle possède une adhérence élevée, permettant de réaliser des motifs plus épais que les résines classiques utilisées pour la réalisation de motif par gravure. De plus c'est une résine transparente autorisant l'observation de processus de mesure. Nous avons donc décidé d'utiliser cette résine pour les réservoirs des échantillons biologiques.

4.4 Géométrie des dispositifs

4.4.1 Electrodes

Comme présenté aux chapitres précédents, afin d'étudier empiriquement les différentes géométries de structures interdigitées, de vérifier la théorie d'optimisation développée et l'influence des paramètres géométriques du capteur sur les propriétés de milieux biologiques, nous avons réalisé cinq géométries d'électrodes différentes.

Les géométries des capteurs sont représentées dans le tableau 4.2

Tableau 4.2 Géométries des structures interdigitées

Capteurs	L (mm)	N	W (µm)	S (µm)	α	K_{cell} (m^{-1})
1	2	40	30	20	0,6	21,8
2	2	20	60	40	0,6	44,74
3	2	50	24	16	0,6	17,35
4	2	50	12	28	0,3	28,5
5	2	50	36	8	0,8	11,55
6	2	40	15	35	0,3	35,8
7	2	40	40	10	0,8	15,1

4.4.2 Réservoir d'échantillon biologique

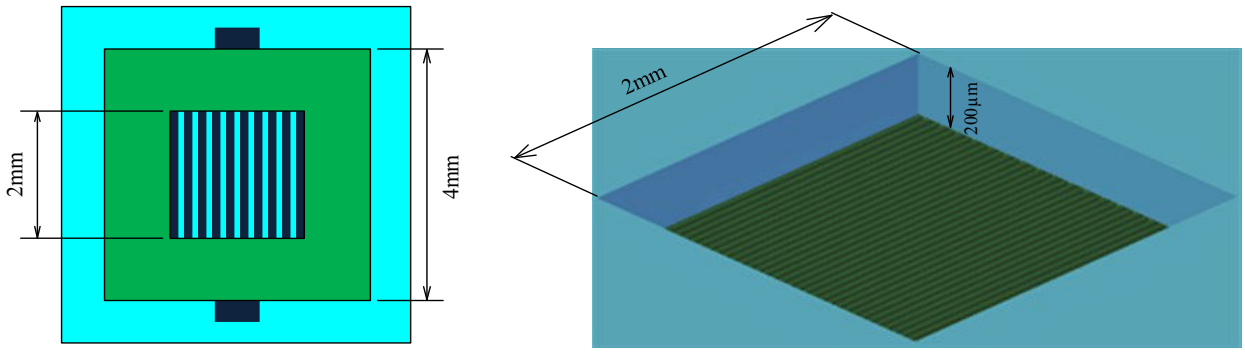


Figure 4.3 Géométrie du réservoir en SU-8

Le réservoir est réalisé par les techniques de lithographie directement au-dessus des substrats portant les électrodes. Le réservoir a une forme carrée avec une longueur de côté : 2mm intérieur, 4mm extérieur, et une épaisseur de 200µm comme décrit sur la figure 4.3.

4.5 Processus de fabrication

4.5.1 Nettoyage de substrat (figure 4.5a)

Avant de réaliser tous dépôts de matière sur le substrat, il est nécessaire de parfaitement le nettoyer, afin qu'il soit exempt de poussières, de graisse, ou de tout autre composant indésirable.

La qualité d'accroche des différentes couches en dépend directement. Un protocole de nettoyage est systématiquement suivi de façon à assurer la parfaite propreté du substrat. Il se décompose en cinq phases :

1. Nettoyage avec une solution de soude (NaOH) dans un bain à ultrasons : 10 minutes
2. Nettoyage avec une solution détergente alcaline RBS dans un bain à ultrasons : 10 minutes
3. Nettoyage avec de l'acétone dans un bain à ultrasons : 10 minutes
4. Nettoyage et rinçage avec de l'isopropanol : 10 minutes
5. Séchage de l'échantillon au pistolet à azote.

4.5.2 Dépôt de la couche de platine (figure 4.5b)

Il s'agit de la première couche du capteur. Elle nous permet de structurer directement les électrodes interdigitées sur le substrat. Cette étape consiste à déposer une couche d'accroche de tantale d'environ 10nm, puis 150nm de platine par pulvérisation cathodique. (Le platine accroche mal s'il est directement pulvérisé sur le verre).

Une machine de dépôt par pulvérisation cathodique (AC 450 d'Alliance Concept) [73] est utilisée dans la Salle Blanche (voir figure 4.4). C'est un plasma qui va bombarder une cible et arracher les atomes de cette cible pour qu'ils viennent ensuite se déposer sur le substrat. On utilise un gaz neutre comme l'argon avec une tension de 341V sur une cible de platine. Le dépôt a été réalisé sur une durée de 64s pour déposer environ 150nm de platine.

Figure 4.4 Machine de dépôt par pulvérisation cathodique (AC 450 d'Alliance Concept) [73]

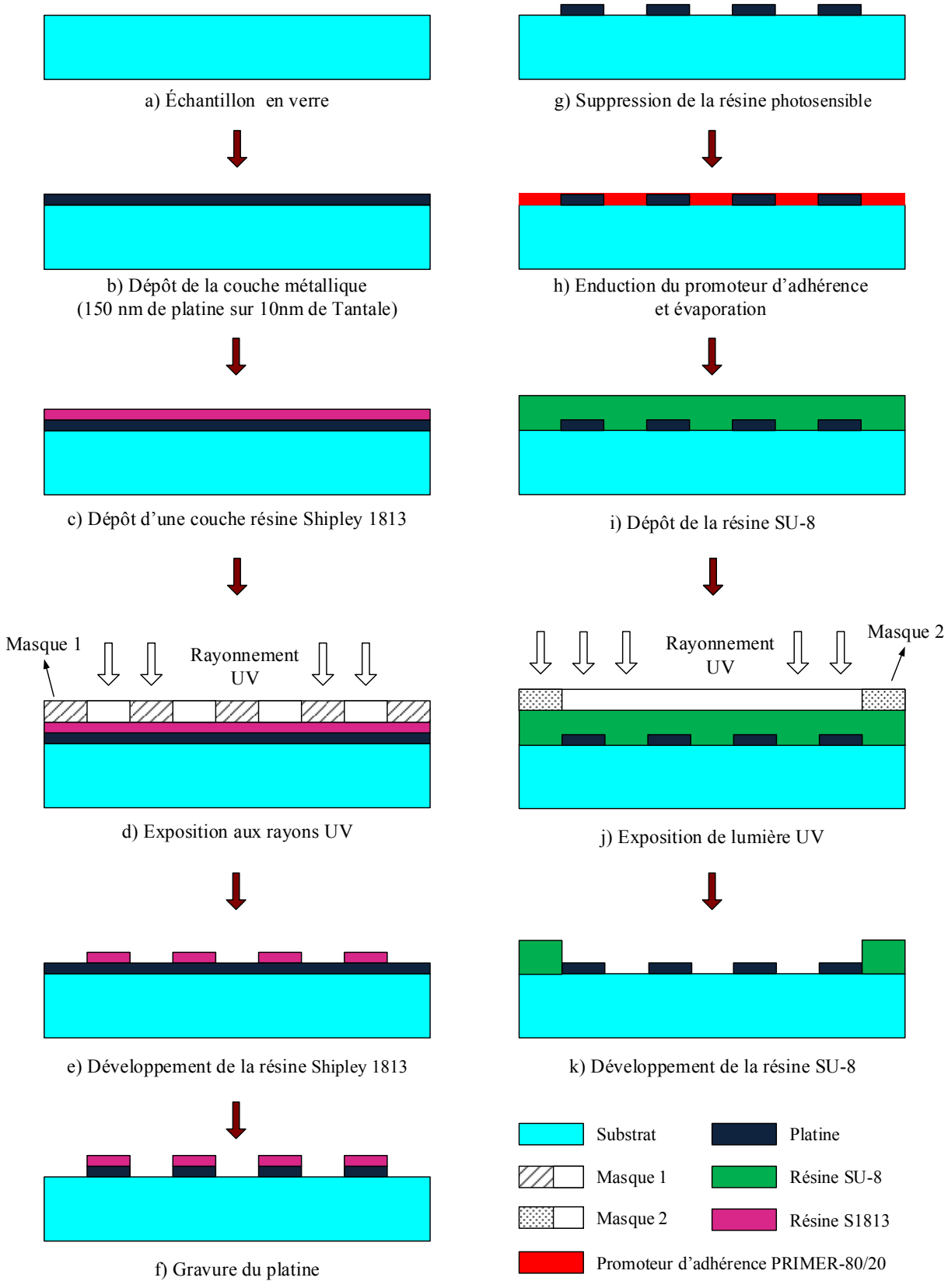


Figure 4.5 Etapes de réalisation de nos capteurs

4.5.3 Dépôt d'une couche résine Shipley 1813 (figure 4.5c)

L'étape suivante est le dépôt de résine et lithographie. La résine photosensible choisie est une résine de type Shipley 1813 (S1813), elle est souvent utilisée dans la salle blanche. Il s'agit d'une résine positive standard, notamment pour effectuer des gravures ioniques. Elle est donc adaptée pour notre structuration du platine, qui nécessitera une gravure ionique. Avec une résine positive, les parties exposées aux rayons UV deviennent plus solubles et disparaissent pendant le développement. L'échantillon est placé sur une plaque chauffante pour évaporer le solvant de la résine. On obtient une couche solide.

Cette résine est directement déposée sur toute la surface du substrat, puis une machine de centrifugation SPIN 150 est utilisée (figure 4.6) pour l'étaler en une couche homogène. Les paramètres définis par défaut déjà optimisés ont été utilisés avec une durée de 60s pour obtenir une couche de résine de l'ordre de 1µm d'épaisseur. Les substrats sont ensuite recuits pendant 60s sur des plaques chauffantes pour évaporer le solvant de la résine. Les substrats couverts de platine et résine sont placés dans une boite pour évaporer le solvant à température ambiante pendant plusieurs heures.

Figure 4.6 Machine de centrifugation SPIN 150 utilisée

4.5.4 Exposition aux rayons UV (figure 4.5d)

Une fois la résine durcie, l'échantillon est placé dans un insolateur UV [74] (voir figure 4.7). Cette machine permet d'insoler un substrat recouvert de résine photosensible S1813 à travers un masque, et d'obtenir ainsi après révélation les motifs du masque. Un masque en Chrome est posé sur la couche de résine, puis exposé sous une lampe UV (Ultra-Violet) pendant 20s.

Figure 4.7 Aligneuse de masque et insolateur UV (MA 750 de Süss Microtec) [74]

4.5.5 Développement de la résine Shipley 1813 (la figure 4.5e)

Une fois insolée, la résine S1813 est ensuite développée avec un solvant (ici le MF319), ce qui permet d'obtenir une couche de résine structurée selon les motifs précédemment décrits. Seules les parties de la résine qui n'ont pas été exposées aux rayons UV résiste au solvant. On obtient le négatif des électrodes.

4.5.6 Gravure du platine (figure 4.5f)

L'étape suivante est la gravure ionique. Le bâti de gravure dans la salle blanche utilisé est l'IBE 4 Wave, la figure 4.8. Cette machine nous permet de réaliser des gravures automatiques suivant des recettes prédéfinies. Les électrodes en platine sont gravées par cette machine. Un plasma est créé, et les ions présents dans ce plasma sont accélérés vers l'échantillon pour venir pulvériser la surface (on l'appelle aussi gravure sèche car il n'y a pas de solvant). La résine aussi est gravée pendant le processus, mais son épaisseur est assez grande pour résister pendant la gravure du platine. Une fois gravé, nous obtenons les motifs d'électrodes en platine, surmontés du reste de résine structurée.

Figure 4.8 Bâti de gravure ionique IBE 4 Wave

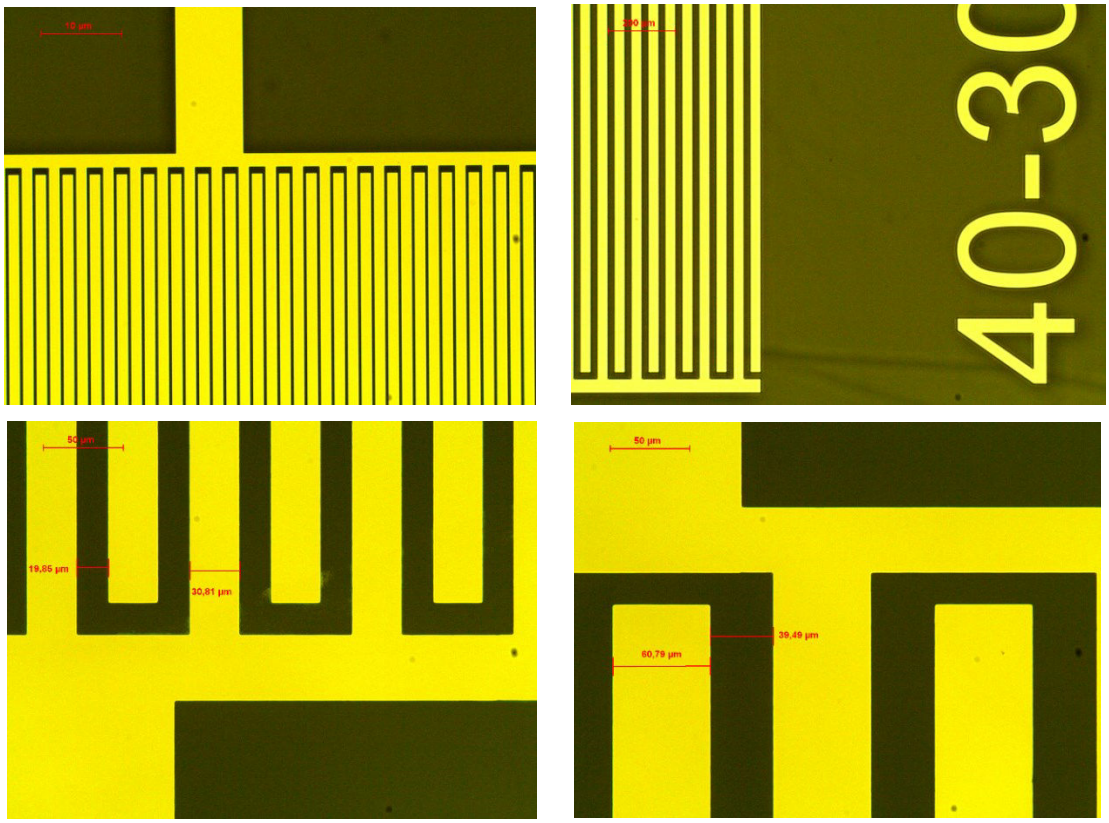


Figure 4.9 Structures des électrodes après la réalisation

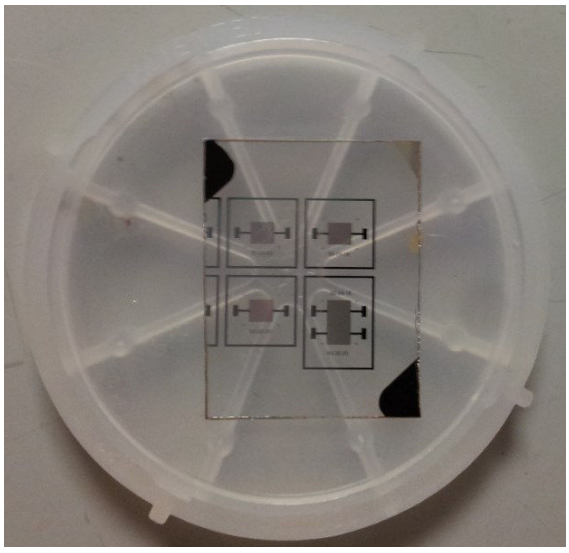


Figure 4.10 Capteurs après la réalisation sans réservoir

Dans la dernière étape, la couche de résine S1813 peut être enlevée en immergeant successivement l'échantillon pendant quelques minutes dans un bécher d'acétone en présence d'ultrasons, puis rincé à l'isopropanol figure 4.5g.

Les figure 4.9 et figure 4.10 présentent les résultats de la réalisation d'électrodes pour nos capteurs.

4.5.7 Réalisation des réservoirs

La réalisation des réservoirs se fait à l'aide des étapes de lithographie UV. La résine SU-8 de type 3050 est choisie pour réaliser des réservoirs. Cette résine est directement placée sur les substrats de verre portants les électrodes en platine. Ce processus de mise en œuvre est semblable à la réalisation des électrodes précédentes, présenté en figure 4.5.

Avant le processus de photolithographie de la résine, les substrats de verre portant les électrodes en platine sont nettoyés successivement avec de l'acétone et de l'isopropanol suivis d'un flux d'azote pendant 30s à 20°C.

Afin de bien faire adhérer la résine SU-8 sur le verre, nous avons utilisé un promoteur d'adhérence (ici le MMC primer 80/20), il ne s'agit pas d'une résine mais d'un produit chimique qui va modifier les propriétés de surface du verre pour obtenir une meilleure adhésion de la résine SU-8. Ce promoteur d'adhérence est enduit sur les substrats de verre portant les électrodes par le processus de réalisation à la tournette SPIN150. Les substrats sont ensuite recuits sur une plaque chauffante d'une température de 95°C pendant 2700s, comme décrit en figure 4.5h. Une fois étalé et évaporé sur une plaque chauffante, on peut considérer que ce promoteur ne forme pas de couche contrairement à une résine.

Pour obtenir une couche de résine d'environ 200µm d'épaisseur, nous avons déposé la résine négative SU-8 sur les substrats à l'aide de tournette Spin 150. Avec une résine négative, le rayonnement ultraviolet entraîne une polymérisation des zones exposées, conférant ainsi à ces zones une tenue particulière au solvant de révélation alors que les parties non insolées disparaissent sélectivement dans ce solvant. Ce dépôt d'une couche de résine positive (SU_8) de la même façon que dans l'étape du dépôt d'une couche résine S1813, la figure 4.5i.

Avant de faire exposer les échantillons sous la lumière UV, nous avons laissé les substrats portant les électrodes et la résine SU-8 sur une surface plane pendant plusieurs heures à température ambiante de 20°C afin de supprimer les bulles d'air accumulées dans la résine SU-8. De plus, ça rend l'épaisseur de la résine sur toute la surface homogène diminuant ainsi les effets de bord. Ensuite, les échantillons sont recuits sur la plaque chauffante à une température de 95°C pendant une durée de 45 minutes. Après cela les échantillons sont refroidis à la température ambiante 20°C sur une surface plane pendant 10 minutes.

Par la suite, nous avons exposé les échantillons sous la lampe UV pendant 60s, au travers d'un masque optique réalisé en Chrome (masque 2) en contact avec la résine SU-8 (figure 4.5j).

Les substrats composés des électrodes recouvertes de résine photosensible négative sont insolés à travers le masque, pour obtenir ainsi après révélation l'inverse des motifs du masque.

Une fois insolée, la résine SU-8 est développée avec un solvant (ici le MF319), après développement de la résine on obtient la forme des réservoirs, figure 4.5k.

Les détails des étapes et paramètres utilisés pour la fabrication du capteur sont décrits dans l'annexe E

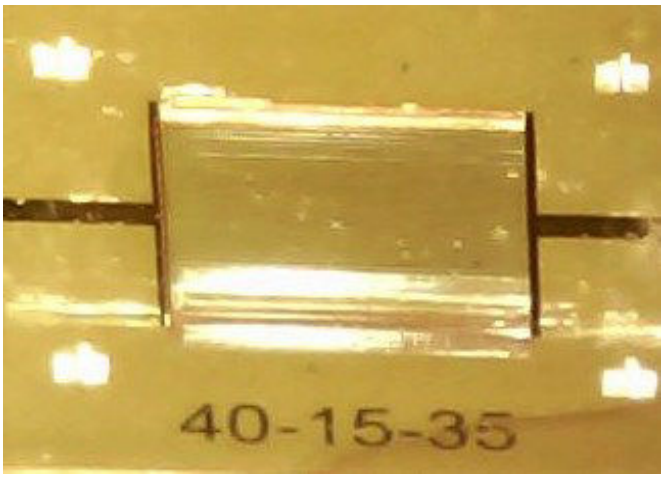


Figure 4.11 Image du capteur après la réalisation avec réservoir

Dans la figure 4.11, nous présentons un capteur final (après réalisation des électrodes et du réservoir.)

4.6 Conception de circuits imprimés

Comme décrit dans le chapitre 1, plusieurs méthodes de mesure peuvent être appliquées pour la caractérisation électrique des milieux biologiques. Un circuit imprimé simple, facile à utiliser, permet de connecter les multiples capteurs et de choisir la méthode de mesure, la plus adaptée.

Nous avons adapté un circuit imprimé pour permettre la mesure par la méthode à 2 points et à 4 points. Ces méthodes très connues sont appliquées fréquemment dans ce domaine [29].

La figure 4.12 présente le circuit imprimé conçu. Il permet la sélection du capteur à utiliser et facilite le passage d'une méthode de mesure à une autre.

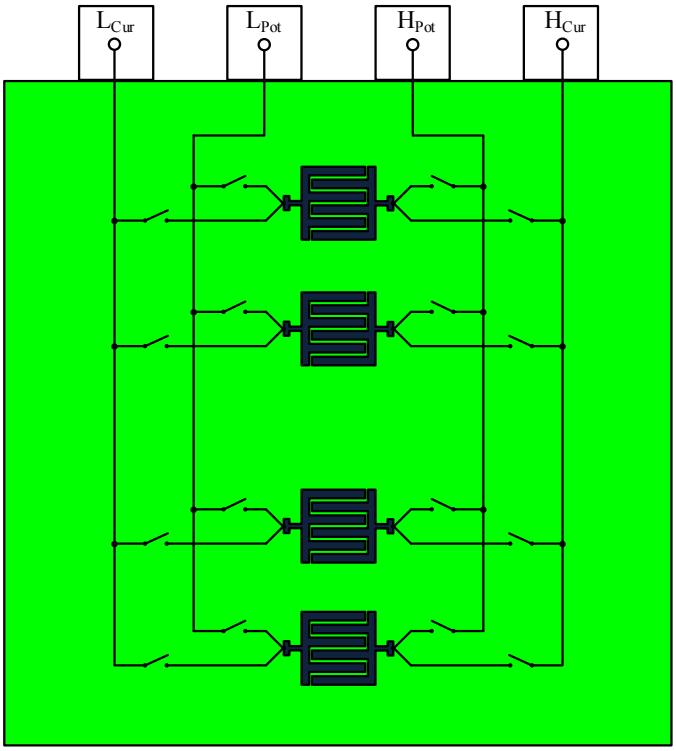


Figure 4.12 Conception de circuits imprimés

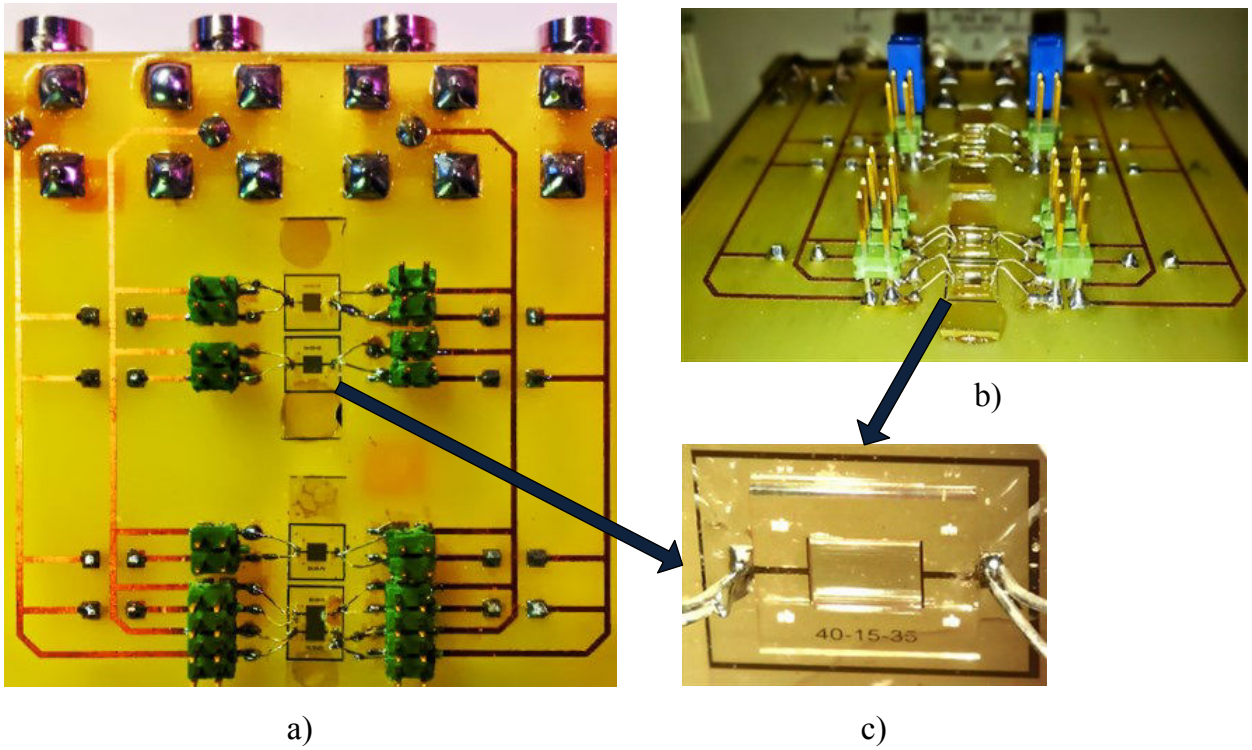


Figure 4.13 Un capteur à électrodes interdigitées (c) connecté au circuit imprimé (a) et (b)

4.7 Problèmes liés aux processus de fabrication et connexions des capteurs au circuit imprimé

L'un des problèmes inévitables pendant la réalisation des biocapteurs interdigités à l'échelle micrométrique, sont les phénomènes de court-circuit. En effet, si une seule électrode du capteur est court-circuitée, le capteur devient inutilisable.

Ce problème est dû à la présence de poussières dans le processus de fabrication qui induit une liaison métallique entre les électrodes et donc un court-circuit.

Le deuxième élément qui peut également provoquer cette défaillance, c'est la température dans le processus de réalisation. Si les échantillons sont recuits sur la plaque chauffante pendant longtemps à haute température, cela déforme la structure d'électrodes du capteur. La figure 4.14 présente les déformations d'électrode après fabrication (dépôt de poussières).

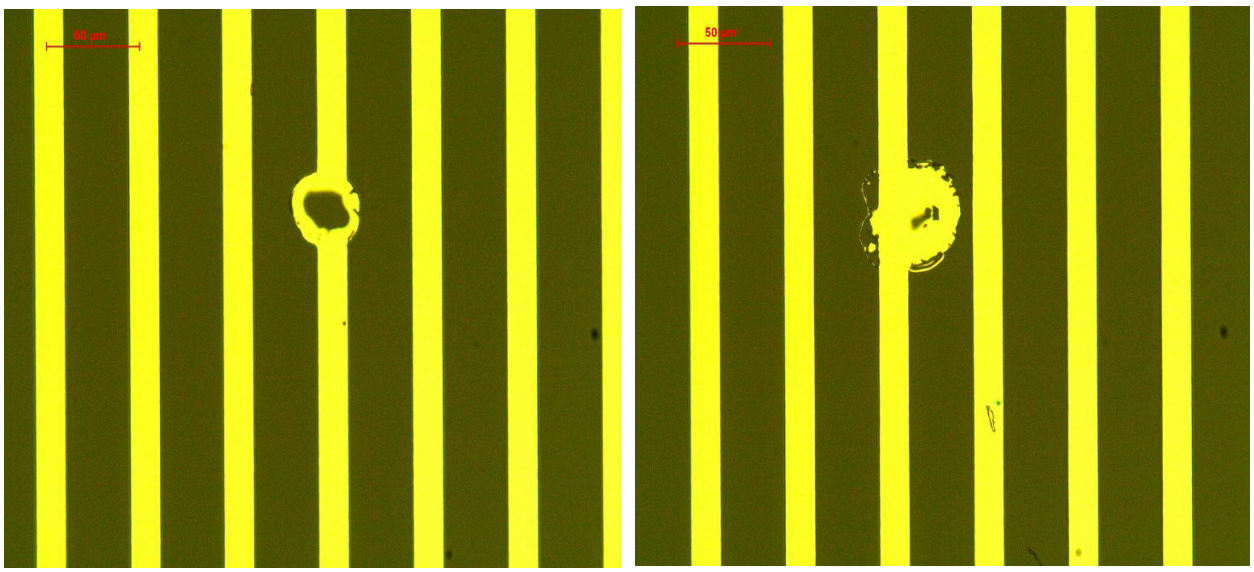
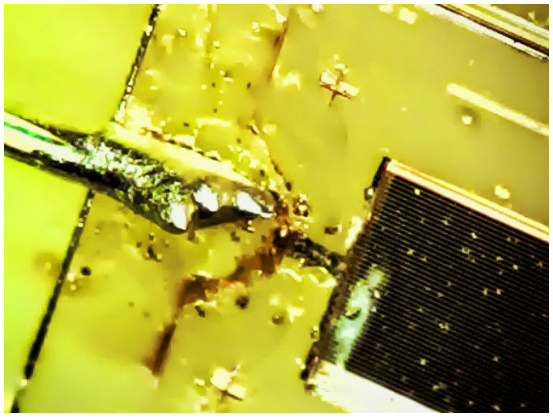


Figure 4.14 Un électrode du capteur s'est déformée

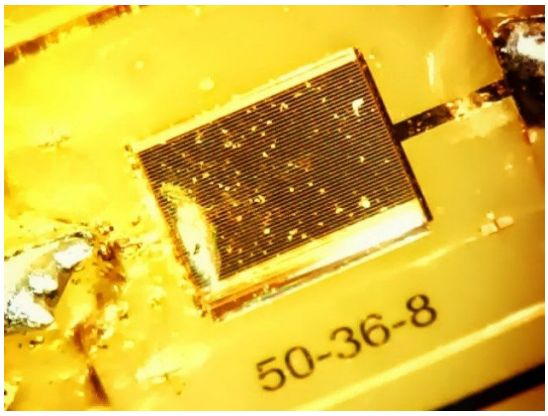
Un autre problème extrêmement important auquel nous avons dû faire attention dans le processus de fabrication du capteur sont les soudures à l'étain. Elles peuvent endommager les connexions du capteur au circuit imprimé ce qui rend ce dernier inutilisable comme le montre la figure 4.15. L'utilisation des fils d'or pour réaliser les connections (« Bonding ») est nécessaire pour ces dimensions microscopiques.

(a)

(b)



(c)



(d)

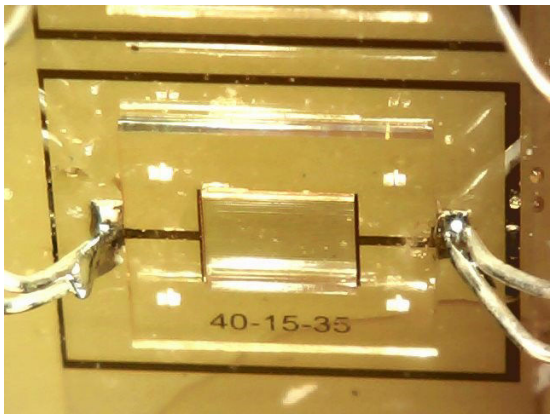


Figure 4.15 (a) – (b) – (c) Connexions endommagées
(d) Une photo de capteur qui marche

4.8 Vérifications du fonctionnement des micro-dispositifs

Nous avons réalisé plusieurs capteurs à électrodes interdigitées. Les vérifications post-réalisation des capteurs sont donc nécessaires afin de détecter les courts circuits ou les problèmes de connexion. Des tests sont effectués à l'aide d'impédancemètres (HIOKI 3522 (la figure 4.16) et HP 4284A (la figure 4.17).

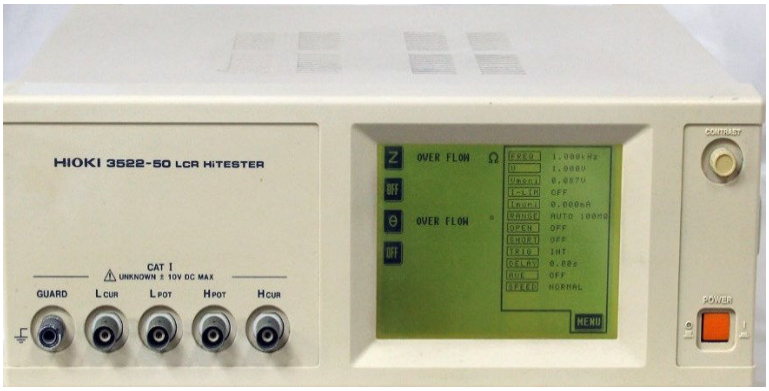


Figure 4.16 Mesure par l'impédance mètre HIOKI 3522

Figure 4.17 Mesure par l'impédance mètre HP 4284A

Pour vérifier l'état des capteurs réalisés nous avons effectué des mesures de l'impédance (Z). En même temps, nous avons mesuré le courant (I) traversant les électrodes. Les mesures ont été faites par deux impédancemètres (HIOKI 3522 et HP 4284A)

Une tension sinusoïdale de 1V et de 50Hz a été appliquée entre des électrodes du capteur. Les résultats de mesure (Z, I) obtenus par les 2 instruments sont donnés dans le tableau 4.3.

On remarque d'après les résultats que le capteur 3 pose problème. En effet le courant mesuré est important ($I \approx 233\ \mu A$) par rapport aux autres capteurs avec la présence d'une impédance finie ($Z=4k\Omega$). Ce capteur est en court-circuit, c'est pourquoi nous l'avons exclu pour le reste du travail.

Tableau 4.3 Résultats de mesure en vide par HIOKI 3522 et HP 4284A

Capteur	Paramètres (N-W-S)	HIOKI 3532		HP 4284A	
		Z	I (mA)	Z	I (µA)
1	40-30-20	infinie	0	infinie	0,002
2	20-60-40	infinie	0	infinie	0,002
3	50-24-16	4k	0,233	4k	233,5
4	50-12-28	infinie	0	infinie	0,002
5	50-36-08	infinie	0	infinie	0,002
6	40-15-35	infinie	0	infinie	0,002
7	40-40-10	infinie	0	infinie	0,003

Dans l'étape suivante, nous avons effectué une mesure d'impédance (Z) et du courant (I) dans le cadre d'une solution étalon (conductivité σ = 12,88µS/cm), présenté dans la figure 4.18. Une tension sinusoïdale 1V à la frequence de 50Hz est également appliquée entre des électrodes du capteur. Les résultats de mesure (Z, I) à l'aide des deux impédancemètres sont donnés dans le tableau 4.4

Figure 4.18 Une solution étalon (σ = 12,88µS/cm) utilisée

Tableau 4.4 Résultats de mesure avec une solution étalon par HIOKI 3522 et HP 4284A

Capteurs	Paramètres (N-W-S)	HIOKI 3532		HP 4284A	
		Z (kΩ)	I (mA)	Z (kΩ)	I (µA)
1	40-30-20	2,7	0,35	2,3	349,6
2	20-60-40	4,6	0,215	6	161,9
3	50-24-16	x	x	x	x
4	50-12-28	11k	0,1	11,76	83,59
5	50-36-08	infinie	0	infinie	0,002
6	40-15-35	12	0,08	11,88	88,77
7	40-40-10	5,5	0,18	5	195

A partir des résultats de mesure de (Z, I) tableau 4.4, nous pouvons observer que le capteur 5 fourni des résultats non-conformes. Cela signifie que les connexions de ce capteur au circuit imprimé sont défectueuses. Par conséquent nous avons aussi éliminé ce capteur dans la suite de nos travaux.

4.9 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté les étapes de réalisation des capteurs interdigités en détaillant le processus de fabrication et les tests à réaliser pour déceler d'éventuelles anomalies.

Nous avons défini les différentes couches composant les capteurs interdigités (substrat, électrodes, et réservoir). Puis, nous avons réalisé les masques à l'aide du logiciel CoventorWare au format GDS.

Concernant le choix des matériaux ; nous avons utilisé le verre pour la réalisation de la couche substrat à cause de sa transparence ; le platine pour les électrodes interdigitées, car il est l'un des métaux les plus conducteurs et plus stables ; la résine SU-8 pour les réservoirs des échantillons biologiques, car c'est un produit transparent, biocompatible. Elle facilite le prototypage dans les techniques classiques de lithographie.

Les processus de réalisation et fabrication au centre MinaLor de l'Institut Jean Lamour de nos capteurs ont été décrits en détail : du nettoyage de substrat, dépôt de la couche platine, dépôt d'une couche résine Shipley 1813,… à la réalisation des réservoirs.

Les capteurs ainsi réalisés sont ensuite connectés sur un circuit imprimé, afin de faciliter leurs connections aux instruments de mesure et d'adapter la méthode de mesure (deux ou quatre points)

Au chapitre suivant, nous allons présenter des résultats obtenus grâce aux différents capteurs pour des mesures sur des solutions étalons et sur quelques milieux biologiques. L'objectif est de montrer l'intérêt de l'optimisation et de déduire des valeurs cohérentes pour la conductivité et permittivité des milieux analysés.

Chapitre 5. Validation expérimentale des capteurs

5.1 Introduction

Les capteurs réalisés comprennent un capteur optimisé et quatre capteurs non optimisés. Dans l'étape suivante, nous allons les utiliser pour mesurer les impédances de liquides biologiques, de solutions étalons avec une valeur de conductivité standard et du sang humain. Nous avons réalisé une chaîne de mesure, analysé les influences des paramètres du circuit électrique équivalent sur les spectres d'impédance. La méthode de détermination du facteur de cellule du capteur à partir de mesures expérimentales sera également décrite dans ce chapitre. Nous présenterons aussi les paramètres affectant les résultats de mesure sur le sang humain, des solutions seront proposées. La théorie de l'optimisation vue au chapitre 2 sera validée par ces mesures expérimentales.

5.2 Réalisation de la chaîne de mesure

La figure 5.1 représente une vue générale de la chaîne d'instrumentation développée dans ce travail pour la caractérisation électrique des milieux biologiques.

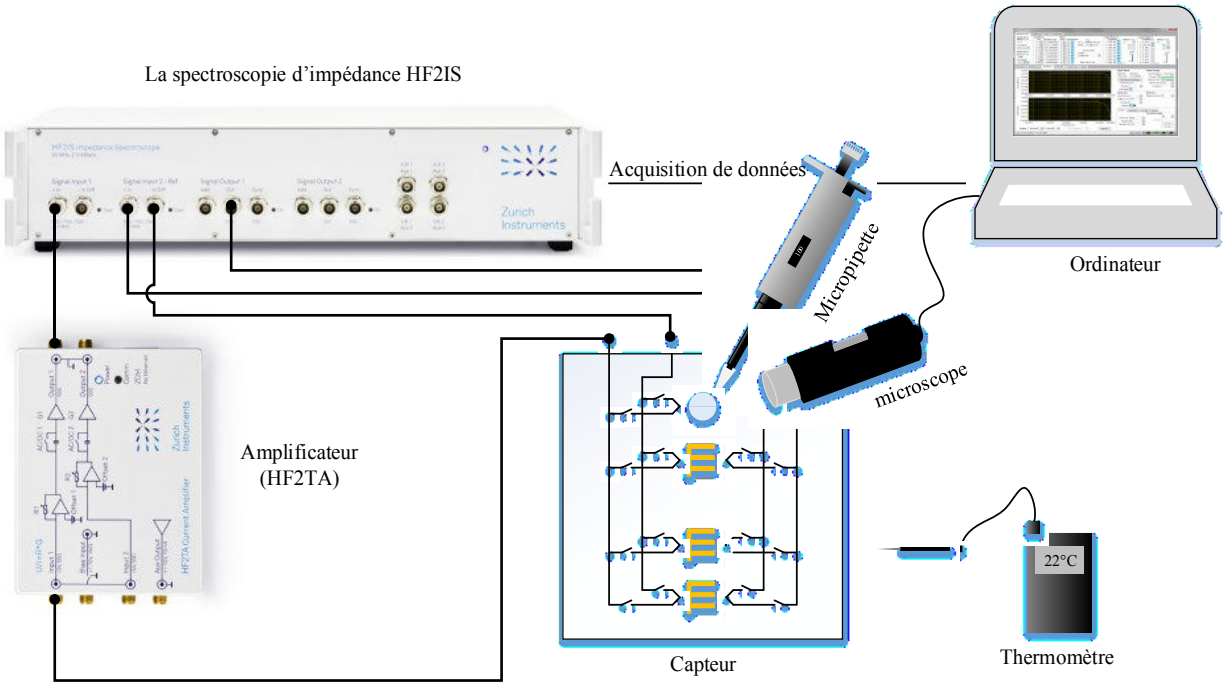


Figure 5.1 Chaîne de mesure de la Bio-impédance

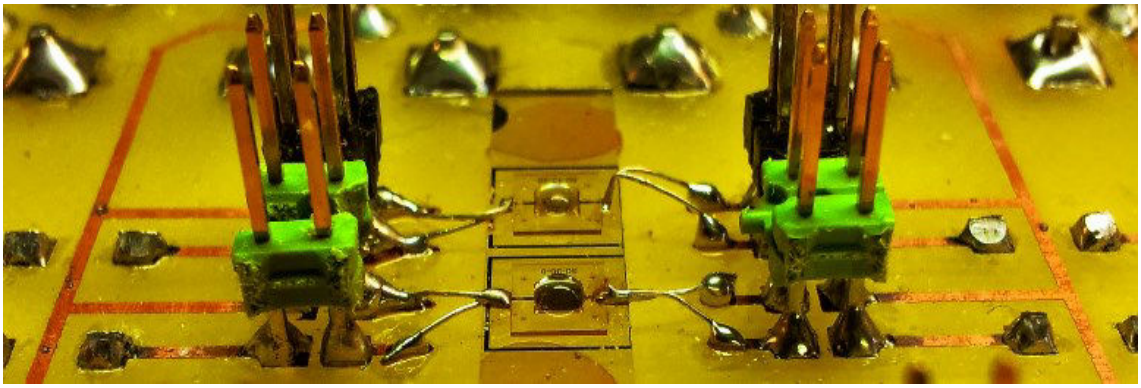


Figure 5.2 Une goutte de la solution est placée directement sur le capteur.

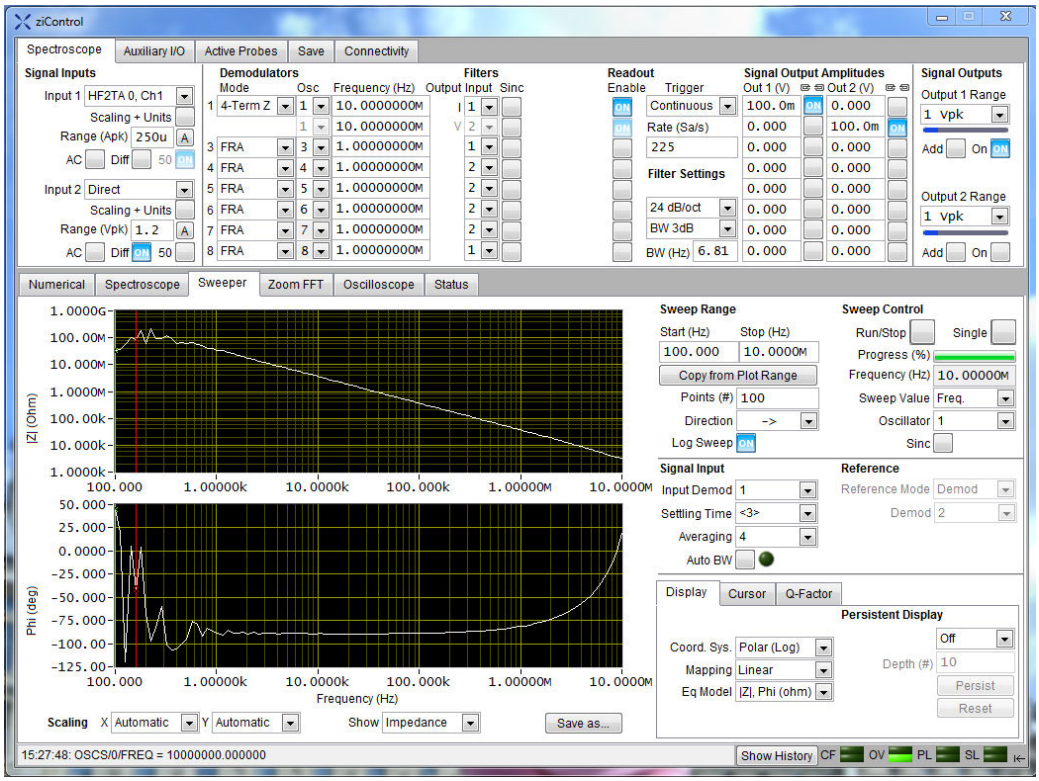


Figure 5.3 Ecran de l'application LabVIEW permettant la commande de l'impédancemètre

Cette chaîne d'instrumentation se compose des éléments suivants :

a) **Des échantillons de biofluides** avec des conductivités différences placées directement sur le capteur (figure 5.2) ;

b) **Un microscope** pour observer la position du volume de liquide ;

c) **Un thermomètre** pour mesurer la température ambiante ;

d) **Une micropipette** (Socorex Micropipette Acura 825) est utilisée pour ajouter ou enlever un volume déterminé de fluide. Cette micropipette est équipée d'un mécanisme de réglage de précision, le dosage est ajustable en continu avec une résolution de volume très fine (3% d'erreur). Le volume de biofluides compris dans les réservoirs des capteurs est de 2µl.

e) **Un amplificateur de courant HF2TA** (fabriqué par Zurich Instrument), convertit deux courants d'entrée à des tensions de sortie dans une gamme de fréquences jusqu'à 50 MHz. Ce dispositif est une sonde active qui peut être commodément placée à proximité du dispositif de mesure. L'amplificateur de courant HF2TA avec les analyseurs de signaux HF2 série permet des mesures de très haute performance et très faible sensibilité aux interférences. Il supporte la plupart des applications où un courant doit être converti en une tension. En effet, les impédances hautes, surtout aux alentours du MHz, ne peuvent être mesurées directement par l'appareil à cause de ses impédances d'entrée faibles. Dont, la conception avancée de la HF2TA assure la stabilité et le bon fonctionnement sur toute la plage de fréquence. Cet amplificateur possède deux entrées le gain peut être modifié indépendamment, permettant de l'utiliser pour la mesure d'impédance en parallèle sur une paire d'électrodes. Les caractéristiques détaillées de cet amplificateur sont données en annexe F.

f) **Un impédancemètre Zurich Instruments HF2IS** (high-frequency, 2 inputs) : c'est un spectroscope d'impédance pour la gamme de fréquence de 0,7 µHz à 50 MHz. Le HF2IS fournit beaucoup de fonctionnalités de suivi fréquentiel d'impédance. La commande de l'appareil s'effectue depuis un logiciel sur ordinateur par le biais du port USB2, qui permet le réglage de bons nombre de paramètres dont les fréquences des signaux, leurs amplitudes, et les propriétés des filtres, ainsi que le rapatriement des données. Le schéma de principe de cet impédancemètre HF2IS ainsi que ses caractéristiques supplémentaires sont donnés en annexe G. Les caractéristiques principales de cet appareil, sont les suivantes :

- Signaux d'entrée :
  - Gamme de fréquence : 0,7 µHz à 50MHz
  - Le bruit de la tension d'entrée : 5 nV/√Hz (> 10 kHz)
  - Gamme d'impédance : 100 mΩ - 10 GΩ
  - Impédance d'entrée : 50 Ω ou 1 MΩ
  - Tension d'entrée : ± 3,3 V
- Signaux de sortie :
  - Gamme de fréquence : DC - 50MHz
  - Tension de sortie : ±10 mV, ± 100 mV, ± 1 V, ± 10 V
  - Courant de sortie : 100 mA (maximum)

g) **Un ordinateur** pour l'observation et le traitement des données de mesure à l'aide d'une application LabVIEW® disponible, présentée par la figure 5.3. Cette application nous

permet de saisir les paramètres de mesure décrits précédemment et d'enregistrer les valeurs des spectres d'impédance sous la forme de fichiers texte.

5.3 Mise en place de la chaîne de mesure

Les appareils nécessaires pour nos mesures sont présentés dans la figure 5.4. Le banc de mesure final est composé du microscope optique pour observer la position du volume de liquide. La carte d'interface contenant les capteurs est connectée à l'impédancemètre HF2IS et à l'amplificateur de courant HF2TA par le biais de cordons SMA de faibles longueurs (50cm) afin de réduire au maximum la longueur de la boucle de mesure. L'appareil de mesure est connecté via un cordon USB à un ordinateur pour le commander et rapatrier les données.

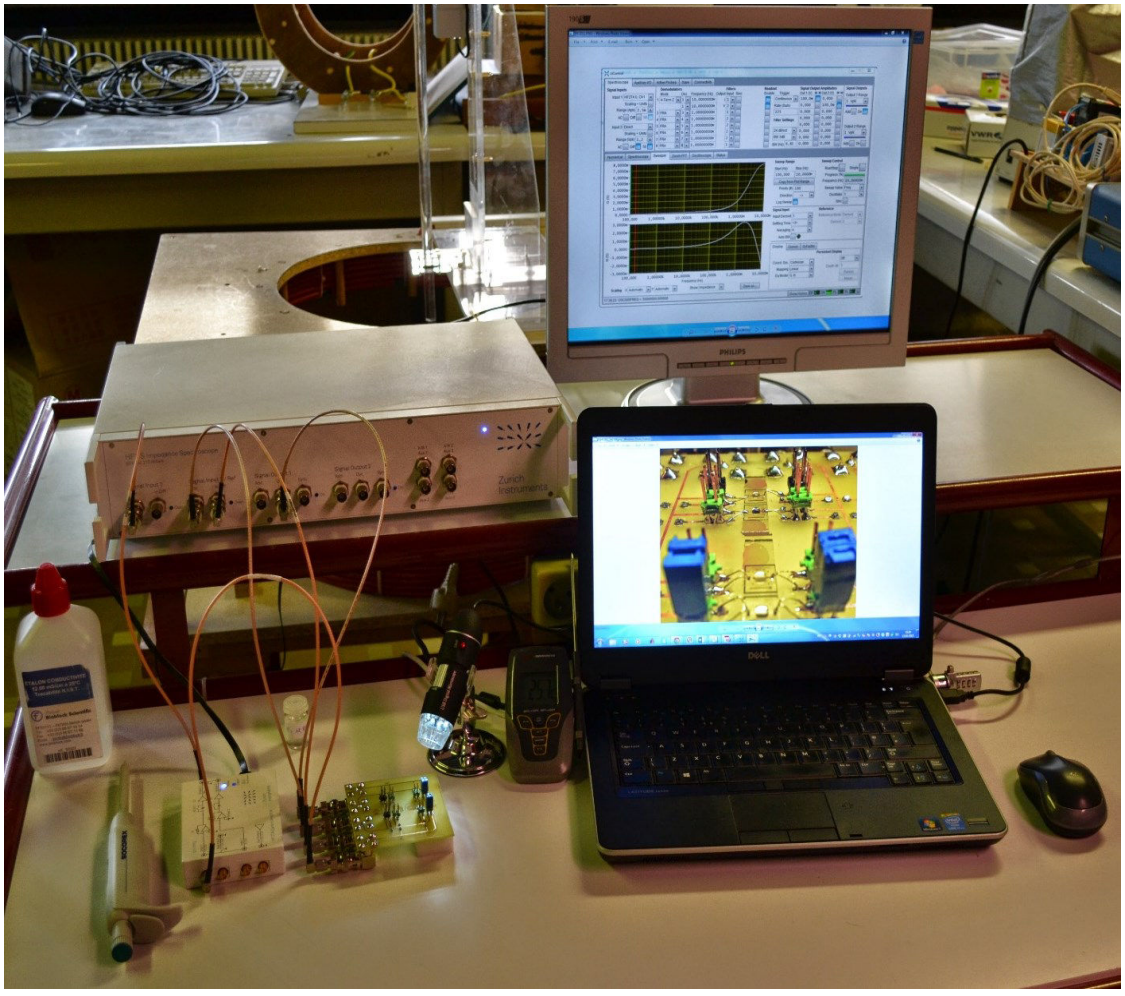


Figure 5.4 Banc de mesure de spectroscopie d'impédance composé d'une carte d'interface supportant les capteurs à électrodes interdigitées, de l'impédancemètre HF2IS avec son amplificateur HF2TA, et d'un ordinateur pour le contrôle, le suivi et l'acquisition des mesures, d'un microscope optique avec webcam, d'un thermomètre pour mesurer la température ambiante.

5.4 Caractérisation des microélectrodes ; mesure à vide

Nous avons effectué des mesures à vide avec les capteurs retenus à savoir les capteurs 1, 2, 4, 6 et 7. La plage fréquentielle étudiée va de 100 Hz à 1MHz.

Les spectres d'impédance (amplitude et phase) obtenus avec les cinq capteurs lors de mesure à vide sont présentés dans la figure 5.5 et 5.6.

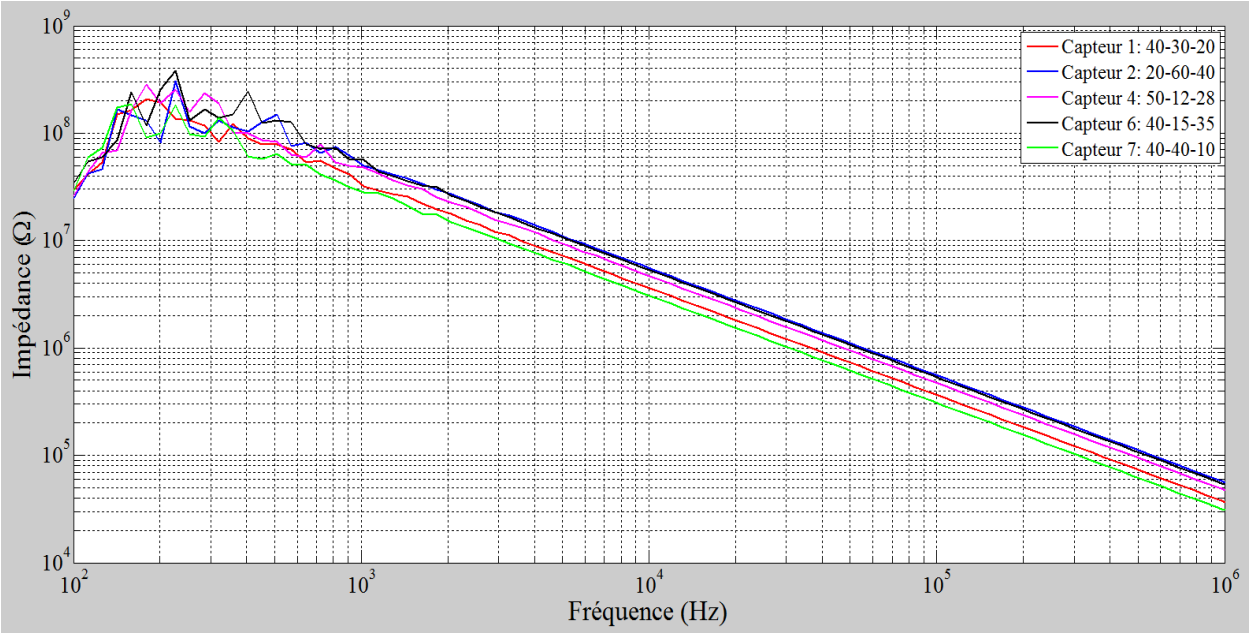


Figure 5.5 Spectres de l'amplitude d'impédance pour différents capteurs obtenus pour une mesure à vide

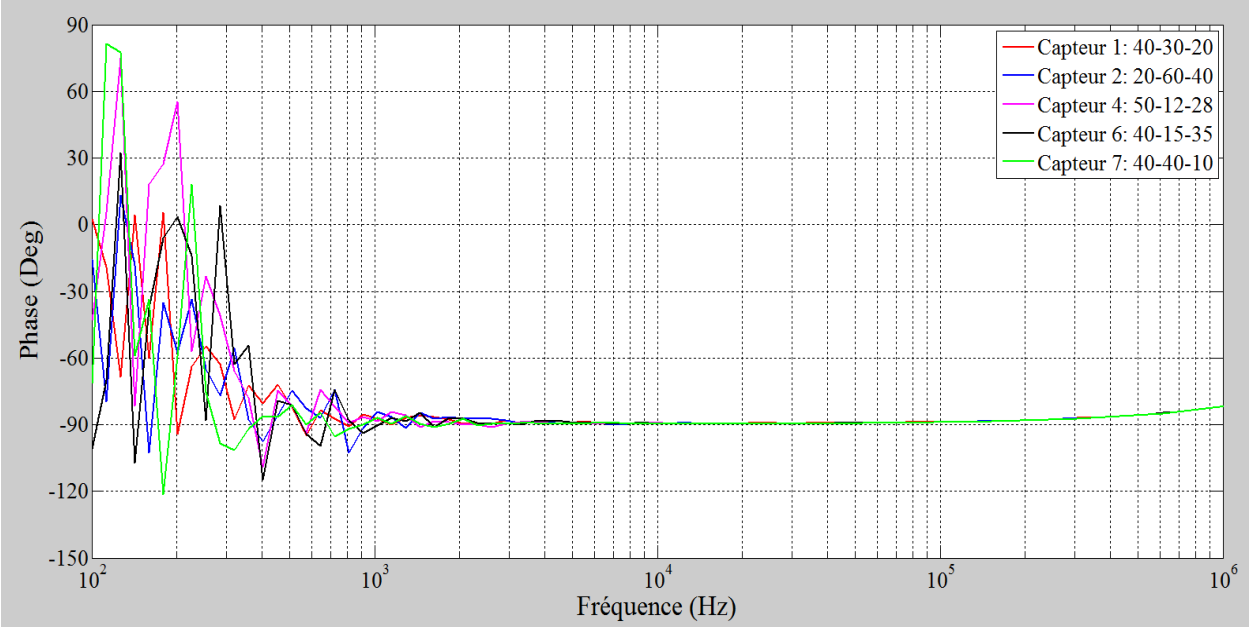


Figure 5.6 Phases obtenues lors de mesure à vide des différents capteurs

Nous pouvons observer les courbes de phase dans la figure 5.6. Elles sont presque constantes autour de - 90° (sauf entre 10^2 – 10^3 Hz où elle présente des fluctuations). Cela signifie que toutes

les courbes d'impédance mesurées à vide dans la figure 5.5 montrent les caractéristiques fréquentielles d'une capacité avec une décroissance linéaire de l'impédance ; inversement proportionnelle à la fréquence (1/f). Les courbes d'impédance et de phase confirment en même temps l'absence de tout court-circuit dans les réseaux d'électrodes.

La capacité équivalente de ces systèmes ouverts est provoquée par l'air, le substrat en verre portant les électrodes. Pour déterminer cette capacité, nous avons calculé toutes les capacités issues de l'amplitude de ces spectres à différentes fréquences dans la plage fréquentielle étudiée, de 10^3Hz à 10^5Hz selon la formule (5.1). Ensuite, nous avons moyenné les différentes valeurs de capacité obtenues. Les résultats du calcul de chaque valeur de capacité correspondant à la fréquence sont représentés en annexe H.

$$\left|Z_{système_ouvert}\right| = \frac{1}{\omega C_{système_ouvert}} \Rightarrow C_{système_ouvert} = \frac{1}{2\pi f \left|Z_{système_ouvert}\right|} \quad \textbf{(5.1)}$$

Tableau 5.1 Résultats de calcul des capacités moyennées

	Capteur 1	Capteur 2	Capteur 4	Capteur 6	Capteur 7
Capacité moyennée (pF)	3,5	1,93	2,43	2,02	4,28

Le tableau 5.1 présente les résultats de calcul des valeurs de capacités moyennées. Ces valeurs nous permettent de calculer la permittivité relative du milieu diélectrique mesurée entre les électrodes par la formule (5.2) [64] :

$$\varepsilon_{r.système_ouvert} = \frac{K_{cell} C_{système_ouvert}}{\varepsilon_0} \quad \textbf{(5.2)}$$

Tableau 5.2 Résultats de calcul des permittivités relatives à vide

	Capteur 1	Capteur 2	Capteur 4	Capteur 6	Capteur 7
Facteur K_{cell} (m^{-1})	21,8	44,74	28,5	35,8	15,1
Capacité moyennée (pF)	3,5	1,93	2,43	2,02	4,28
Permittivité relative	8,6	9,77	7,84	8,2	7,3

Le tableau 5.2 présente les permittivités diélectriques relatives de nos capteurs. Ces permittivités diélectriques relatives ne correspondent pas à celle de l'air ($\varepsilon_{r.air}$ = 1), mais correspondent aux permittivités diélectriques du verre qui est entre 3,7 et 10 [75]. Cela signifie que les lignes de champ électriques ne circulent pas dans l'air mais bien dans le verre.

Ceci peut s'expliquer par leurs propriétés électriques respectives : le verre à la température de 25°C possède une permittivité diélectrique relative comprise entre 3,7 et 10 et une résistivité électrique comprise entre $1x10^9$ et $3,98x10^{11}$ Ω.m [76] ; l'air sec possède à 18°C une permittivité

diélectrique relative de 1 et une résistivité électrique d'environ $4x10^{14}$ Ω.m [77]. Nous pouvons constater que comme l'air possède une résistivité électrique au moins 1000 fois supérieure au verre, les courants de conduction passent préférentiellement par le substrat en verre plutôt que par l'air ambiant.

5.5 Influence des paramètres du circuit électrique équivalent sur le spectre d'impédance

Avec les dispositifs réalisés, nous avons effectué les mesures sur des liquides biologiques. Nous avons utilisé une solution étalon avec une conductivité standard σ = 84µS/cm. Les mesures sont faites avec une goutte de 2µl à une température de 25 degrés et un taux d'humidité de 10%.

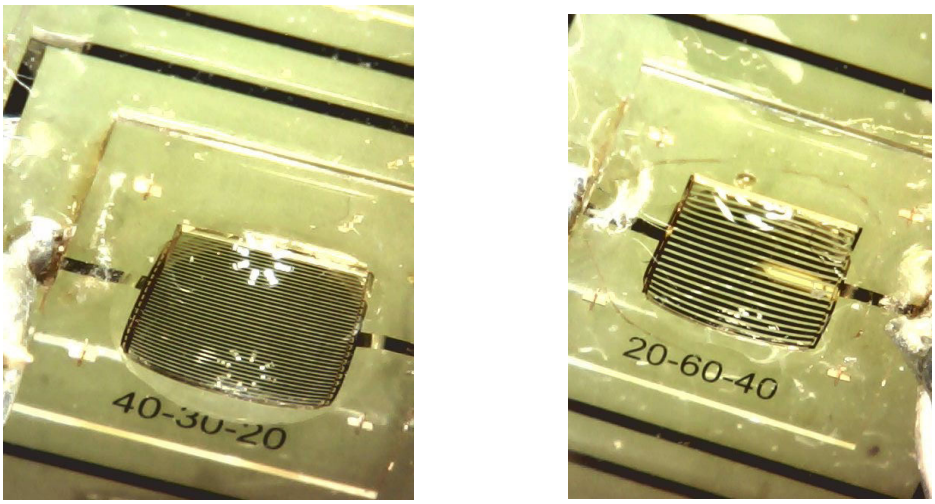


Figure 5.7 Etalon conductivité σ = 84µS/cm est mesuré par les capteurs 1 et 2

L'impédancemètre a été programmé pour générer un signal sinusoïdal de 1 volt d'amplitude variant entre 10 Hz à 10 MHz. Ce signal est appliqué entre les bornes des capteurs interdigités et la mesure d'impédance est réalisée par la méthode des 4 points.

Sur la figure 5.8 est présenté un spectre d'impédance obtenu avec des paramètres géométriques du capteur 2 (N = 20, W = 60µm, S = 40µm). L'allure de la courbe d'impédance en fonction de la fréquence peut s'expliquer par le circuit équivalent électrique du capteur chargé par le milieu à caractériser. Dans le modèle du circuit équivalent, présenté en figure 2.3, nous pouvons observer que les éléments de capacité interface ($C_{int.n}$, $C_{int.p}$) sont placés en série avec R_{sol} et C_{sol}. De cette façon, les courants de conduction traversant R_{sol} et les courants de déplacements traversant C_{sol} sont tous les deux sujets aux phénomènes de double couche car ils se propagent dans l'échantillon à travers les impédances d'interface $Z_{interface}$.

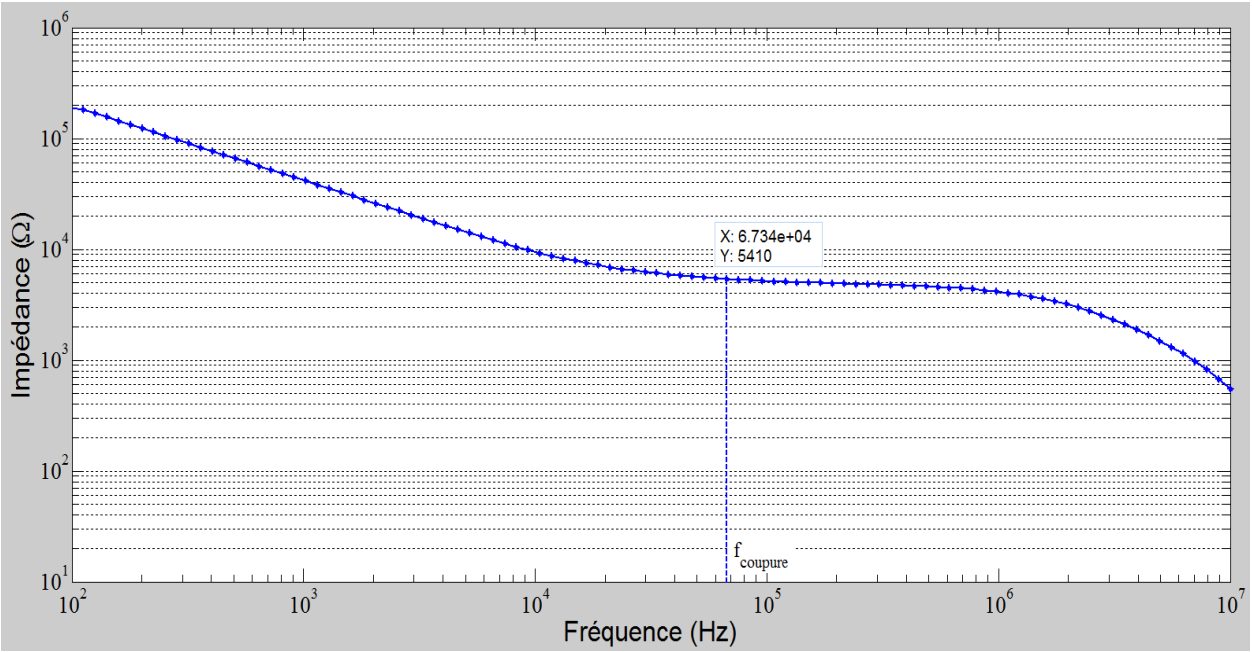


Figure 5.8 Amplitude de l'impédance en fonction de la fréquence pour une solution étalon (conductivité σ = 84µS/cm) chargeant le capteur 2

De ce fait, l'impédance équivalente peut être déterminée par l'équation (2.12) ; la conductance équivalente G et la capacité équivalente C sont déterminées par l'équation (2.13).

À partir de la formule (2.13) et (2.14) nous pouvons observer qu'en basse fréquence, la valeur de la capacité équivalente C tend vers la capacité d'interface $C_{interface}$. Cela signifie que les valeurs d'impédance mesurée Z_m dépendent principalement de l'impédance d'interface $Z_{interface}$ en basse fréquence. De plus, nous pouvons aussi voir que, en basses fréquences, l'impédance interface $Z_{interface}$ est beaucoup plus grande que la résistance de la solution R_{sol}, elle domine alors l'impédance globale du système.

L'impédance d'interface diminue ensuite avec la fréquence jusqu'à la fréquence de coupure $f_{coupure}$, fréquence où l'impédance de la solution est égale à l'impédance de l'interface, et l'impédance d'interface devient négligeable par rapport à celle de la résistance de la solution R_{sol}. Cette résistance R_{sol} domine alors l'impédance globale du système et devient quasi-constante avec la fréquence. La R_{sol} détermine bien le niveau d'impédance où le spectre se stabilise en fréquence.

De façon similaire, nous avons utilisé les autres capteurs dans les mêmes conditions. Les résultats sont présentés dans les figures 5.9, 5.10, 5.11 et 5.12. Toutes les courbes dans les figures 5.8, 5.9, 5.10, 5.11 et 5.12 montrent les spectres d'amplitude d'impédance en fonction de la fréquence. L'impédance mesurée décroît linéairement de façon inversement proportionnelle à la fréquence (1/f) en basses fréquences. Cela signifie que l'impédance d'interface domine

l'impédance globale du système en basse fréquence, effet de la capacité d'interface $C_{interface}$. Lorsque l'impédance globale du système devient quasi-constante avec la fréquence, cela signifie que l'impédance d'interface devient négligeable par rapport à la résistance de solution R_{sol}. Les valeurs de l'impédance globale au niveau du plateau nous permettent de déterminer les valeurs de la résistance R_{sol}.

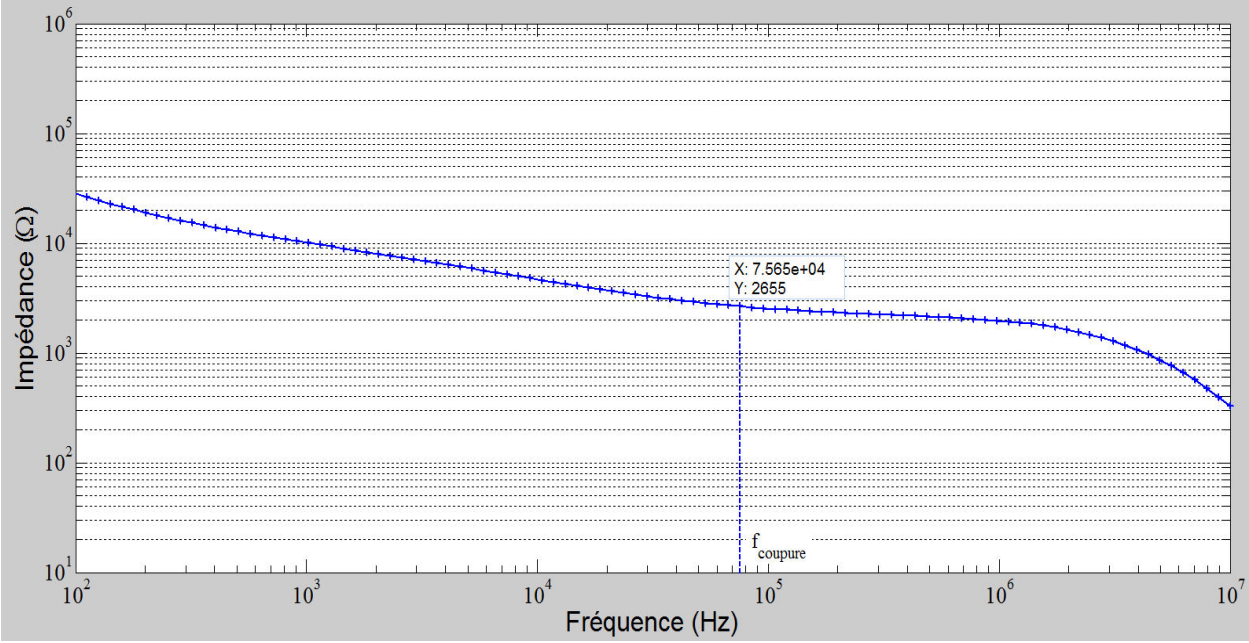


Figure 5.9 Amplitude de l'impédance en fonction de la fréquence pour une solution étalon (conductivité σ = 84µS/cm) chargeant le capteur 1

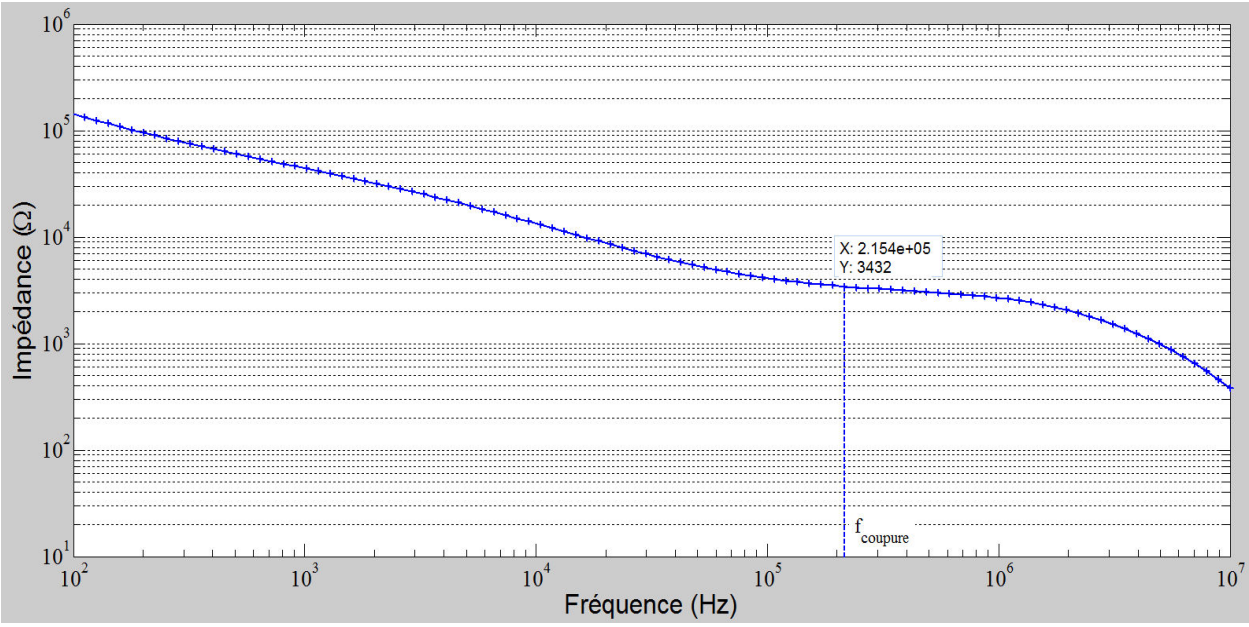


Figure 5.10 Amplitude de l'impédance en fonction de la fréquence pour une solution étalon (conductivité σ = 84µS/cm) chargeant le, capteur 4

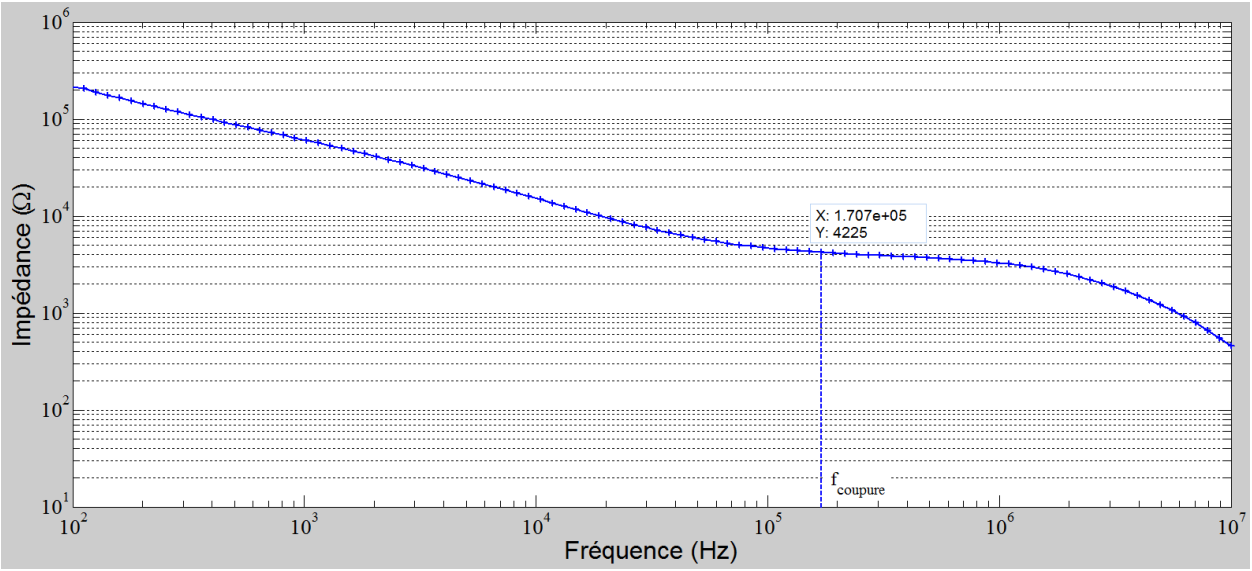


Figure 5.11 Amplitude de l'impédance en fonction de la fréquence pour une solution étalon (conductivité σ = 84µS/cm) chargeant le capteur 6

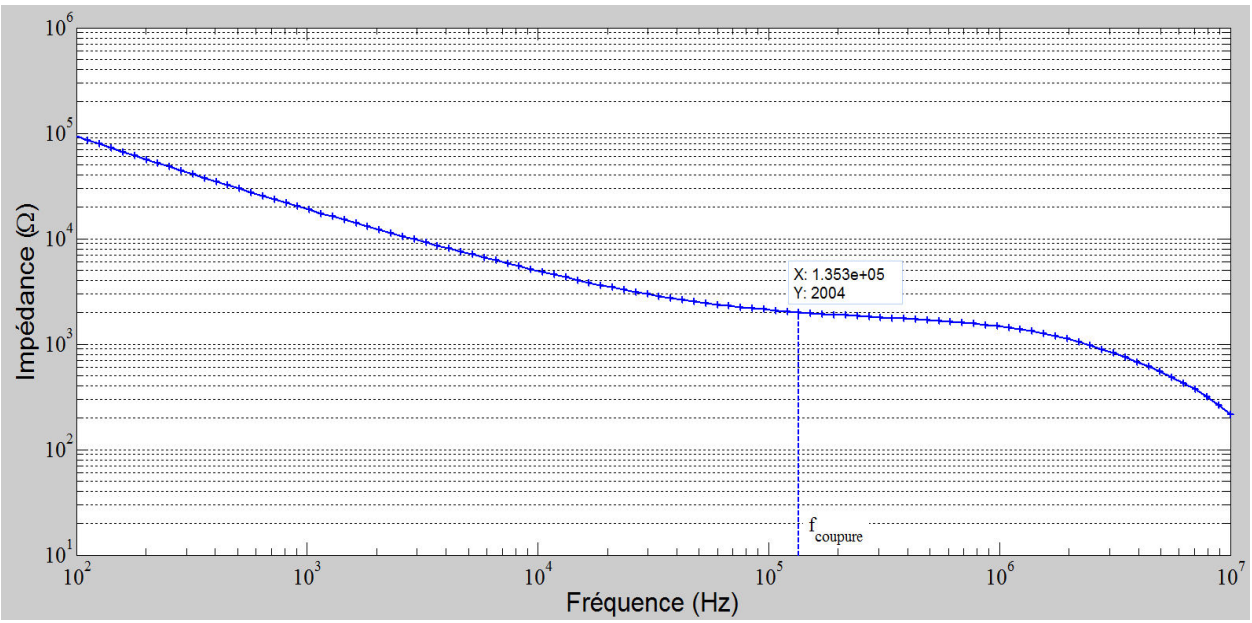


Figure 5.12 Amplitude de l'impédance en fonction de la fréquence pour une solution étalon (conductivité σ = 84µS/cm) chargeant le capteur 7

5.6 Détermination du facteur de cellule du capteur à partir des mesures expérimentales

Dans les travaux de recherche de Olthuis [64], un calcul théorique du facteur de cellule (ou de forme) du capteur à électrodes interdigitées est décrit. Ce facteur est donné par l'équation (2.5).

Une autre façon permet de déterminer ce facteur à partir du spectre d'impédance. D'après la courbe d'impédance de la figure 5.8, par exemple, à la $f_{coupure}$=6,734x10^4Hz, nous pouvons

déterminer la résistance de solution étalon R_{sol} = 5410Ω. Le facteur pratique du capteur $K_{cell.pratique}$ est calculé à partir de l'équation (2.4).

$$K_{cell.pratique} = R_{sol}.\sigma_{sol} = 5410\ (\Omega) \times 84.10^{-4}\ (S/m) = 45,444\ (m^{-1})$$

De la même manière, les facteurs des autres capteurs sont calculés à partir des figures 5.9, 5.10, 5.11 et 5.12. Ils sont présentés dans le tableau 5.3.

Tableau 5.3 Résultats de calcul des facteurs pratiques avec la solution étalon (σ = 84µS/cm)

Capteur	N - W(µm) - S(µm)	$K_{cell.théorique}$ (m^{-1})	$f_{coupure}$ (Hz)	R_{sol} (Ω)	$K_{cell.pratique}$ (m^{-1})	Erreur (%)
1	40 – 30 – 20	21,8	$7,565x10^4$	2655	22,3	2,3
4	50 – 12 – 28	28,5	$2,154x10^5$	3432	28,83	1,15
6	40 – 15 – 35	35,8	$1,707x10^5$	4225	35,49	0,87
7	40 – 40 – 10	15,1	$1,353x10^5$	2004	16,83	11,48

Pour vérifier ces valeur de facteur $K_{cell.pratique}$ nous avons également mesuré l'impédance d'autres solutions étalons : étalon avec une conductivité standard σ = 100µS/cm, σ = 1413µS/cm. Ces résultats sont présentés à la figure 5.13.

(a) (b)

Figure 5.13 solutions Etalons utilisées : (a) conductivité 100 µS/cm ; (b) conductivité 1413 µS/cm

Les spectres d'impédances obtenus par les capteurs avec les solutions étalons sont présentés dans les figure 5.14 ; 5.15 et 5.16, respectivement.

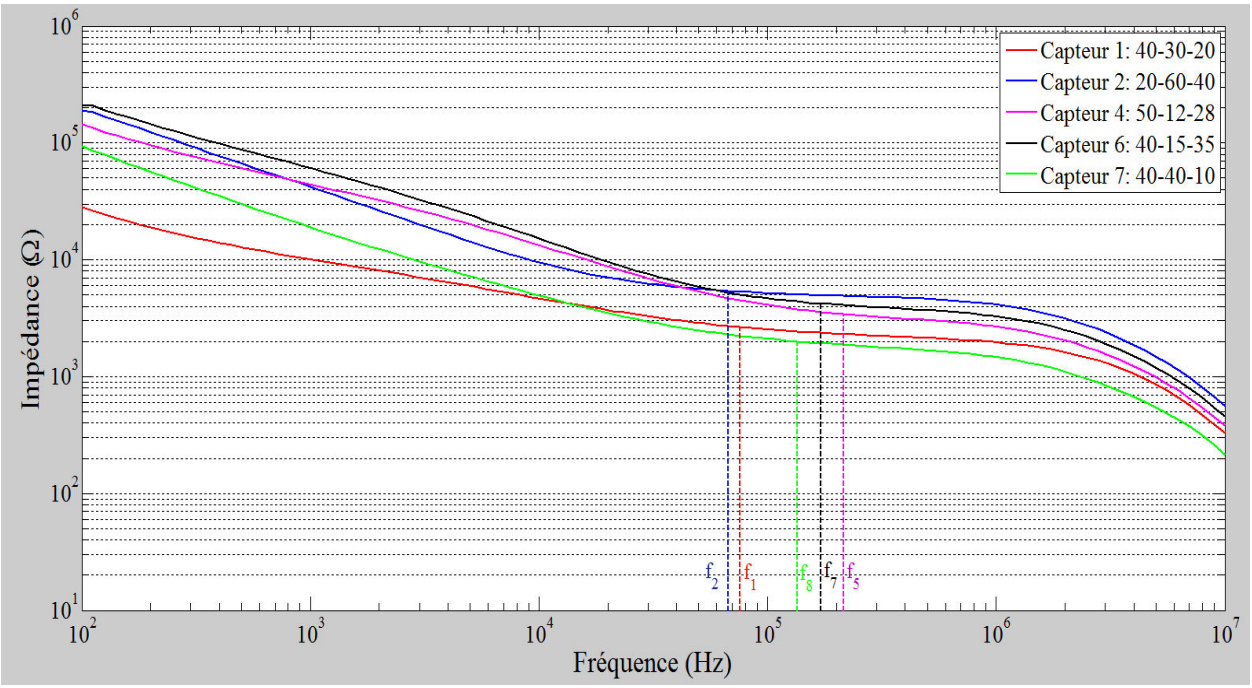


Figure 5.14 Spectres d'impédances obtenues avec la solution étalon de conductivité 84µS/cm

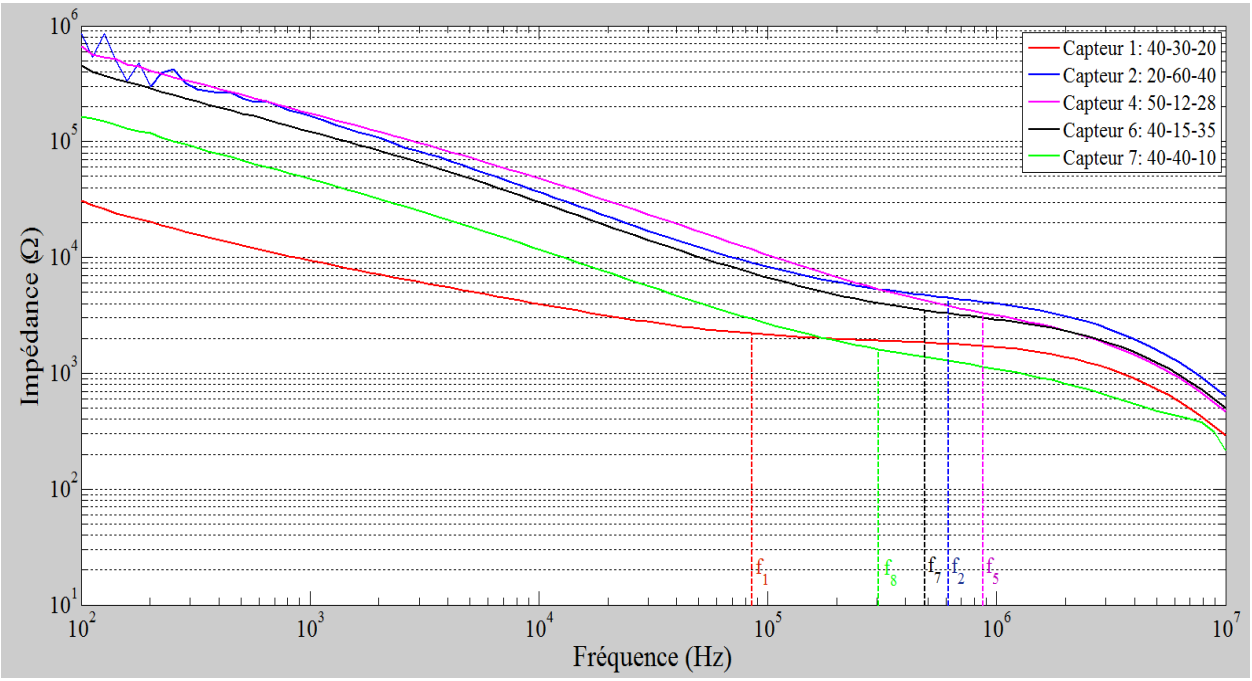


Figure 5.15 Spectres d'impédances obtenues avec la solution étalon de conductivité 100µS/cm

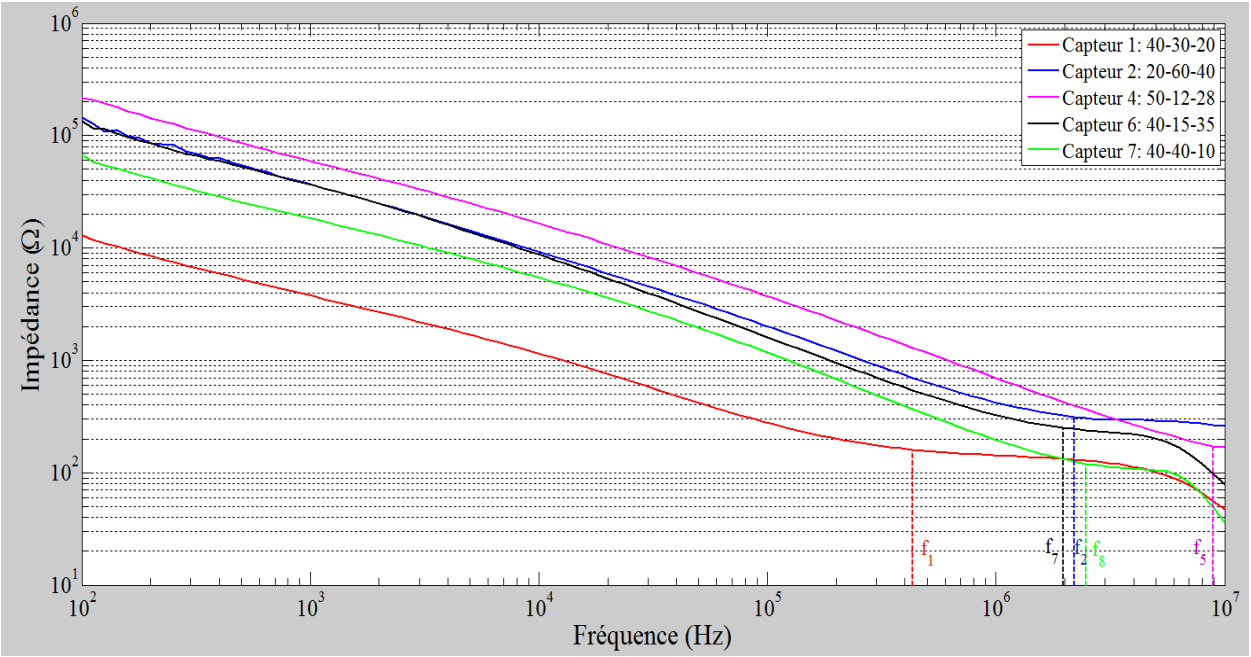


Figure 5.16 Spectres d'impédances obtenues avec la solution étalon de conductivité 1413µS/cm

À partir de ces résultats, nous avons déterminé les facteurs $K_{cell.pratique}$ des capteurs tableaux 5.3, 5.4 et 5.5.

Tableau 5.4 Résultats de calcul des facteurs de cellule pratiques pour la solution étalon de conductivité 100µS/cm

Capteur	N - W(µm) - S(µm)	$K_{cell.théorique}$ (m^{-1})	$f_{coupure}$ (Hz)	R_{sol} (Ω)	$K_{cell.pratique}$ (m^{-1})	Erreur (%)
1	40 – 30 – 20	21,8	$8,498x10^4$	2201	22,01	0,96
2	20 – 60 – 40	44,74	$6,136x10^5$	4488	44,88	0,31
4	50 – 12 – 28	28,5	$8,697x10^5$	3334	33,34	16,98
6	40 – 15 – 35	25,8	$4,863x10^5$	3499	34,99	2,26
7	40 – 40 – 10	15,1	$3,054x10^5$	1608	16,08	6,49

Tableau 5.5 Résultats de calcul des facteurs de cellule pratiques pour la solution étalon de conductivité 1413µS/cm

Capteur	N - W(µm) - S(µm)	$K_{cell.théorique}$ (m^{-1})	$f_{coupure}$ (Hz)	R_{sol} (Ω)	$K_{cell.pratique}$ (m^{-1})	Erreur (%)
1	40 – 30 – 20	21,8	$4,329x10^5$	160,3	22,65	3,90
2	20 – 60 – 40	44,74	$2,205x10^6$	309,4	43,72	2,28
4	50 – 12 – 28	28,5	$8,902x10^6$	172,2	24,33	14,63
6	40 – 15 – 35	35,8	$1,963x10^6$	251,6	35,55	0,70
7	40 – 40 – 10	15,1	$2,477x10^6$	120,3	17	12,57

Tableau 5.6 Résultats de calcul des facteurs de cellule pratiques moyennés

Capteur	N – W (µm) – S (µm)	$K_{cell.théorique}$ (m^{-1})	$K_{cell.pratique}$ (m^{-1})
1	40 – 30 – 20	21,8	22,32
2	20 – 60 – 40	44,74	44,68
4	50 – 12 – 28	28,5	28,83
6	40 – 15 – 35	35,8	35,34
7	40 – 40 – 10	15,1	16,64

Nous avons effectué la mesure d'impédance sur trois solutions étalons de conductivités différentes. Le facteur $K_{cell.pratique}$ a été déterminé pour chaque capteur et avec chaque solution. Les résultats montrent que les valeurs obtenues sont proches des facteurs théoriques pour trois conductivités utilisées (84µS/cm, 100 µS/cm et 1413µS/cm). Ces résultats sont intéressants et montrent que les capteurs peuvent être appliqués à la mesure d'autres solutions.

Nous avons ensuite moyenné les différentes valeurs obtenues pour estimer un facteur pratique $K_{cell.pratique}$ pour chaque capteur (tableau 5.6)

5.7 Mesure de l'impédance d'échantillons sanguins

5.7.1 Protocole et conditions de mesure

Le prélèvement de sang humain a été effectué sous contrôle médical au CHU de Nancy sur un même donneur. Ce prélèvement est contenu dans 3 tubes de 6 ml héparines (figure 5.17). Les mesures sont entreprises immédiatement après le prélèvement. Les tubes ont été conservés dans un réfrigérateur dans les 10 minutes suivant le prélèvement.

Figure 5.17 Tube de prélèvement sanguin utilisé

Afin de garantir une bonne reproductibilité des mesures, chaque échantillon déposé sur le capteur a subi 3 séries de mesures à différents instants (à quelques minutes d'intervalles).

La procédure suivante est répétée pour chaque mesure :

- Le tube de prélèvement est agité lentement 1 min avant le prélèvement de l'échantillon désiré, dans un but d'homogénéisation.
- Une dose de 2 µl est prélevée dans le tube puis déposée dans le microréservoir recouvrant la matrice d'électrodes, à l'aide de la micropipette.
- Quelques secondes plus tard, l'acquisition du spectre d'impédance est lancée.
- Les capteurs à électrodes interdigitées sont ensuite nettoyés et séchés après chaque usage.

Toutes les mesures ont été réalisées avec les conditions de mesure suivantes :

- Un volume nécessaire pour une mesure d'environ 2 µl
- Une tension d'excitation sinusoïdale avec une amplitude : 1V
- Température ambiante : 25°C
- Humidité : 10%

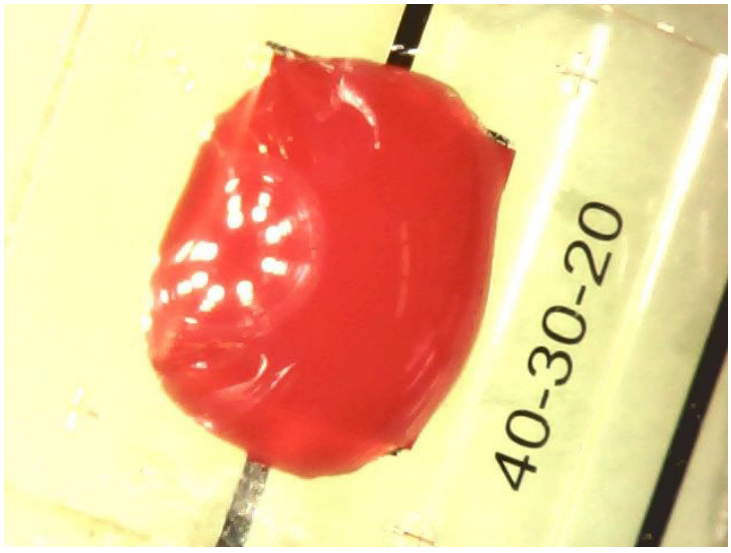


Figure 5.18 Une échantillon sanguin est mesuré par le capteur 1

5.7.2 Paramètres influents de la mesure et solutions de la maîtrise

La mesure de bio-impédance des fluides biologiques est sensible à de nombreux facteurs. Pour l'échantillon sanguin, les facteurs d'influence majeurs sont la température [78], l'hématocrite [79], le nettoyage des microélectrodes, le phénomène de coagulation et l'héparine [80],…

5.7.2.1 Influence de la température

Les variations de température modifient les valeurs de permittivité et de conductivité de tous les tissus biologiques et du sang en particulier. Lorsque la température s'élève, l'agitation thermique des atomes et des molécules tend à s'opposer aux phénomènes de relaxation observés.

La dépendance de la conductivité vis à vis de la température est plus prononcée que pour la permittivité. L'évolution de la conductivité est proche de celle d'une solution d'électrolyte, soit une variation par degré de l'ordre de 2%. Parmi les valeurs situées au plus près de la bande de fréquences de 10^6Hz – 10^9Hz [81].

Afin d'évaluer l'influence de la température sur le spectre d'impédance fréquentielle nous présentons dans ce paragraphe les résultats obtenus par deux mesures d'impédance sur des échantillons sanguins à deux températures différentes.

Nous avons mesuré l'impédance sur le même échantillon sanguin à 23°C et à 29°C par le capteur 1.

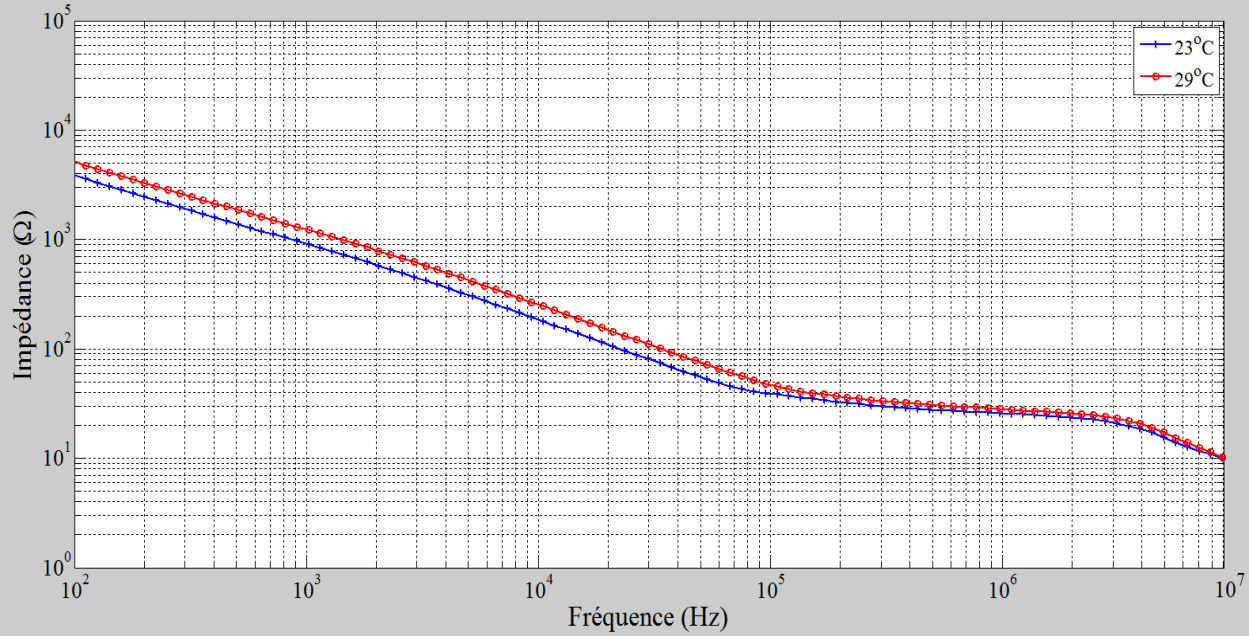


Figure 5.19 Courbes d'impédances obtenues à des températures différentes.

L'observation des courbes d'impédance à 23°C et à 29°C (figure 5.19), nous montre des allures presque similaires sachant que l'écart de température est d'environ 6°C entre les deux courbes. La variation d'impédance se produit fortement en basses fréquences. Elle reste presque, inchangée pour des fréquences supérieures à $2x10^5$Hz.

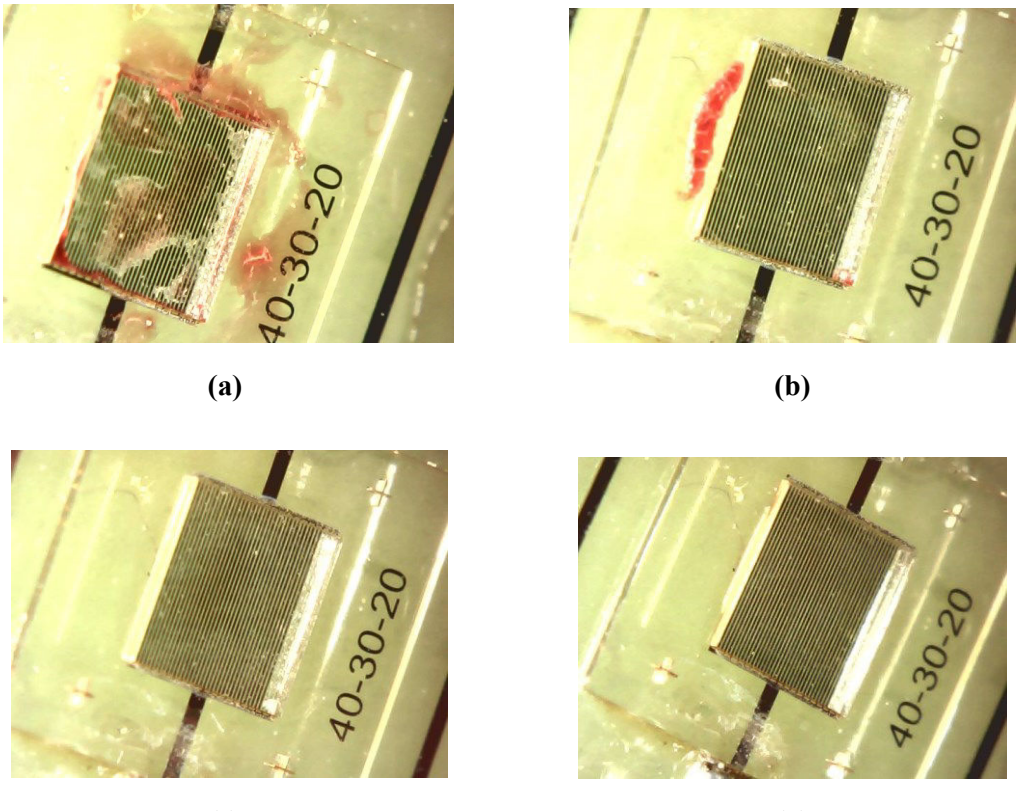
Afin de limiter l'influence de la température sur les résultats, le processus de mesure est réalisé dans une chambre ou la variation de température est limitée à ± 1°C.

5.7.2.2 Influence du nettoyage des microélectrodes

L'état de nettoyage des microélectrodes du capteur après une première série de mesures à une grande influence sur les mesures. En effet, bien que soigneusement nettoyées, des résidus du sang coagulé restent accrochés aux électrodes ainsi que des molécules ioniques présentes encore dans le réservoir et à la surface des électrodes. Ces éléments sont la cause de faux résultats pour les mesures ultérieures.

La figure 5.20 présente les états des microélectrodes du capteur 1 après chaque nettoyage. Nous avons effectué le nettoyage des électrodes du capteur 1 plusieurs fois (ici, 3 fois avec de l'eau distillée, une fois à l'acétone) puis un séchage à l'air pendant 30minutes.

Les résultats de l'impédance obtenus après chaque nettoyage sont présentés dans la figure 5.21. Les courbes de l'impédance obtenues après le premier nettoyage, le deuxième nettoyage, le troisième nettoyage décrivent les états des électrodes après le nettoyage à l'eau distillée. La courbe de l'impédance pour le quatrième nettoyage décrit l'état des électrodes après le nettoyage avec de l'acétone ; et la courbe d'impédance du cinquième nettoyage décrit l'état des électrodes après le séchage des électrodes à l'air pendant 30 minutes.



(a) **(b)**

(c) **(d)**

Figure 5.20 Images du capteur 1 après des nettoyages : (a) – premier nettoyage ; (b) – deuxième nettoyage ; (c) – troisième nettoyage ; (d) – quatrième nettoyage

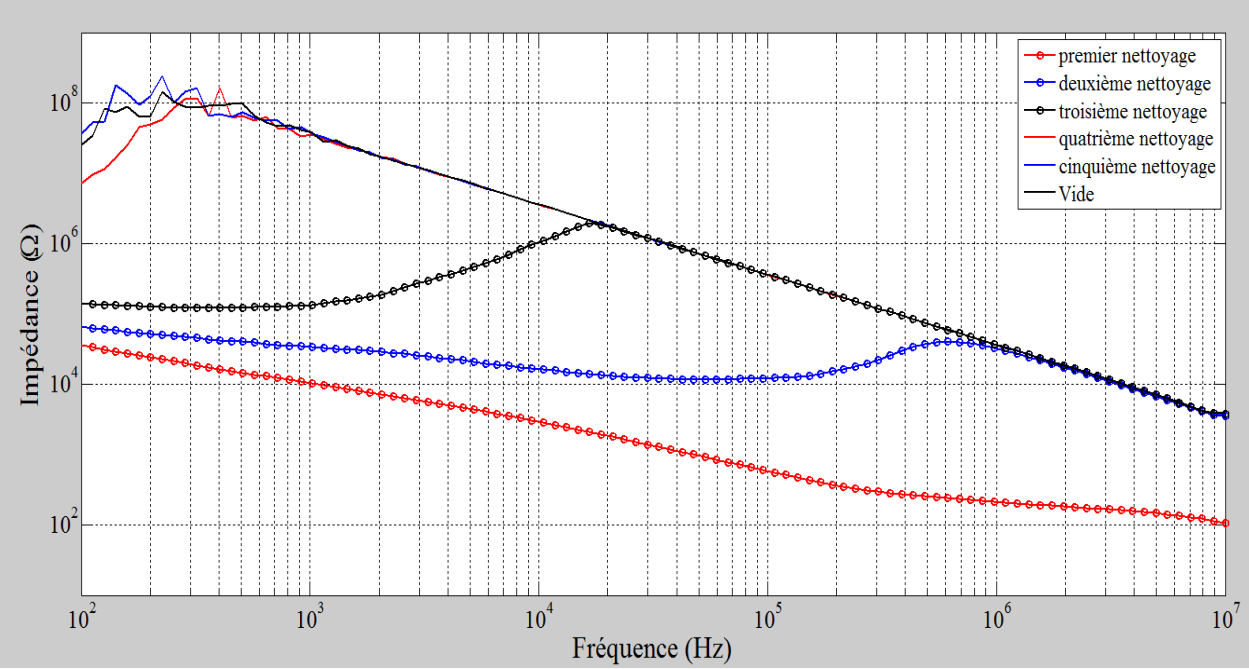


Figure 5.21 Courbes d'impédances obtenues après les nettoyages.

Nous constatons d'après la figure 5.22 qu'après chaque nettoyage les valeurs de l'impédance mesurée reviennent progressivement à l'impédance du capteur à vide. En particulier, l''acétone nous aide à mieux nettoyer les électrodes ; et après le séchage des électrodes à l'air pendant 30 minutes, les valeurs d'impédance atteignent les valeurs à vide.

A partir de ce constat, le protocole de nettoyage des microélectrodes sera :

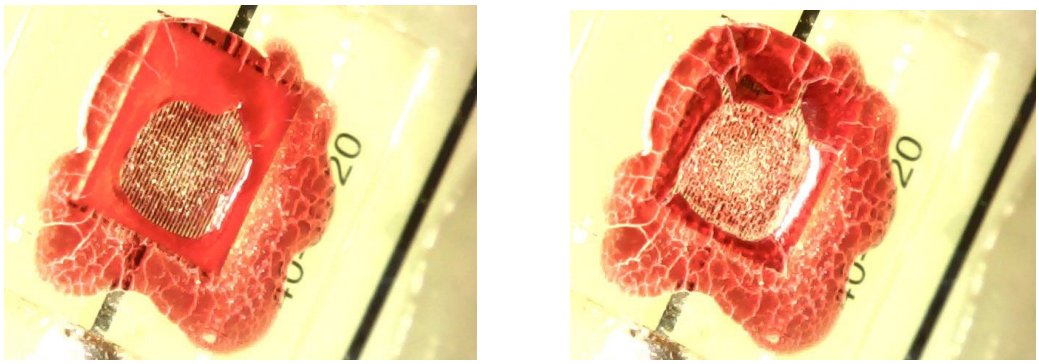
1. Nettoyage des électrodes plusieurs fois (minimum 3 fois) avec de l'eau distillée
2. Nettoyage des électrodes une fois avec de l'acétone
3. Séchage des électrodes à air pendant 30 minutes

5.7.2.3 Influence du phénomène de coagulation et d'évaporation

Le sang est un tissu biologique dont le phénomène de coagulation provoque un rapide changement d'état physique et physiologique. Quelques minutes d'exposition à l'air suffisent pour modifier la structure de ce tissu.

La figure 5.22 présente le phénomène de coagulation et de dégradation de l'échantillon sanguin à l'air ambiant. La figure 5.23 et 5.24 décrivent des spectres d'impédances et des phases obtenues par le capteur 1 à différents instants après le dépôt de l'échantillon sanguin.

(a) (b)



(c) (d)

Figure 5.22 Phénomène de coagulation et de la dégradation de l'échantillon :
(a) – après 1 minute ; (b) – après 3 minutes ; (c) – après 8 minutes ; (d) – après 12 minutes

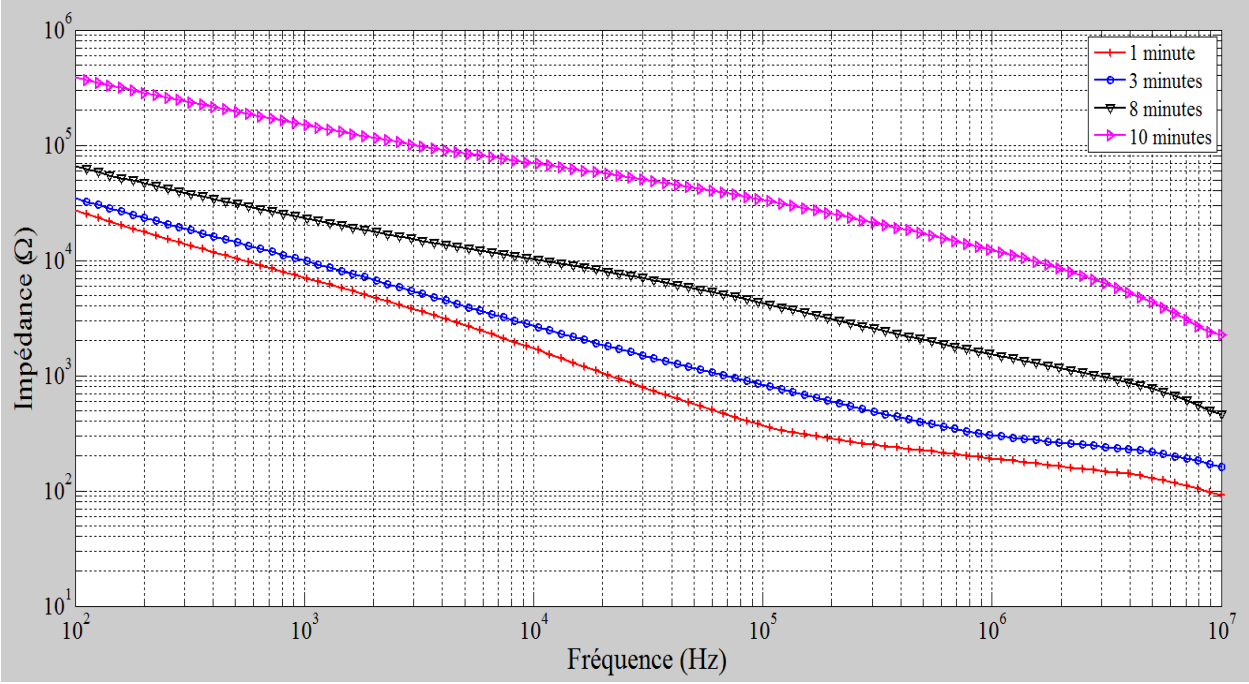


Figure 5.23 Spectres d'impédances obtenues par le capteur 1 à différents instants après le dépôt de l'échantillon sanguin

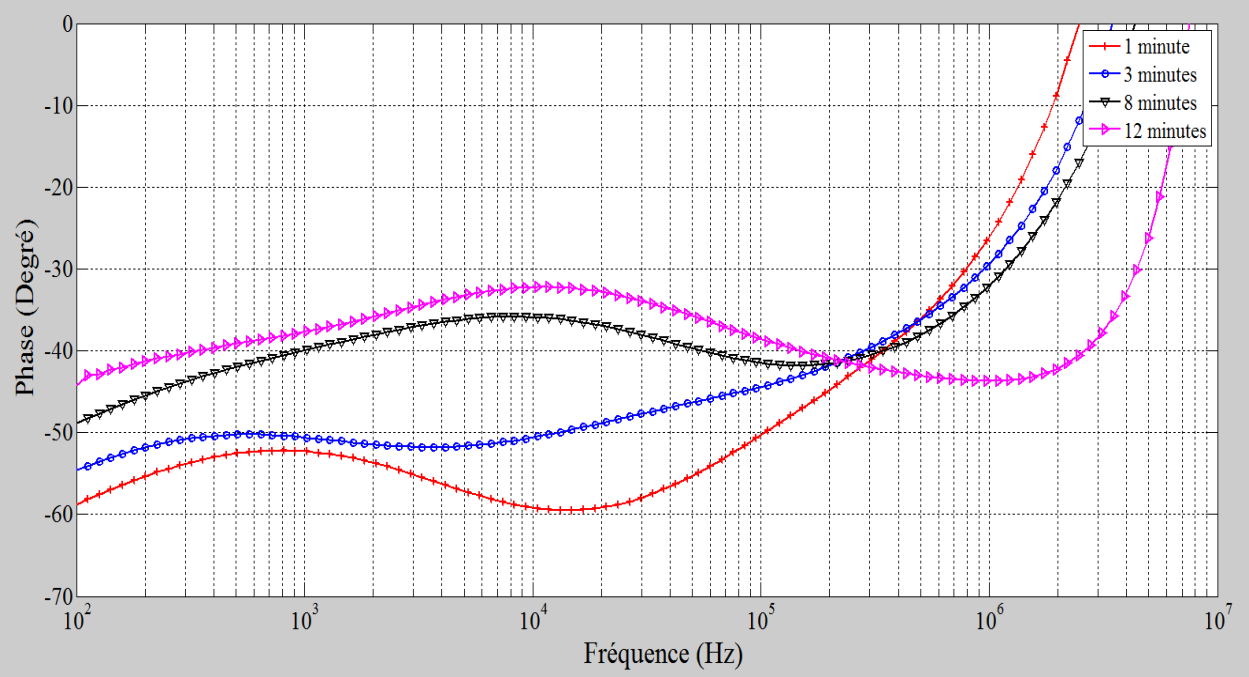


Figure 5.24 Phases obtenues par le capteur 1 à différents instants après le dépôt de l'échantillon sanguin

Nous constatons que les impédances mesurées augmentent avec le temps, (effet de l'évaporation et la coagulation). Ces évaporations causent la baisse du mouvement des molécules et des ions dans la solution sanguine.

La manipulation in vitro du sang nécessite donc l'emploi d'un anticoagulant dont le rôle est d'inhiber la phase de la coagulation plasmatique. Le produit le plus couramment employé est l'héparine.

L'héparine est un polysaccharide qui se fixe sur les protéines de la membrane plaquettaire. Elle empêche la transformation de la prothrombine en thrombine et l'action de la thrombine sur le fibrinogène. Elle contrarie l'agglutination des plaquettes, premier temps de la coagulation. Employée couramment dans les thérapeutiques anticoagulantes, elle est utilisée à titre préventif chez toute personne exposée aux thrombophlébites et à titre curatif lors de thromboses constituées. On utilise également l'héparine dans le revêtement des prothèses vasculaires et plus généralement avec des matériaux destinés à être en contact avec le sang. L'anticoagulant ne modifie pas de manière mesurable les propriétés électriques du sang [80].

Pour maîtriser l'influence de la coagulation sur les résultats de mesure, le processus de mesure doit être effectué rapidement après que l'échantillon de sang ait été placé sur les microélectrodes.

5.7.3 Résultats expérimentaux

Nous avons effectué des mesures de l'impédance des échantillons sanguins par les capteurs à électrodes interdigitées réalisés à 25±1°C et un taux d'humidité de 10%. Le tube de prélèvement est mélangé à un anticoagulant (héparine). Les échantillons sanguins sont placés dans le réservoir du capteur et les mesures sont faites rapidement (2 secondes).

Les résultats des impédances expérimentales des échantillons sanguins sont présentés sur les figures 5.25 et l'annexe I ; et les phases expérimentales sont présentées à la figure 5.26.

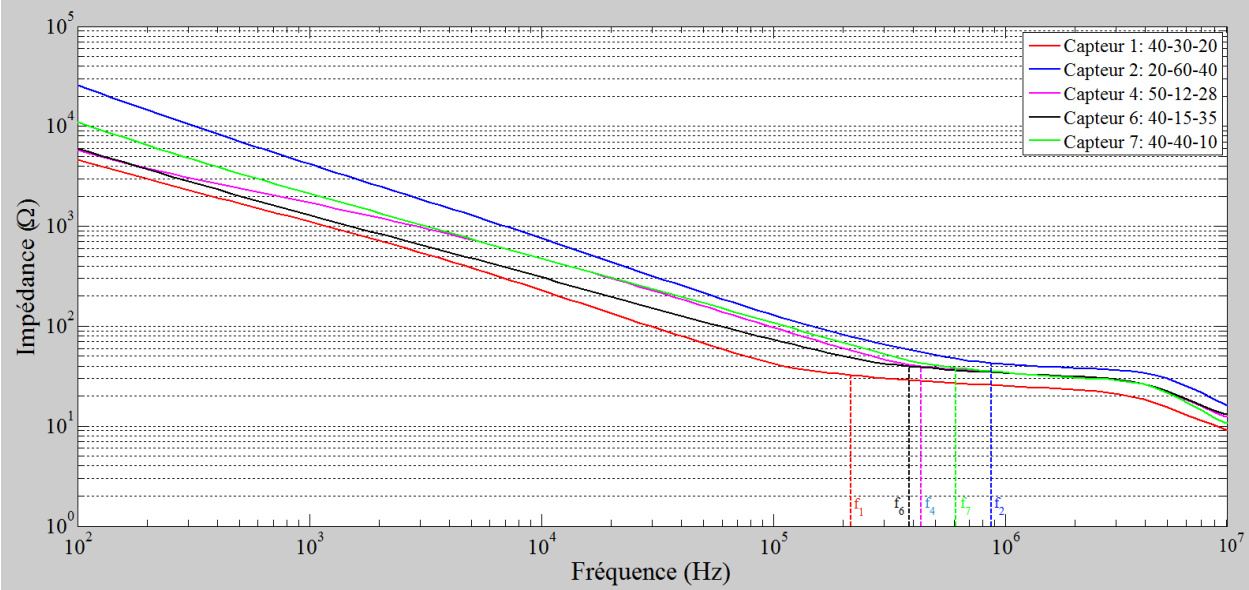


Figure 5.25 Impédance en fonction de fréquence de l'échantillon sanguin, mesuré par le capteur 1 (optimisé) ; et d'autres capteurs 2, 4, 6, et 7 (non optimisés)

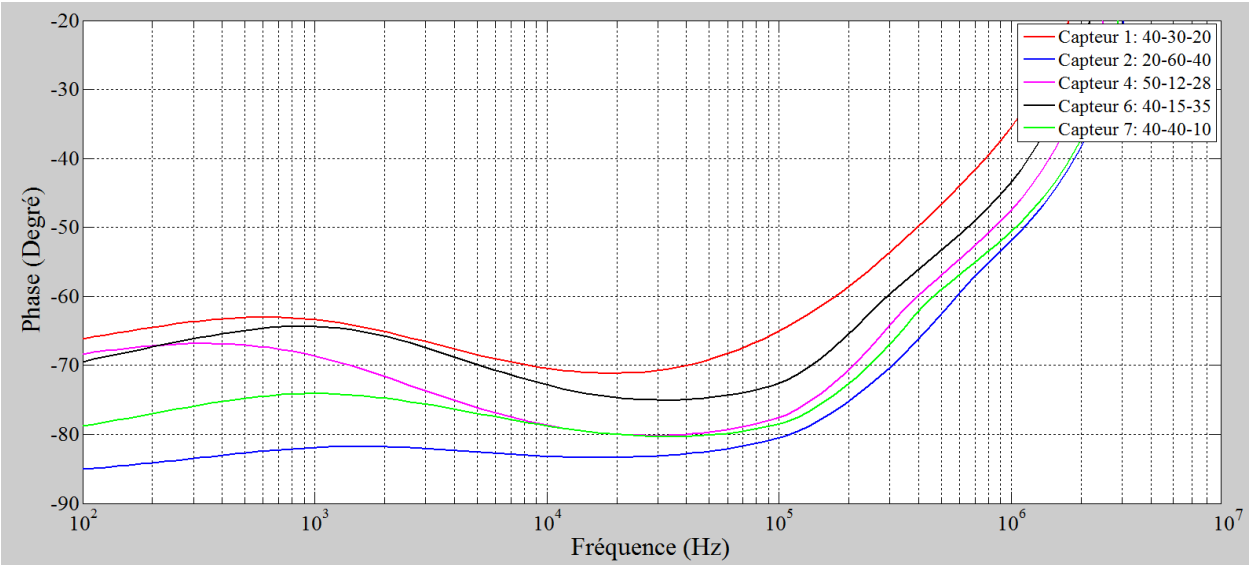


Figure 5.26 Phases en fonction de fréquence de l'échantillon sanguin, mesuré par le capteur 1 (optimisé) ; et d'autres capteurs 2, 4, 6, et 7 (non optimisés)

Comme décrit dans la partie 5.5, nous pouvons déterminer les fréquences de coupures $f_{coupure}$ et les résistances de solution R_{sol} correspondantes à chaque cas mesuré à partir des spectres d'impédance. Ces valeurs sont présentées dans le tableau 5.7.

Tableau 5.7 Résultats expérimentaux de la fréquence de coupure

Capteur	N – W (µm) – S (µm)	Optimisé	$f_{coupure}$ (Hz)	R_{sol} (Ω)
1	40 – 30 – 20	Oui	$2,154x10^5$	32,47
2	20 – 60 – 40	Non	$8,697x10^5$	43,01
4	50 – 12 – 28	Non	$4,329x10^5$	39,93
6	40 – 15 – 35	Non	$3,584x10^5$	39,73
7	40 – 40 – 10	Non	$6,136x10^5$	38,38

5.7.3.1 Vérification de la théorie d'optimisation

Au chapitre 2, nous avons présenté la relation entre la fréquence de coupure et le rapport de métallisation α. La théorie d'optimisation concernant cette relation a été validée par la modélisation numérique au chapitre 3. Nous avons conclu que la fréquence de coupure passe toujours par un minimum correspondant à un rapport de métallisation α = 0,6 ; cette relation est valable quel que soit le nombre d'électrodes du capteur.

Dans ce paragraphe, nous présentons l'influence de la géométrie du capteur sur la mesure par spectroscopie d'impédance de biofluides. L'objectif principal est la vérification de ce rapport α métallique. Notons que les conditions pour la réalisation de mesures expérimentales sont les mêmes dans toute notre expérimentation à savoir volumes de la solution (2µl), températures (25±1°C), humidités (10±1%),…

A partir des résultats obtenus ; mesures sur solutions étalons et les mesures sur le sang, nous avons regroupé dans le tableau 5.8 les données relatives à la fréquence de coupure pour l'ensemble des capteurs étudiés.

Nous remarquons que le capteur optimisé présente la fréquence de coupure la plus basse, ce qui confirme la théorie d'optimisation étudiée dans les chapitres précédents.

L'élargissement de la bande de fréquence utile et la réduction de l'impédance des interfaces, sont les deux objectifs de l'optimisation des paramètres géométriques du capteur à électrodes interdigitées que nous avons analysés dans cette étude.

Tableau 5.8 Résultats de fréquences de coupure obtenues pour les différentes solutions

Capteur	Structure (N-W-S)	α	Optimisé	$f_{coupure}$ (Hz)			
				Etalon 84µS/cm	Etalon 100µS/cm	Etalon 1413µS/cm	Sang humain
1	40 – 30 – 20	0,6	Oui	$7{,}565x10^4$	$8{,}498x10^4$	$4{,}329x10^5$	$2{,}154x10^5$
4	50 – 12 – 28	0,4	Non	$2{,}154x10^5$	$8{,}697x10^5$	$8{,}902x10^6$	$4{,}329x10^5$
6	40 – 15 – 35	0,3	Non	$1{,}707x10^5$	$4{,}863x10^5$	$1{,}963x10^6$	$3{,}584x10^5$
7	40 – 40 – 10	0,8	Non	$1{,}353x10^5$	$3{,}054x10^5$	$2{,}477x10^6$	$6{,}136x10^5$

L'épaisseur du milieu biologique a aussi une influence sur le processus de mesure en bio-impédance. Il est nécessaire d'assurer une épaisseur du milieu biologique h ≥ 100µm, (théorie d'optimisation (chapitre 2). La vérification de cette théorie d'optimisation sur les mesures d'échantillons sanguins est très difficile. Avec une très petite goutte de sang, l'influence du phénomène de coagulation et l'évaporation se produisent très rapidement, ce qui provoque des difficultés pour répandre la solution du sang sur la surface des électrodes du capteur.

En effet, les réservoirs des capteurs sont été réalisés avec une hauteur de 200µm afin d'inclure la solution à mesurer avec h ≥ 100µm. Le volume minimal de la solution du sang pour effectuer des mesures expérimentales est déterminé par :

$$V_{min} = S.h = 2(mm) \times 2(mm) \times 100\ (\mu m) = 0{,}4\ \mu l \quad \textbf{(5.3)}$$

Cela signifie que le volume des échantillons de sang utilisé doit être supérieur à 0,4µl. Pour cette raison, nous avons choisi un volume sanguin de 2µl à l'aide de la micropipette.

5.7.3.2 Propriétés électriques du sang humain

Comme mentionné dans la partie 5.6, les valeurs de facteur pratique $K_{cell.pratique}$ des capteurs à électrodes interdigitées sont déterminées par la mesure de l'impédance de trois solutions étalons, chaque solution a une conductivité standard. Les résultats moyennés du facteur de cellule pratique $K_{cell.pratique}$ sont indiqués dans le tableau 5.6.

À partir des spectres d'impédance connus dans les figures 5.25 et l'annexe I, les valeurs des résistances d'échantillon sanguin R_{sol} et les fréquences coupures $f_{coupure}$ sont déterminées et présentées dans le tableau 5.7.

La conductivité du sang est calculée par l'équation (2.4). Pour le capteur 1, la conductivité du sang est déterminée :

$$\sigma_{sol} = \frac{K_{cell.pratique}}{R_{sol}} = \frac{22,32}{32,47} = 0,69(S/m) \quad (5.4)$$

Les résultats du calcul de la conductivité du sang pour les autres capteurs sont présentés dans le tableau 5.9.

Tableau 5.9 Résultats expérimentaux de la conductivité du sang

Capteur	N – W (µm) – S (µm)	$K_{cell.pratique}$ (m^{-1})	$f_{coupure}$ (Hz)	R_{sol} (Ω)	σ (S/m)
1	40 – 30 – 20	22,32	$2,154x10^5$	32,47	0,69
2	20 – 60 – 40	44,68	$8,697x10^5$	43,01	1,04
4	50 – 12 – 28	28,83	$4,329x10^5$	39,93	0,72
6	40 – 15 – 35	35,34	$3,584x10^5$	39,73	0,89
7	40 – 40 – 10	16,64	$6,136x10^5$	38,38	0,43

La conductivité du sang obtenue par le capteur 1 (optimisé) est comparable à celle publiée par S. Gabriel [82], qui est de 0,7 S/m. Ce résultat est également compatible avec la donnée de conductivité du sang publiée dans l'Ifac 2012 [68]. Suite à ce résultat, le capteur 1 va être utilisé pour mesurer la permittivité relative du sang humain.

À partir des données de mesure expérimentale, les valeurs de permittivité du sang peuvent-être calculées par les expressions (3.2). Le résultat expérimental de la permittivité relative de l'échantillon sanguin est présenté dans la figure 5.27.

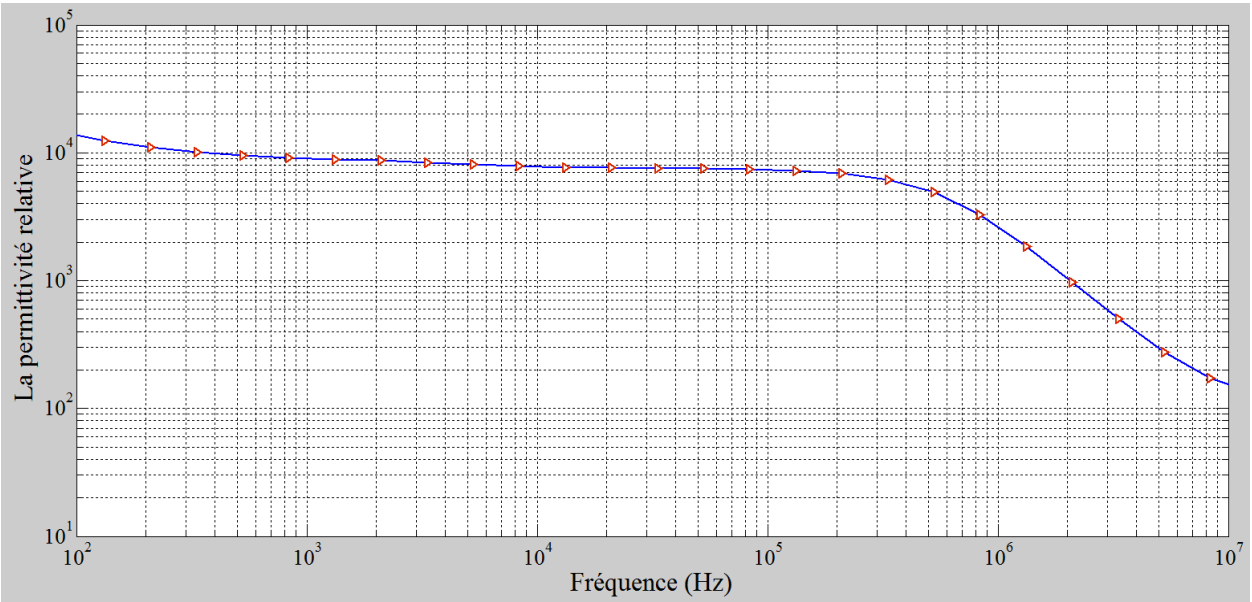


Figure 5.27 Permittivité relative d'échantillon sanguin mesuré par le capteur 1.

Nous remarquons d'après ce résultat figure 5.27 que les valeurs de la permittivité relative d'échantillon sanguin restent stables en basse fréquence. Dans la plage fréquentielle allant de 1kHz

à 0,3 MHz, la valeur de la permittivité est de l'ordre de 8000. La valeur de la permittivité varie fortement pour les fréquences supérieures à cette plage.

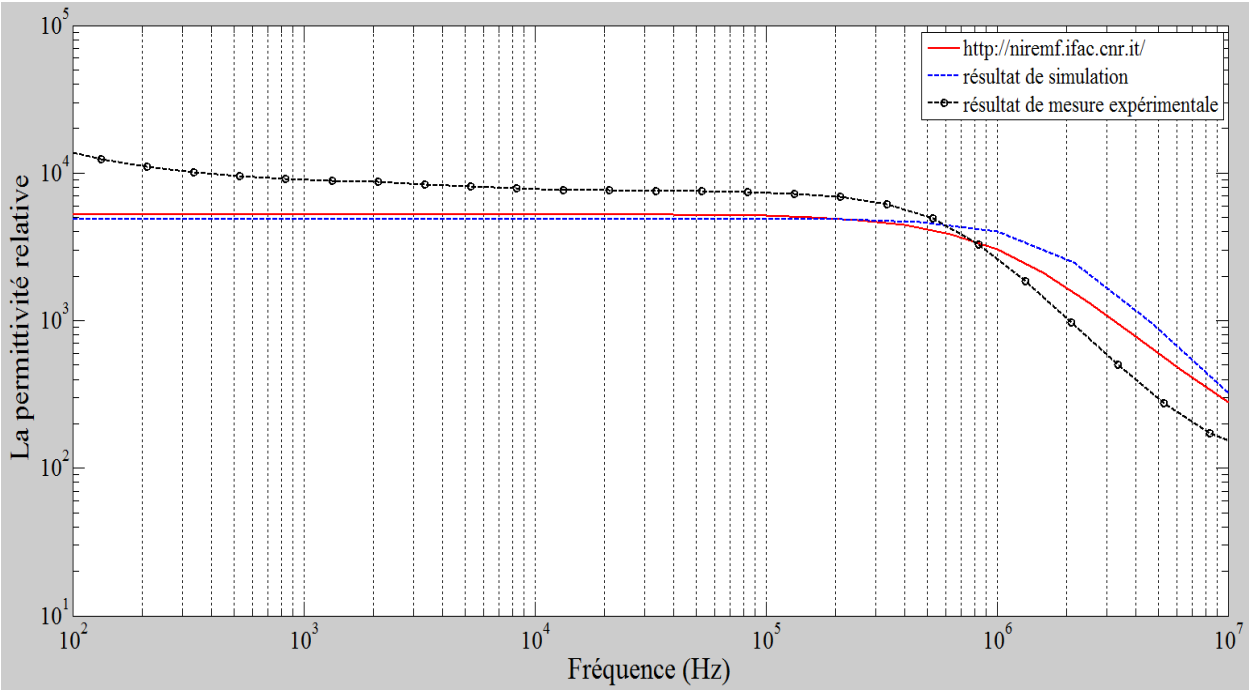


Figure 5.28 Permittivité relative d'échantillon sanguin mesurée et simulée par le capteur 1.

La figure 5.28 présente les permittivités relatives mesurée, simulée et celle publiée dans Ifac 2012 [68] pour un échantillon sanguin. Dans le tableau 5.10 nous présentons les valeurs mesurées et les valeurs simulées de la permittivité relative du sang humain par le capteur optimisé par rapport aux valeurs publiées dans Ifac 2012 [68].

Tableau 5.10 Résultats de la permittivité relative d'échantillon sanguin

Fréquence	$\varepsilon_{r.mesurée}$	$\varepsilon_{r.simulée}$	$\varepsilon_{r.Ifac\ 2012}$
100 Hz	14400	4873	5260
1 kHz	9084	4872	5248
5 kHz	8147	4871	5253
10 kHz	7792	4871	5248
50 kHz	7504	4871	5193
100 kHz	7359	4870	5120
500kHz	5087	4622	4102
1 MHz	2806	4020	3026
5 MHz	308	933	553
10 MHz	158	924	280

5.8 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons effectué des mesures de l'impédance de différents biofluides (solutions étalons, échantillons sanguins) par des capteurs à électrodes interdigitées dont la réalisation a été décrite au chapitre 4.

Dans un premier temps, l'analyse de l'influence des paramètres du circuit électrique équivalent sur les spectres d'impédance montre que l'impédance d'interface domine l'impédance globale du système en basse fréquence. Lorsque l'impédance globale du système devient quasi-constante avec la fréquence, les valeurs de l'impédance globale du plateau permettent de déterminer les valeurs de la résistance R_{sol} et la fréquence de coupure $f_{coupure}$.

La détermination du facteur de cellule pratique du capteur $K_{cell.pratique}$ est une étape très importante qui a permis la détermination des résultats expérimentaux.

La mise en place d'un protocole de mesure nous a aidés à garantir les résultats notamment par la maîtrise des paramètres d'influences tels que la température, le nettoyage des microélectrodes, le phénomène de coagulation et l'évaporation.

Les résultats expérimentaux obtenus ont confirmé la théorie d'optimisation montrant ainsi la possibilité de contrôler l'élargissement de la bande passante du capteur et de ce fait la réduction des effets des interfaces.

Enfin, le capteur optimisé a été utilisé pour la caractérisation diélectrique des milieux biologiques (sang humain) pour lequel des valeurs obtenues sont en cohérence avec la littérature.

Conclusion générale et perspectives

Un tissu biologique se comporte à la fois comme un conducteur et un diélectrique avec une dépendance fréquentielle sous la présence d'un champ électromagnétique. La détermination des propriétés est complexe pour plusieurs raisons (diversité de l'humain ; hétérogénéité et anisotropie des tissus ; difficultés d'accès ; absence de protocole normalisé pour leur comparaison).

La spectroscopie de bio-impédance est une méthode de mesure biologique très répandue. En effet, cette méthode consiste à mesurer l'impédance d'un milieu biologique par deux électrodes. A partir du circuit électrique équivalent on peut déduire la conductivité et la permittivité du milieu.

Grâce à cette technique de caractérisation nous pouvons disposer des valeurs de la conductivité et de la permittivité de nombreux tissus biologiques mis à la disposition de la communauté scientifique (banque de données).

Cette thèse s'intéresse à l'étude et la conception d'un biocapteur interdigital coplanaire pour la caractérisation de milieux biologiques par spectroscopie d'impédance avec comme objectif principal ; l'optimisation géométrique de sa structure à électrodes interdigitées pour élargir la plage fréquentielle de mesure en réduisant les effets de polarisation en basses fréquences.

En développant le circuit électrique équivalent et les équations d'impédance, une nouvelle méthode est proposée afin de déterminer les paramètres (permittivité relative, l'épaisseur et la capacitance par unité de surface) de la double couche à la surface en contact des électrodes et le milieu biologique ainsi que la capacitance par unité de surface C_0 qui dépend des propriétés électriques de milieux et des paramètres géométriques du capteur (N, L, W, K_{cell}).

Les résultats d'optimisation nous ont permis faire un choix des capteurs à concevoir. Les paramètres recommandées par l'optimisation sont : le rapport $\alpha = W/(W+S) = 0,6$; la longueur des électrodes (L) supérieur à 2mm ; le nombre des électrodes (N) supérieur à 40.

Nous avons donc choisi un capteur optimisé ($\alpha = 0,6$; L = 2mm ; N = 40 ; $K_{cell} = 21,8m^{-1}$) et d'autres capteurs non optimisés afin de réaliser les mesures expérimentales et de confronter la théorie à la pratique.

L'épaisseur de l'échantillon biologique influe grandement sur les résultats de la mesure en bio-impédance (chapitre 2). De ce fait, lorsqu'on effectue les mesures, il est nécessaire d'assurer une épaisseur du milieu biologique h supérieure à 100µm. Cela signifie que, toutes les lignes du champ électrique influençant directement la capacité, se trouvent dans la solution et les lignes du champ électrique en dehors de la solution présentent une influence négligeable sur les résultats de mesure.

Nous avons démontré et vérifié, d'après les simulations effectuées avec le logiciel CoventorWare®, que la capacité par unité de surface C_0 est dépendante des propriétés électriques des milieux et des propriétés géométriques du capteur Les résultats de simulation obtenus concordent avec la théorie d'optimisation développée dans le chapitre 2 et montrent aussi l'influence de l'épaisseur du milieu biologique dans le processus de mesure.

Plusieurs capteurs interdigitaux coplanaires ont été réalisés et fabriqués au centre MinaLor de l'institut Jean Lamour. Les processus de réalisation et fabrication ont été décrits en détail dans le chapitre 4, Les premiers tests réalisés sur les capteurs, une fois connecté au circuit imprimé, ont permis de détecter les capteurs défaillants (court circuits, connexions endommagées) et de les écarter de la partie expérimentale.

Les capteurs restants ont servi pour effectuer des mesures expérimentales sur différents biofluids (solutions étalons, échantillons sanguins chapitre 5). L'influence des paramètres du circuit électrique équivalent sur le spectre d'impédance a été analysée dans ce chapitre. Nous avons ainsi constaté que l'impédance d'interface domine l'impédance globale du système en basse fréquence. A partir de ces courbes, nous avons déterminé les valeurs de résistance R_{sol} et la fréquence de coupure $f_{coupure}$, ce qui a permis la détermination du facteur du capteur $K_{cell.pratique}$. Les valeurs expérimentales obtenues concordent avec les valeurs théoriques et montre la cohérence de notre démarche.

Dans la partie expérimentale réalisée avec les capteurs, nous avons établi un protocole de mesure permettant de maîtriser les influences de la température, le nettoyage des microélectrodes, le phénomène de coagulation et l'évaporation. Les résultats expérimentaux montrent l'intérêt de l'optimisation et confirme notre démarche théorique à savoir un rapport $\alpha = 0,6$ permet une augmentation de la bande passante et une baisse de la fréquence de coupure basse.

Enfin, la caractérisation diélectrique du sang humain a été réalisée par le capteur optimisé. Nous avons comparé les résultats obtenus avec les données publiées dans la littérature. La conductivité du sang mesurée par le capteur optimisé est de 0,7 S/m. Cette valeur est compatible avec la donnée de conductivité du sang publiée dans l'Ifac 2012 [68] et par S. Gabriel [82].

La mesure de la permittivité relative du sang humain par le capteur optimisé a été réalisée à différentes fréquences. Les valeurs obtenues restent comparable à celles publiées dans la littérature.

Perspectives :

Les paramètres diélectriques obtenus sont mesurés par le capteur optimisé à partir d'un état statique du sang humain. Une évolution possible de ce travail est le développement d'une instrumentation dédiée pour la mesure des paramètres diélectriques du sang en dynamique. Ainsi, la connaissance des valeurs de conductivité et de permittivité du sang en statique ou en dynamique constitue un domaine d'intérêt dans le futur pour les technologies et l'instrumentation électroniques médicales. Ces techniques peuvent appliquer des capteurs interdigités compte tenu de leur flexibilité d'utilisation.

Capteurs interdigitaux coplanaires peuvent être appliqués pour les domaines liés au diagnostic médical comme la caractérisation d'une cellule unique, la détection des changements induits pendant une culture cellulaire, la caractérisation d'ADN, la détection des cellules cancéreuses, etc.

Ces objectifs concordent bien avec les besoins croissants d'outils d'analyse biologiques déportés dans le domaine du diagnostic biomédical.

Références Bibliographiques

[1] K. S. Cole and H. J. Curtis, “Electric impedance of the squid giant axon during activity,” *J. Gen. Physiol.*, vol. 22, no. 5, pp. 649–670, 1939.

[2] H. Fricke and S. Morse, “The electric capacity of tumors of the breast,” *J. Cancer Res.*, vol. 10, pp. 340–376, 1926.

[3] H. P. Schwan, “Electrical properties of tissue and cell suspensions.,” *Advances in biological and medical physics*, vol. 5. pp. 147–209, Jan-1957.

[4] I. Giaever and C. Keese, “Micromotion of mammalian cells measured electrically,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 88, no. 17, pp. 7896–7900, 1991.

[5] J. S. Wei, “Distributed Capacitance of and Acoustic Surfac,” *IEEE J. Quantum Electron.*, vol. 13, no. 4, pp. 152–158, 1977.

[6] G. . Alley, “Interdigital Capacitors and Their Application to Lumped-Element Microwave Integrated Circuits,” *Microw. Theory Tech. IEEE Trans.*, vol. 18, pp. 1028–1033, 1970.

[7] P. R. Herczfeld, “Special issue on applications of lightwave technology to microwave devices,” *IEEE-INST Electr. Electron. Eng. INC*, vol. 38, no. 5, pp. 465–466, 1990.

[8] M. Varshney and Y. Li, “Interdigitated array microelectrode based impedance biosensor coupled with magnetic nanoparticle-antibody conjugates for detection of Escherichia coli O157:H7 in food samples.,” *Biosens. Bioelectron.*, vol. 22, no. 11, pp. 2408–14, May 2007.

[9] 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, no. 2, pp. 159–64, Jul. 2009.

[10] K. Singh, A. Whited, and Y. Ragineni, “3D nanogap interdigitated electrode array biosensors,” *Anal. …*, vol. 397, no. 4, p. 2010, 2010.

[11] T. Huang, J. Chou, T. Sun, and S. Hsiung, “A device for skin moisture and environment humidity detection,” *Sensors Actuators B …*, vol. 134, pp. 206–212, 2008.

[12] B. Pejcic and R. De Marco, “Impedance spectroscopy: Over 35 years of electrochemical sensor optimization,” *Electrochim. Acta*, vol. 51, no. 28, pp. 6217–6229, Sep. 2006.

[13] J. Maxwell, “A Treatise on Electricity and Magnetism : Vol II,” *Vol*, vol. 1, pp. 333–335, 1873.

[14] K. W. Wagner, “Explanation of the dielectric fatigue phenomenon on the basis of Maxwell’s concept,” *Ark. für Electrotech.*, vol. 2, pp. 371–387, 1914.

[15] C. Gabriel, S. Gabriel, and E. Corthout, “The dielectric properties of biological tissues : I. Literature survey,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 39, pp. 2183–2200, 1994.

[16] V. Raicu, “Dielectric dispersion of biological matter: Model combining Debye-type and universal responses,” *Phys. Rev. E*, vol. 60, pp. 4677–4680, 1999.

[17] V. Raicu, N. Kitagawa, and A. Irimajiri, "A quantitative approach to the dielectric properties of the skin," *Phys. Med. Biol*, vol. 45, 2000.

[18] C.M. Alabaster, "The Microwave Properties of Tissue and Other Lossy Dielectrics," Cranfield University, 2004.

[19] A. Kyle, C. Chan, and A. Minchinton, "Characterization of three-dimensional tissue cultures using electrical impedance spectroscopy," *Biophys. J.*, vol. 76, no. 5, p. 2648, 1999.

[20] A. Molckovsky and B. Wilson, "Monitoring of cell and tissue responses to photodynamic therapy by electrical impedance spectroscopy," *Phys. Med. Biol.*, p. 2001, 2001.

[21] K. Osterman and P. Hoopes, "Non-invasive assessment of radiation injury with electrical impedance spectroscopy," *Phys. Med. …*, vol. 49, no. 5, p. 2004, 2004.

[22] H. Axer, D. Grassel, M. Steinhauer, P. Stohr, A. John, V. A. Coenen, R. H. Jansen, and D. G. Keyserlingk, "Microwave dielectric measurements and tissue characteristics of the human brain: potential in localizing intracranial tissues," *Phys. Med. Biol.*, vol. 47, no. 10, p. 2002, 2002.

[23] J. Jossinet, "The impedivity of freshly excised human breast tissue," vol. 19, no. 1, p. 1998, 1998.

[24] S. Gabriel, R. Lau, and C. Gabriel, "The dielectric properties of biological tissues: II. Measurements in the frequency range 10 Hz to 20 GHz," *Phys. Med. Biol.*, vol. 41, no. 11, pp. 2251–2269, 1996.

[25] J. C. Maxwell, "A Treatise on Electricity and Magnetism." Cambridge University Press, Cambridge, 1881.

[26] P. Debye, *Polar Molecules*, The chemic., vol. 155, no. 1. New York, 1929.

[27] K. Cole, "Dispersion and absorption in dielectrics," *J. Chem. Phys*, vol. 9, pp. 341–351, 1941.

[28] H. Fricke, "XXXIII. The theory of electrolytic polarization," *London, Edinburgh, Dublin Philos. …*, pp. 310–318, 1932.

[29] M. HONDA, "Agilent Tecnologies Impedance Measurement Handbook." p. 1989.

[30] Okada K. and S. T., "Agilent Tecnologies Impedance Measurement Handbook." 2003.

[31] A. K. Reddy, *Modern Electrochemistry*. Klumer Academic/Plenum Press, New York: Kluwer Academic Publishers, 2000.

[32] A. Bard and L. Faulkner, *Fundamentals and applications*. 1980.

[33] David A. Borkholder, *Cell based biosensors using*. 1998.

[34] H. Schwan and K. Li, "Capacity and Conductivity of Body Tissues at Ultrahigh Frequencies," *Proceedings of the IRE*, vol. 41, no. 12. pp. 1735–1740, Dec-1953.

[35] S. Saha, G. N. Reddy, and J. a Albright, "Factors affecting the measurement of bone impedance.," *Medical & biological engineering & computing*, vol. 22, no. 2. pp. 123–9, Mar-1984.

[36] P. Steendijk, G. Mur, E. T. Van Der Velde, and J. Baan, “The four-electrode resistivity technique in anisotropic media: theoretical analysis and application on myocardial tissue in vivo.,” *IEEE transactions on bio-medical engineering*, vol. 40, no. 11. pp. 1138–48, Nov-1993.

[37] S. Saha and P. Williams, “Electrical and dielectric properties of wet human.” pp. 1298–1304, 1992.

[38] Jean-François Chateaux, “Conception et réalisation d’une cellule de caractérisation des tissus biologiques par spectroscopie de bioimpédance dans la gamme fréquentielle [100 Hz – 1 MHz] Application aux tissus osseux – Prise en compte de l'anisotropie,” Thèse de l’Université Henri Poincaré, Nancy I, 2000.

[39] C. T. Jr and P. Springer, “A miniature microelectrode array to monitor the bioelectric activity of cultured cells,” *Exp. cell …*, vol. 74, no. 1, p. 1972, 1972.

[40] J. Pine, “Recording action potentials from cultured neurons with extracellular microcircuit electrodes,” *J. Neurosci. Methods*, vol. 2, no. 1, p. 1980, 1980.

[41] G. Gross, W. Wen, and J. Lin, “Transparent indium-tin oxide electrode patterns for extracellular, multisite recording in neuronal cultures,” *J. Neurosci. Methods*, vol. 15, no. 3, p. 1985, 1985.

[42] D. A. Borkholder, “Cell Based Biosensors Using Microelectrodes.pdf,” Stanford University, 1998.

[43] H. Ayliffe, “Electric impedance spectroscopy using microchannels with integrated metal electrodes,” *… Syst. J.*, vol. 8, no. 1, p. 1999, 1999.

[44] M. Heuschkel and M. Fejtl, “A three-dimensional multi-electrode array for multi-site stimulation and recording in acute brain slices,” *J. Neurosci. Methods*, vol. 114, no. 2, pp. 135–148, 2002.

[45] R. Popovtzer and T. Neufeld, “Electrochemical detection of biological reactions using a novel nano-bio-chip array,” *Sensors Actuators B Chem.*, vol. 119, no. 2, pp. 664–672, 2006.

[46] W. Laureyn, D. Nelis, and P. Van Gerwen, “Nanoscaled interdigitated titanium electrodes for impedimetric biosensing,” *Sensors Actuators B …*, pp. 360–370, 2000.

[47] L. Yang, Y. Li, C. L. Griffis, and M. G. Johnson, “Interdigitated microelectrode (IME) impedance sensor for the detection of viable Salmonella typhimurium.,” *Biosens. Bioelectron.*, vol. 19, no. 10, pp. 1139–47, May 2004.

[48] M. Ibrahim, J. Claudel, D. Kourtiche, and M. Nadi, “Geometric parameters optimization of planar interdigitated electrodes for bioimpedance spectroscopy,” *J. Electr. Bioimpedance*, vol. 4, no. 1, pp. 13–22, Mar. 2013.

[49] B. A. and M. N. M. Ibrahim, J. Claudel, D. Kourtiche, “Physical and Electrical Modeling of Interdigitated Electrode Arrays for Bioimpedance Spectroscopy,” in *New Developments and Applications in Sensing Technology*, 2011, pp. 169–189.

[50] A. R. Mohd Syaifudin, S. C. Mukhopadhyay, P.-L. Yu, H.-S. M.J., C.-H. Chuang, V. J.D., and Y.-W. Huang, "Measurements and performance evaluation of novel interdigital sensors for different chemicals related to food poisoning," *Sensors Journal, IEEE*, vol. 11, no. 11, pp. 2957–2965, 2011.

[51] A. Avram, C. Marculescu, C. M. Balan, C. Voitincu, C. Pirvulescu, M. Volmer, A. Popescu, M. Mihailescu, and M. Avram, "Microbiosensor for electrical impedance spectroscopic study of melanoma cells," *CAS 2012 (International Semicond. Conf.*, pp. 165–168, Oct. 2012.

[52] M. Da Silva, T. Sühnel, E. Schleicher, and R. Vaibar, "Planar array sensor for high-speed component distribution imaging in fluid flow applications," *Sensors*, vol. 7, p. 2445, 2007.

[53] A. J. Frank, T. P. Dorielle, and B. Shekhar, "Optimization of interdigitated electrode (IDE) arrays for impedance based evaluation of Hs 578T cancer cells," *Int. Conf. Electr. Bioimpedance*, p. 2010, 2010.

[54] T. Houssin, J. Follet, and A. Follet, "Label-free analysis of water-polluting parasite by electrochemical impedance spectroscopy," *Biosens. …*, vol. 25, no. 5, p. 2010, 2010.

[55] A. Choi, J. Park, and H. Jung, "Solid-medium-integrated impedimetric biosensor for real-time monitoring of microorganisms," *Sensors Actuators B Chem.*, vol. 137, pp. 357–362, 2009.

[56] a. V. Mamishev, K. Sundara-Rajan, and M. Zahn, "Interdigital sensors and transducers," *Proc. IEEE*, vol. 92, no. 5, pp. 808–845, May 2004.

[57] K. Sundara-Rajan, "Moisture content estimation in paper pulp using fringing field impedance spectroscopy," *Sensors Journal, …*, vol. 4, p. 2003, 2004.

[58] M. Ibrahim, "Mesure de bioimpédance électrique par capteurs interdigités," Thèse de l'Université de Lorraine, 2012.

[59] T. Pajkossy and D. M. Kolb, "Double layer capacitance of Pt(111) single crystal electrodes," *Electrochim. Acta*, vol. 46, no. 20–21, pp. 3063–3071, Jul. 2001.

[60] R. Pradhan, A. Mitra, and S. Das, "Extended Stern Model," pp. 74–78, 2012.

[61] F. Starzyk, "Parametrisation of interdigit comb capacitor for dielectric impedance spectroscopy," vol. 34, no. 1, pp. 31–34, 2008.

[62] N. J. Kidner, Z. J. Homrighaus, T. O. Mason, and E. J. Garboczi, "Modeling interdigital electrode structures for the dielectric characterization of electroceramic thin films," *Thin Solid Films*, vol. 496, no. 2, pp. 539–545, Feb. 2006.

[63] C. Jungreuthmayer, G. M. Birnbaumer, P. Ertl, and J. Zanghellini, "Improving the measurement sensitivity of interdigital dielectric capacitors (IDC) by optimizing the dielectric property of the homogeneous passivation layer," *Sensors Actuators B Chem.*, vol. 162, no. 1, pp. 418–424, Feb. 2012.

[64] W. Olthuis, W. Streekstra, and P. Bergveld, “Theoretical and experimental determination of cell constants of planar-interdigitated electrolyte conductivity sensors,” vol. 25, pp. 252–256, 1995.

[65] B. Timmer, W. Sparreboom, W. Olthuis, P. Bergveld, and A. van den Berg, “Optimization of an electrolyte conductivity detector for measuring low ion concentrations.,” *Lab Chip*, vol. 2, no. 2, pp. 121–4, May 2002.

[66] Juan Prado Olivarez, “Conception et réalisation d ’ un microsystème de mesure par spectroscopie de bioimpédance,” Thèse de l’Université Henri Poincaré - Nancy 1, 2006.

[67] Laurent Bernard, “Caractérisation électrique des tissus biologiques et calcul des phénomènes induits dans le corps humain par des champs électromagnétiques de fréquence inférieure au GHz .,” Thèse de l’Ecole Centrale de Lyon, 2007.

[68] Ifac 2012, “Calculation of the Dielectric Properties of Body Tissues in the frequency range 10Hz-100GHz.” [Online]. Available: http://niremf.ifac.cnr.it/tissprop/htmlclie/htmlclie.htm#stsftag.

[69] O. Linderholm, “Two-dimensional microimpedance imaging for cell culture monitoring,” 2006.

[70] R. Igreja and C. J. Dias, “Analytical evaluation of the interdigital electrodes capacitance for a multi-layered structure,” *Sensors Actuators A Phys.*, vol. 112, no. 2–3, pp. 291–301, May 2004.

[71] V. 2010, *Coventor Ware ® ANALYZER*. 2010.

[72] E. McAdams and A. Lackermeier, “The linear and non-linear electrical properties of the electrode-electrolyte interface,” *Biosens. …*, vol. 10, p. 1995, 1995.

[73] “Machine de dépôt par pulvérisation cathodique.” [Online]. Available: http://www.lpmi.uhp-nancy.fr/SalleBlanche/description/pulve/fiche.html.

[74] “Aligneuse de masque et insolateur UV.” .

[75] “Dielectric Constants of Various Materials,” 2014. [Online]. Available: http://fr.scribd.com/doc/204742510/Dielectric-Constants-of-Various-Materials#scribd.

[76] “A MEMS Clearinghouse and information portal for the MEMS and Nanotechnology community.” [Online]. Available: https://www.memsnet.org/material/glasssio2bulk/?keywords=glass.

[77] D. Retalis, A. Pitta, and P. Psallidas, “The conductivity of the air and other electrical parameters in relation to meteorological elements and air pollution in Athens,” *Meteorol. Atmos. Phys.*, vol. 46, pp. 197–204, 1991.

[78] F. Jaspard and M. Nadi, “Dielectric properties of blood: an investigation of temperature dependence.,” *Physiol. Meas.*, vol. 23, no. 3, pp. 547–554, 2002.

[79] F. Jaspard, M. Nadi, and A. Rouane, “Dielectric properties of blood: an investigation of haematocrit dependence.,” *Physiol. Meas.*, vol. 24, no. 1, pp. 137–147, 2003.

[80] Frédéric Jaspard, “Caractérisation diélectrique du sang par spectroscopie de bio-impédance dans la bande [1 MHz -1 GHz] : Conception et réalisation d’une cellule de mesure,” Thèse de l’Université Henri Poincaré, Nancy I, 2001.

[81] J. C. Lin and S. M. Michaelson, *Biological Effects and Health Implications of Radiofrequency Radiation*. 1987.

[82] S. Gabriel, R. W. Lau, and C. Gabriel, “The dielectric properties of biological tissues: III. Parametric models for the dielectric spectrum of tissues.,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 41, no. 11, pp. 2271–93, Nov. 1996.

Annexes

A. Calcul de la capacité C et de la conductance G entre des électrodes positives et négatives d'un capteur composé de deux électrodes plates, en parallèle sans la double couche

Les figures 1 et 2 présentent deux électrodes plates carrées (côté : 100µm, épaisseur : 1µm). Ces électrodes sont espacées de d = 2µm. La permittivité relative du milieu sous test est $\varepsilon_r = 12$ et la conductivité $\sigma = 0{,}1$S/m.

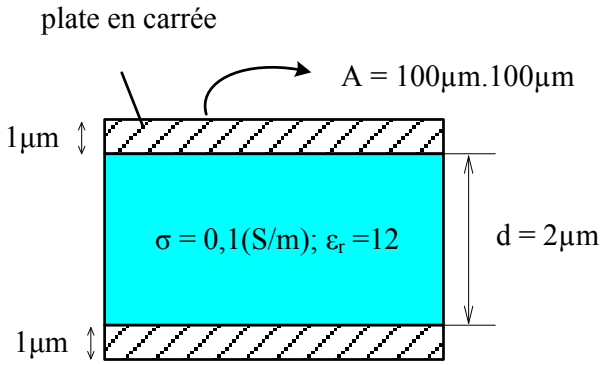


Figure 1. Modèle plaques parallèles

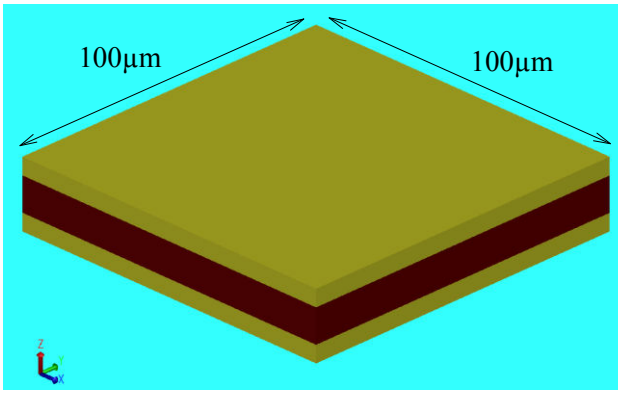


Figure 2. Vue 3D, modèle plaques parallèles par CoventorWare®

En appliquant l'équation (2.1) et (2.2), nous pouvons calculer la capacité C et la conductance G entre les deux plates :

$$\begin{cases} C = \dfrac{A\varepsilon_0\varepsilon_r}{d} = \dfrac{(100\mu m.100\mu m).\left(8{,}8542.10^{-6}\ \dfrac{pF}{\mu m}\right).12}{2\mu m} = 5{,}313.10^{-1}\,(pF) \\ G = \dfrac{\sigma.A}{d} = \dfrac{\left(10^{5}\ \dfrac{pS}{\mu m}\right).(100\mu m.100\mu m)}{2\mu m} = 5.10^{8}\,(pS) \end{cases}$$

La simulation par CoventorWare donne les valeurs suivantes :

Capacitance(pF)

	t1	Conductor_0_Conductor_0	Conductor_0_Conductor_1	Conductor_1_Conductor_0	Conductor_1_Conductor_1
Step 1	10	5,467694E-01	-5,351828E-01	-5,24434E-01	5,360272E-01
Step 2	100	5,373704E-01	-5,352295E-01	-5,338352E-01	5,359998E-01
Step 3	1000	5,363144E-01	-5,351371E-01	-5,348919E-01	5,360863E-01
Step 4	1,0E04	5,36187E-01	-5,350691E-01	-5,350191E-01	5,361538E-01
Step 5	1,0E05	5,361841E-01	-5,350703E-01	-5,35022E-01	5,361525E-01
Step 6	1,0E06	5,361825E-01	-5,350701E-01	-5,350236E-01	5,361529E-01
Step 7	1,0E07	5,361814E-01	-5,3507E-01	-5,350226E-01	5,361529E-01
Step 8	1,0E08	5,361883E-01	-5,350744E-01	-5,350286E-01	5,361594E-01
Step 9	1,0E09	5,361993E-01	-5,350827E-01	-5,350377E-01	5,361716E-01
Step 10	1,0E10	5,361996E-01	-5,350829E-01	-5,35038E-01	5,36172E-01
Step 11	1,0E11	5,361996E-01	-5,35083E-01	-5,35038E-01	5,36172E-01
Step 12	1,0E12	5,361996E-01	-5,35083E-01	-5,35038E-01	5,36172E-01

Conductance(pS)

	t1	Conductor_0_Conductor_0	Conductor_0_Conductor_1	Conductor_1_Conductor_0	Conductor_1_Conductor_1
Step 1	10	1.#QNAN	1.#QNAN	1.#QNAN	1.#QNAN
Step 2	100	1.#QNAN	1.#QNAN	1.#QNAN	1.#QNAN
Step 3	1000	1.#QNAN	1.#QNAN	1.#QNAN	1.#QNAN
Step 4	1,0E04	1.#QNAN	1.#QNAN	1.#QNAN	1.#QNAN
Step 5	1,0E05	1.#QNAN	1.#QNAN	1.#QNAN	1.#QNAN
Step 6	1,0E06	1.#QNAN	1.#QNAN	1.#QNAN	1.#QNAN
Step 7	1,0E07	1.#QNAN	1.#QNAN	1.#QNAN	1.#QNAN
Step 8	1,0E08	4,998399E08	-5,008928E08	-5,008538E08	4,99821E08
Step 9	1,0E09	4,998304E08	-5,008856E08	-5,008459E08	4,998103E08
Step 10	1,0E10	4,9983E08	-5,008854E08	-5,008457E08	4,9981E08
Step 11	1,0E11	4,998298E08	-5,008852E08	-5,008459E08	4,998102E08
Step 12	1,0E12	4,998277E08	-5,008835E08	-5,00848E08	4,99812E08

Notons que en basse fréquence $\left(\omega \ll \frac{\sigma}{\varepsilon}\right)$, le module de calcul ‘’MemElectro’’ est incapable de calculer avec précision la charge/courant sur les surfaces de conducteurs parfaits en contact avec un matériau diélectrique à pertes [71].

Les résultats obtenus pour la capacité et la conductance par calcul et par simulation avec CoventorWare sont les mêmes ; ce qui prouve que le logiciel est digne de confiance.

B. Calcul de la capacité C et de la conductance G entre des électrodes positives et négatives d'un capteur composé de deux électrodes plates, en parallèle avec la double couche

Les figures 3 et 4 présentent deux électrodes plates carrées, (côté : 100µm, épaisseur : 1µm), entre les deux électrodes, nous insérons deux diélectriques d'épaisseurs d_1 =2µm et d_2 = 1µm. Les permittivités relatives du milieu sous test sont ε_{r1} = 12, ε_{r2} = 4 et les conductivités sont σ_1 = 0,1S/m, σ = 0S/m.

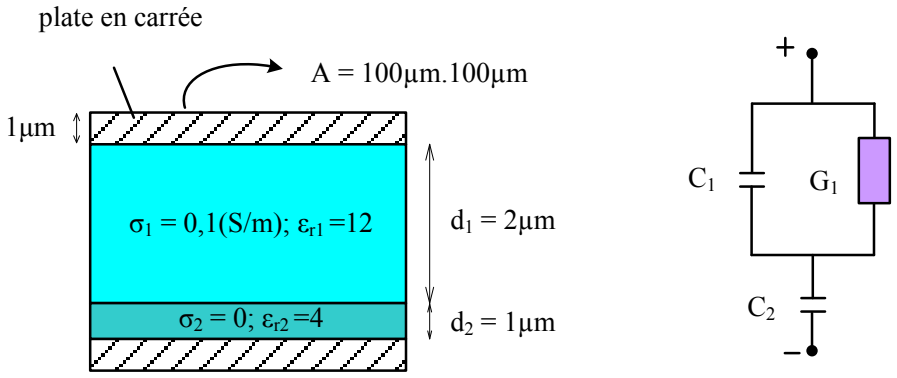


Figure 3. Modèle plaques parallèles et le cuir équivalence du modèle

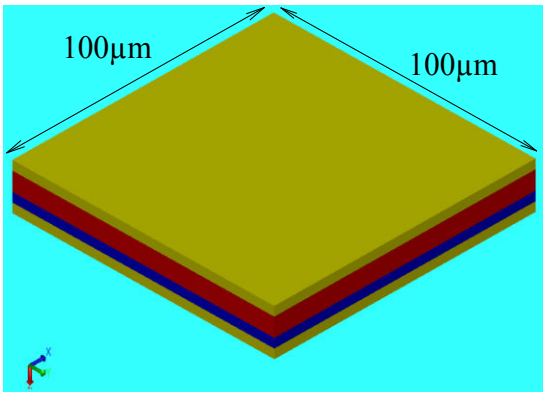


Figure 4. Vue 3D, modèle plaques parallèles par CoventorWare®

En appliquant l'équation (2.1) et (2.2), nous pouvons calculer la capacité C et la conductance G entre les deux plates:

$$\begin{cases} C_1 = \dfrac{A\varepsilon_0\varepsilon_{r1}}{d_1} = \dfrac{(100\mu m.100\mu m).\left(8{,}8542.10^{-6}\ \dfrac{pF}{\mu m}\right).12}{2\mu m} = 5{,}313.10^{-1}(pF) \\ G_1 = \dfrac{\sigma_1.A}{d_1} = \dfrac{\left(10^{5}\ \dfrac{pS}{\mu m}\right).(100\mu m.100\mu m)}{2\mu m} = 5.10^{8}(pS) \end{cases}$$

$$\begin{cases} C_2 = \dfrac{A\varepsilon_0\varepsilon_{r2}}{d_2} = \dfrac{(100\mu m.100\mu m).\left(8{,}8542.10^{-6}\ \dfrac{pF}{\mu m}\right).4}{1\mu m} = 3{,}542.10^{-1}(pF) \\ G_2 = \dfrac{\sigma_2.A}{d_2} = 0 \end{cases}$$

$$Y_{totale} = G_{totale} + j\omega C_{totale}$$

$$= \frac{1}{\dfrac{1}{G_1 + j\omega C_1} + \dfrac{1}{j\omega C_2}} = \frac{j\omega C_2 G_1 - \omega^2 C_1 C_2}{G_1 + j\omega(C_1 + C_2)} = \frac{\left[j\omega C_2 G_1 - \omega^2 G_1 C_2^2\right].\left[G_1 - j\omega(C_1 + C_2)\right]}{G_1^2 + \omega^2(C_1 + C_2)^2}$$

$$= \underbrace{\frac{\omega^2 G_1 C_2^2}{G_1^2 + \omega^2(C_1 + C_2)^2}}_{G_{totale}} + j\omega \underbrace{\frac{C_2 G_1^2 + \omega^2 C_1 C_2 (C_1 + C_2)}{G_1^2 + \omega^2(C_1 + C_2)^2}}_{C_{totale}}$$

$$\Rightarrow \begin{cases} G_{totale} = \dfrac{\omega^2 G_1 C_2^2}{G_1^2 + \omega^2(C_1 + C_2)^2} \\ C_{totale} = \dfrac{C_2 G_1^2 + \omega^2 C_1 C_2 (C_1 + C_2)}{G_1^2 + \omega^2(C_1 + C_2)^2} \end{cases}$$

Le calcul théorique nous permet d'obtenir la capacité et la conductance en basses et hautes fréquences :

La conductance à très basses fréquences: $\lim_{\omega \to 0} G \to 0$

La conductance à des fréquences très élevées: $\lim_{\omega \to \infty} G = \dfrac{G_1 C_2^2}{(C_1 + C_2)^2} = \dfrac{5.10^8.\left(3{,}542.10^{-1}\right)^2}{\left(5{,}313.10^{-1} + 3{,}542.10^{-1}\right)^2} = 8.10^7\,(pS)$

La capacitance à très basses fréquences: $\lim_{\omega \to 0} C = C_2 = 3{,}542.10^{-1}\,(pF)$

La capacitance à des fréquences très élevées: $\lim_{\omega \to \infty} C = \dfrac{C_1 C_2}{C_1 + C_2} = \dfrac{\left(5{,}313.10^{-1}\right).\left(3{,}542.10^{-1}\right)}{\left(5{,}313.10^{-1}\right) + \left(3{,}542.10^{-1}\right)} = 2{,}125.10^{-1}\,(pF)$

Par simulation sous CoventorWare nous obtenons :

Capacitance(pF)

	t1	Copper2_Copper2	Copper2_Copper1	Copper1_Copper2	Copper1_Copper1
Step 1	10	3,602174E-01	-3,592941E-01	-4,025053E-01	3,75181E-01
Step 2	100	3,602174E-01	-3,592941E-01	-3,633784E-01	3,643292E-01
Step 3	1000	3,602174E-01	-3,592941E-01	-3,59317E-01	3,608051E-01
Step 4	1,0E04	3,602174E-01	-3,592941E-01	-3,589228E-01	3,604028E-01
Step 5	1,0E05	3,602172E-01	-3,592939E-01	-3,588972E-01	3,603682E-01
Step 6	1,0E06	3,601996E-01	-3,592762E-01	-3,588756E-01	3,603482E-01
Step 7	1,0E07	3,584574E-01	-3,575264E-01	-3,571251E-01	3,585898E-01
Step 8	1,0E08	2,80942E-01	-2,796778E-01	-2,792456E-01	2,803776E-01
Step 9	1,0E09	2,185421E-01	-2,170112E-01	-2,165496E-01	2,174169E-01
Step 10	1,0E10	2,174181E-01	-2,158823E-01	-2,154202E-01	2,162828E-01
Step 11	1,0E11	2,174067E-01	-2,15871E-01	-2,154088E-01	2,162713E-01
Step 12	1,0E12	2,174066E-01	-2,158708E-01	-2,154087E-01	2,162712E-01

Conductance(pS)

	t1	Copper2_Copper2	Copper2_Copper1	Copper1_Copper2	Copper1_Copper1
Step 1	10	1,084348E-06	-1,033813E-06	1.#QNAN	1.#QNAN
Step 2	100	1,011134E-04	-1,014232E-04	1.#QNAN	1.#QNAN
Step 3	1000	1,003167E-02	-1,00753E-02	1.#QNAN	1.#QNAN
Step 4	1,0E04	1,00238E00	-1,006705E00	1.#QNAN	1.#QNAN
Step 5	1,0E05	1,00233E02	-1,006638E02	1.#QNAN	1.#QNAN
Step 6	1,0E06	1,0022E04	-1,006509E04	1.#QNAN	1.#QNAN
Step 7	1,0E07	9,899705E05	-9,942268E05	1.#QNAN	1.#QNAN
Step 8	1,0E08	4,459158E07	-4,47828E07	-4,411102E07	4,22166E07
Step 9	1,0E09	7,969226E07	-8,003282E07	-7,937889E07	7,763165E07
Step 10	1,0E10	8,032469E07	-8,066781E07	-8,001425E07	7,826953E07
Step 11	1,0E11	8,033108E07	-8,067432E07	-8,002069E07	7,827565E07
Step 12	1,0E12	8,033191E07	-8,067635E07	-8,00194E07	7,827103E07

Notons qu'en basse fréquence $\left(\omega \ll \frac{\sigma}{\varepsilon}\right)$, le module de calcul ''MemElectro'' est incapable de calculer avec précision la charge/courant sur les surfaces de conducteurs parfaits en contact avec un matériau diélectrique à pertes [71].

Les résultats de la capacité et de la conductance sont également les mêmes.

C. Calcul de capacité C et de la conductance G entre des électrodes positives et négatives d'un capteur à électrodes interdigitées dans le cas sans la double couche

- **Par calcul :**

Comme mentionné ci-dessus dans le chapitre deux, l'impédance Z de l'échantillon est reliée aux propriétés électriques (conductivité σ et permittivité ε_r) par l'équation suivante :

$$Z_{mesure} = \frac{K_{cell}}{\sigma + j\omega\varepsilon_0\varepsilon_r} \Rightarrow Y_{mesure} = \frac{\sigma + j\omega\varepsilon_0\varepsilon_r}{K_{cell}} = G + j\omega C \Rightarrow \begin{cases} G = \dfrac{\sigma}{K_{cell}} \\ C = \dfrac{\varepsilon_0\varepsilon_{r.sang}}{K_{cell}} \end{cases}$$

Prenons l'exemple d'un capteur à électrodes interdigitées structuré par N = 70, W = S = 14,4µm, L=2mm chargé par un milieu sous test dont les paramètres sont : $\sigma = 0{,}7.10^{12}$(pS/m) ; $\varepsilon_{r.sang} = 80$. Ces paramètres est tirée de [67] ou [68].

Le facture géométrique du capteur est déterminé par :

$$K_{cell} = \frac{2}{L(N-1)} . \frac{K(k)}{K\left(\sqrt{1-k^2}\right)} = 14{,}5 m^{-1}$$

La capacité C et la conductance G sont déterminée par :

$$\begin{cases} G = \dfrac{\sigma}{K_{cell}} = \dfrac{0{,}7.10^{12}}{14{,}5} = 4{,}83.10^{10}(pS) \\ C = \dfrac{\varepsilon_o\varepsilon_{r.sang}}{K_{cell}} = \dfrac{8{,}8542.80}{14{,}5} = 48{,}85(pF) \end{cases}$$

- **En simulant par CoventorWare nous obtenons pour ce cas :**

Conductance(pS)

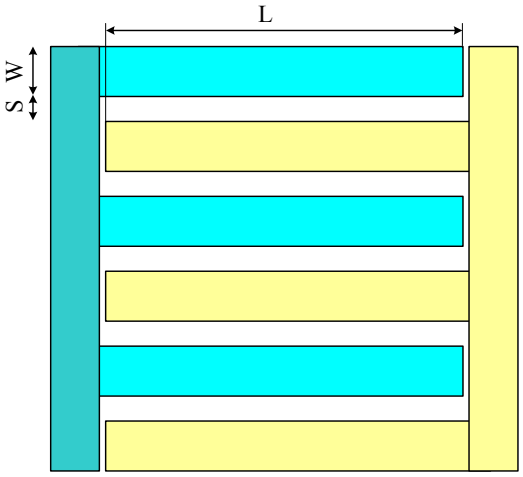
	Fr	Conductor_0_Conductor_0	Conductor_0_Conductor_1	Conductor_1_Conductor_0	Conductor_1_Conductor_1
Step 1	100	1.#QNAN	1.#QNAN	1.#QNAN	1.#QNAN
Step 2	1000	1.#QNAN	1.#QNAN	1.#QNAN	1.#QNAN
Step 3	1,0E04	1.#QNAN	1.#QNAN	1.#QNAN	1.#QNAN
Step 4	1,0E05	1.#QNAN	1.#QNAN	1.#QNAN	1.#QNAN
Step 5	1,0E06	1.#QNAN	1.#QNAN	1.#QNAN	1.#QNAN
Step 6	1,0E07	1.#QNAN	1.#QNAN	1.#QNAN	1.#QNAN
Step 7	1,0E08	4,287506E10	-4,286048E10	-4,281485E10	4,283234E10
Step 8	1,0E09	4,287611E10	-4,286147E10	-4,281575E10	4,283329E10
Step 9	1,0E10	4,287598E10	-4,286141E10	-4,28159E10	4,283337E10
Step 10	1,0E11	4,287804E10	-4,286229E10	-4,281288E10	4,28318E10
Step 11	1,0E12	4,287588E10	-4,282822E10	-4,28067E10	4,285928E10

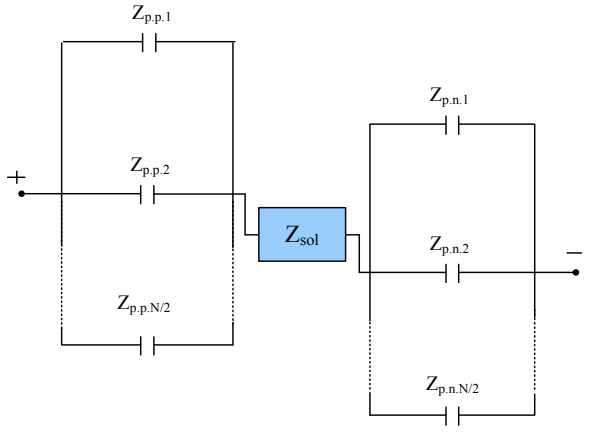
Capacitance(pF)

	Fr	Conductor_0_Conductor_0	Conductor_0_Conductor_1	Conductor_1_Conductor_0	Conductor_1_Conductor_1
Step 1	100	8,325275E01	-3,291168E01	-1,192242E01	5,359846E01
Step 2	1000	4,526738E01	-4,506434E01	-4,507111E01	4,315679E01
Step 3	1,0E04	4,451512E01	-4,438306E01	-4,404901E01	4,424205E01
Step 4	1,0E05	4,431751E01	-4,424986E01	-4,420723E01	4,428176E01
Step 5	1,0E06	4,430537E01	-4,425761E01	-4,4225E01	4,427573E01
Step 6	1,0E07	4,431691E01	-4,425795E01	-4,421143E01	4,427321E01
Step 7	1,0E08	4,431606E01	-4,425772E01	-4,421132E01	4,427264E01
Step 8	1,0E09	4,431507E01	-4,425673E01	-4,421032E01	4,427162E01
Step 9	1,0E10	4,431503E01	-4,425667E01	-4,421029E01	4,427161E01
Step 10	1,0E11	4,431504E01	-4,425667E01	-4,421028E01	4,427161E01
Step 11	1,0E12	4,431503E01	-4,425668E01	-4,421029E01	4,427161E01

D. Calcul de la capacitance et de la conductance d'un capteur à électrodes interdigitées : mesure de l'impédance du sang (avec double couche)

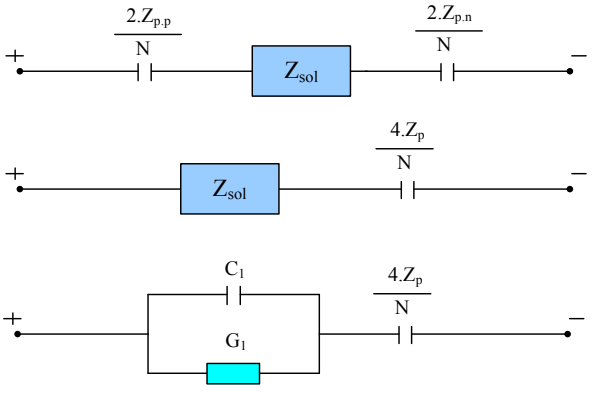
- **Analyse de la structure:**





Z_p: l'impédance polarization à une electrode:

$$Z_p = \frac{1}{j\omega . C_{DL}} \quad \text{où: } C_{DL} = \frac{A.\varepsilon_o.\varepsilon_{r.DL}}{d_{DL}} = \frac{L.W.\varepsilon_o.\varepsilon_{r.DL}}{d_{DL}}$$



L'impédance totale est: $Z_{totale} = \frac{1}{G_1 + j\omega\, C_1} + \frac{4}{j\omega\, NC_{DL}}$

$$\text{On met: } C_2 = \frac{NC_{DL}}{4} = \frac{NLW\varepsilon_o\varepsilon_{r.DL}}{4.d_{DL}} \quad => \quad Z_{totale} = \frac{1}{G_1 + j\omega\, C_1} + \frac{1}{j\omega\, C_2}$$

$$=> \quad Y_{totale} = G_{totale} + j\omega\, C_{totale}$$

$$= \frac{1}{\frac{1}{G_1 + j\omega C_1} + \frac{1}{j\omega C_2}}$$

$$= \frac{j\omega C_2 G_1 - \omega^2 C_1 C_2}{G_1 + j\omega(C_1 + C_2)}$$

$$= \frac{\left[j\omega\omega_2 G_1 - \omega^2 G_1 C_2^2\right]\left[G_1 - j\omega(C_1 + C_2)\right]}{G_1^2 + \omega^2(C_1 + C_2)^2}$$

$$= \underbrace{\frac{\omega^2 G_1 C_2^2}{G_1^2 + \omega^2(C_1 + C_2)^2}}_{G_{totale}} + j\omega \underbrace{\frac{C_2 G_1^2 + \omega^2 C_1 C_2(C_1 + C_2)}{G_1^2 + \omega^2(C_1 + C_2)^2}}_{C_{totale}}$$

$$\Rightarrow \begin{cases} G_{totale} = \dfrac{\omega^2 G_1 C_2^2}{G_1^2 + \omega^2(C_1 + C_2)^2} \\ C_{totale} = \dfrac{C_2 G_1^2 + \omega^2 C_1 C_2(C_1 + C_2)}{G_1^2 + \omega^2(C_1 + C_2)^2} \end{cases}$$

Aux basses fréquences, nous avons : $\lim_{\omega \to 0} C_{totale} = C_2$

$$=> \frac{\varepsilon_o\varepsilon_{r.basse_fréquence}}{K_{cell}} = \frac{N}{4} \cdot \frac{LW\varepsilon_o\varepsilon_{r.DL}}{d_{DL}}$$

$$=> \frac{\varepsilon_{r.DL}}{d_{DL}} = \frac{4.\varepsilon_{r.basse_fréquence}}{NLWK_{cell}}$$

- **En prenant l'exemple du capteur précédent N = 70 électrodes :**

- **Par calcul :**

Les paramètres : N = 70 ; W=S=14,4(µm) ; L = 2.10^{-3}(m) ; K_{cell} = 14,5(m^{-1})

Milieu à analyser (sang) : $\sigma = 0{,}7.10^{12}\left(\frac{pS}{m}\right)$; $\varepsilon_{r.sang} = 80$; $\varepsilon_0 = 8{,}8542\left(\frac{pF}{m}\right)$

$$\begin{cases} G_1 = \dfrac{\sigma}{K_{cell}} = \dfrac{0{,}7.10^{12}}{14{,}5} = 4{,}83.10^{10}\,(pS) \\ C_1 = \dfrac{\varepsilon_o\varepsilon_{r.sang}}{K_{cell}} = \dfrac{8{,}85.80}{14{,}5} = 48{,}85(pF) \end{cases}$$

$$\frac{\varepsilon_{r.DL}}{d_{DL}} = \frac{4.\varepsilon_{r.basse_fréquence}}{NLWK_{cell}} = \frac{4.5300}{70.2.10^{-3}14,4.14,5} = 725\,\mu m^{-1}$$

Pour la simulation, on peut choisir : $\begin{cases} d_{DL} = 1\mu m \\ \varepsilon_{r.DL} = 725 \end{cases}$

$$C_2 = \frac{N}{4}\frac{LW\varepsilon_o\varepsilon_{r.DL}}{d_{DL}} = \frac{70.\left(2.10^{-3}m\right).\left(14,4\,\mu m\right).\left(8,85\frac{pF}{m}\right).\left(725\right)}{4.\left(1\mu m\right)} = 3,2.10^3\left(pF\right)$$

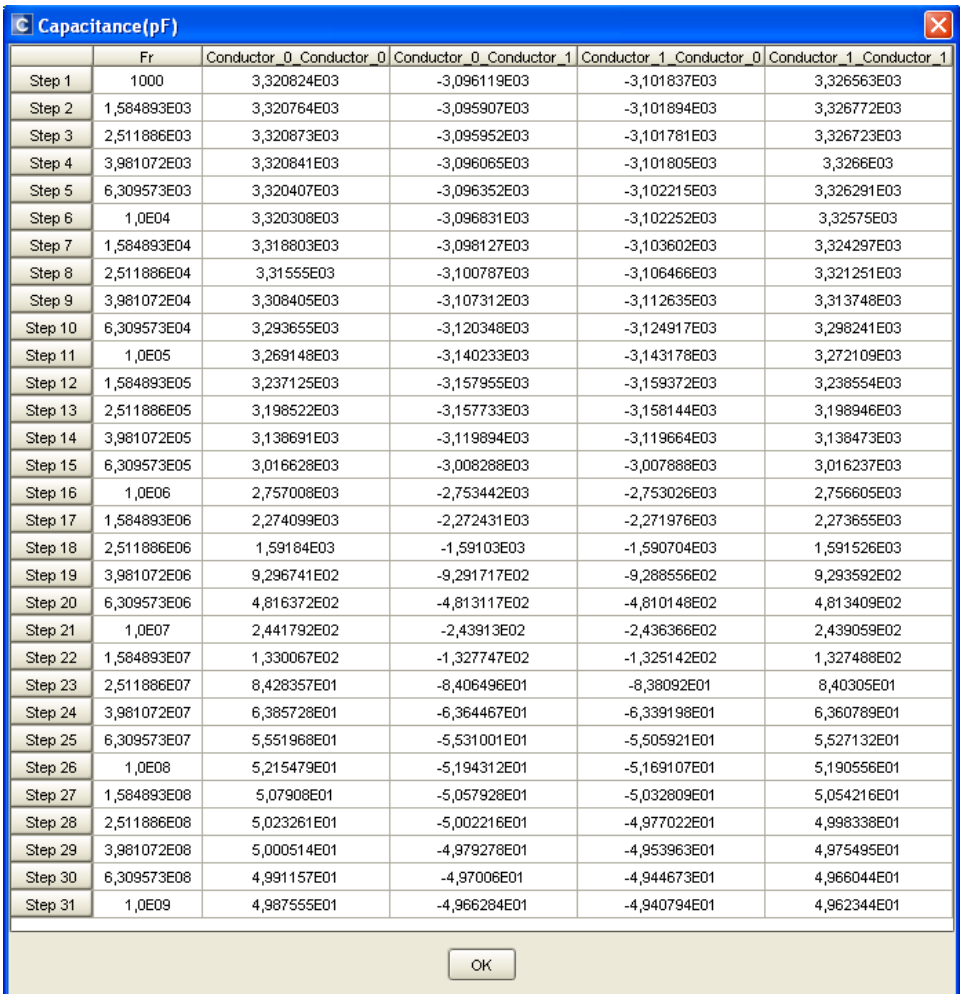
Aux basses fréquences, la conductance totale tend vers zéro (proportionnelle à ω^2) et la capacité devient C_2.

$$\begin{cases} G_{totale} \to 0 \\ C_{totale} = C_2 = 3,2.10^3\left(pF\right) \end{cases}$$

Aux fréquences très élevées, la capacité domine, et la capacité équivalente est C_1 en série avec C_2

$$\begin{cases} G_{totale} = \dfrac{G_1C_2^2}{\left(C_1+C_2\right)^2} = \dfrac{4,83.10^{10}.\left(3.2.10^3\right)^2}{\left(48,85+3,2.10^3\right)^2} = 4,68.10^{10}pS \\ C_{totale} = \dfrac{C_1C_2}{C_1+C_2} = \dfrac{48,85.3,2.10^3}{48,85+3,2.10^3} = 48,1pF \end{cases}$$

- **En stimulant par CoventorWare nous obtenons pour cette configuration :**



Capacitance(pF)

	Fr	Conductor_0_Conductor_0	Conductor_0_Conductor_1	Conductor_1_Conductor_0	Conductor_1_Conductor_1
Step 1	1000	3,320824E03	-3,096119E03	-3,101837E03	3,326563E03
Step 2	1,584893E03	3,320764E03	-3,095907E03	-3,101894E03	3,326772E03
Step 3	2,511886E03	3,320873E03	-3,095952E03	-3,101781E03	3,326723E03
Step 4	3,981072E03	3,320841E03	-3,096065E03	-3,101805E03	3,3266E03
Step 5	6,309573E03	3,320407E03	-3,096352E03	-3,102215E03	3,326291E03
Step 6	1,0E04	3,320308E03	-3,096831E03	-3,102252E03	3,32575E03
Step 7	1,584893E04	3,318803E03	-3,098127E03	-3,103602E03	3,324297E03
Step 8	2,511886E04	3,31555E03	-3,100787E03	-3,106466E03	3,321251E03
Step 9	3,981072E04	3,308405E03	-3,107312E03	-3,112635E03	3,313748E03
Step 10	6,309573E04	3,293655E03	-3,120348E03	-3,124917E03	3,298241E03
Step 11	1,0E05	3,269148E03	-3,140233E03	-3,143178E03	3,272109E03
Step 12	1,584893E05	3,237125E03	-3,157955E03	-3,159372E03	3,238554E03
Step 13	2,511886E05	3,198522E03	-3,157733E03	-3,158144E03	3,198946E03
Step 14	3,981072E05	3,138691E03	-3,119894E03	-3,119664E03	3,138473E03
Step 15	6,309573E05	3,016628E03	-3,008288E03	-3,007888E03	3,016237E03
Step 16	1,0E06	2,757008E03	-2,753442E03	-2,753026E03	2,756605E03
Step 17	1,584893E06	2,274099E03	-2,272431E03	-2,271976E03	2,273655E03
Step 18	2,511886E06	1,59184E03	-1,59103E03	-1,590704E03	1,591526E03
Step 19	3,981072E06	9,296741E02	-9,291717E02	-9,288556E02	9,293592E02
Step 20	6,309573E06	4,816372E02	-4,813117E02	-4,810148E02	4,813409E02
Step 21	1,0E07	2,441792E02	-2,43913E02	-2,436366E02	2,439059E02
Step 22	1,584893E07	1,330067E02	-1,327747E02	-1,325142E02	1,327488E02
Step 23	2,511886E07	8,428357E01	-8,406496E01	-8,38092E01	8,40305E01
Step 24	3,981072E07	6,385728E01	-6,364467E01	-6,339198E01	6,360789E01
Step 25	6,309573E07	5,551968E01	-5,531001E01	-5,505921E01	5,527132E01
Step 26	1,0E08	5,215479E01	-5,194312E01	-5,169107E01	5,190556E01
Step 27	1,584893E08	5,07908E01	-5,057928E01	-5,032809E01	5,054216E01
Step 28	2,511886E08	5,023261E01	-5,002216E01	-4,977022E01	4,998338E01
Step 29	3,981072E08	5,000514E01	-4,979278E01	-4,953963E01	4,975495E01
Step 30	6,309573E08	4,991157E01	-4,97006E01	-4,944673E01	4,966044E01
Step 31	1,0E09	4,987555E01	-4,966284E01	-4,940794E01	4,962344E01

OK

Conductance(pS)

	Fr	Conductor_0_Conductor_0	Conductor_0_Conductor_1	Conductor_1_Conductor_0	Conductor_1_Conductor_1
Step 1	1000	1,395973E04	-1,635387E03	-2,269107E03	1,459169E04
Step 2	1,584893E03	3,495146E04	-4,898663E03	-5,809439E03	3,586065E04
Step 3	2,511886E03	8,878066E04	-1,143308E04	-1,360945E04	9,094209E04
Step 4	3,981072E03	2,219665E05	-2,919096E04	-3,521088E04	2,280092E05
Step 5	6,309573E03	5,58625E05	-7,157032E04	-8,736791E04	5,743995E05
Step 6	1,0E04	1,401367E06	-1,904194E05	-2,212783E05	1,432285E06
Step 7	1,584893E04	3,494002E06	-4,891684E05	-5,818265E05	3,58678E06
Step 8	2,511886E04	8,677981E06	-1,332336E06	-1,55978E06	8,905961E06
Step 9	3,981072E04	2,121984E07	-3,947155E06	-4,495132E06	2,176857E07
Step 10	6,309573E04	5,031812E07	-1,304805E07	-1,426344E07	5,153546E07
Step 11	1,0E05	1,146478E08	-4,537154E07	-4,748204E07	1,167617E08
Step 12	1,584893E05	2,546007E08	-1,488611E08	-1,518736E08	2,576191E08
Step 13	2,511886E05	5,726271E08	-4,385234E08	-4,424958E08	5,766049E08
Step 14	3,981072E05	1,329004E09	-1,177596E09	-1,181293E09	1,332707E09
Step 15	6,309573E05	3,11006E09	-2,94998E09	-2,953626E09	3,113712E09
Step 16	1,0E06	7,024985E09	-6,861657E09	-6,86502E09	7,028368E09
Step 17	1,584893E06	1,43755E10	-1,42086E10	-1,421133E10	1,437821E10
Step 18	2,511886E06	2,481392E10	-2,464519E10	-2,464983E10	2,481875E10
Step 19	3,981072E06	3,505947E10	-3,489124E10	-3,489299E10	3,506133E10
Step 20	6,309573E06	4,220836E10	-4,203565E10	-4,20352E10	4,220801E10
Step 21	1,0E07	4,627376E10	-4,610412E10	-4,610441E10	4,627419E10
Step 22	1,584893E07	4,839094E10	-4,822001E10	-4,821934E10	4,839039E10
Step 23	2,511886E07	4,940887E10	-4,924E10	-4,923838E10	4,940737E10
Step 24	3,981072E07	4,986276E10	-4,969354E10	-4,969302E10	4,986243E10
Step 25	6,309573E07	5,005901E10	-4,989054E10	-4,989138E10	5,005999E10
Step 26	1,0E08	5,015391E10	-4,998372E10	-4,998326E10	5,01535E10
Step 27	1,584893E08	5,020813E10	-5,003799E10	-5,00385E10	5,020876E10
Step 28	2,511886E08	5,024191E10	-5,007415E10	-5,007611E10	5,024399E10
Step 29	3,981072E08	5,026407E10	-5,009473E10	-5,009537E10	5,026474E10
Step 30	6,309573E08	5,027486E10	-5,010565E10	-5,010502E10	5,027398E10
Step 31	1,0E09	5,027742E10	-5,01082E10	-5,011124E10	5,028035E10

OK

E. Détails des étapes et paramètres utilisées pour la fabrication du capteur

22/07/2014 : Echantillon ISIS-TT-02_22072014 (claudel)

Substrat: Verre

Editer l'étape

22/07/2014 : Etape de chimie (claudel)

- **Nettoyage**: Avec NaOH pendant 600s à 20°C avec ultrason
- **Rincage**: Avec Eau deionise pendant 10s à 20°C sans ultrason

Editer l'étape

22/07/2014 : Etape de chimie (claudel)

- **Nettoyage**: Avec RBS pendant 600s à 20°C avec ultrason
- **Rincage**: Avec Eau deionise pendant 20s à 20°C sans ultrason

Editer l'étape

22/07/2014 : Etape de chimie (claudel)

- **Nettoyage**: Avec Acetone pendant 600s à 20°C avec ultrason
- **Rincage**: Avec isopropanol pendant 60s à 20°C sans ultrason

Editer l'étape

22/07/2014 : Dépôt sur AC450 (claudel)

Dépôt de Ta

- **Cible en DC**: Cible Ta puissance DC 110 W (courant: 0.32 A, tension: 341 V)
- **Gaz de process:** Argon 16 sccm, Oxygène 0 sccm, Azote 0 sccm
- **Pression:** 0.0035 mbar
- **Durée du dépôt:** 10 s
- **Température du porte substrat:** 0 °C
- **Porte substrat:** Position: 45 °

Editer l'étape

22/07/2014 : Dépôt sur AC450 (claudel)

Dépôt de Pt

- **Cible en DC**: Cible Pt puissance DC 100 W (courant: 0.23 A, tension: 451 V)

- **Gaz de process:** Argon 16 sccm, Oxygène 0 sccm, Azote 0 sccm
- **Pression:** 0.0035 mbar
- **Durée du dépôt:** 64 s
- **Température du porte substrat:** 0 °C
- **Porte substrat:** Position: 135 °

Editer l'étape

24/07/2014 : Etape de lithographie UV (claudel)

- **Masque utilisé**: ISIS_TT_2014, motif:
- **Résine utilisée**:1813
- **Paramètres tournette Spin150**:

	Vitesse	Temps	Accélération
Etape 1	10000tr/min	60s	7000tr/min/s

- **Recuit** avec hotplate à 115°C pendant 60s
- **Insolation** sur MJB4 pendant 20s soit 142mJ/cm2 **Contact** vaccum
- **Etape de développement**: Avec MF319 pendant 40s à 20°C sans ultrason
- **Etape de rinçages**: Avec Eau deionise pendant 10s à 20°C sans ultrason

Editer l'étape

25/07/2014 : Gravure par faisceau d'ion (claudel)

- **Gravure IBE n°G001647** avec Ar, pression 0.000460526 mbar
- **Angle de gravure**: 15 °, rotation : oui
- **Faisceau**: Tension 200 V, courant 50 mA
- **Echantillon**: Tension Vcc -60 V, courant 2.6 mA
- **Puissance émise**: 72 W (réfléchie 3 W)
- **Au total**: Temps de gravure 2300 s, dose 0 mA.min

Editer l'étape

30/07/2014 : Etape de chimie (claudel)

- **Retrait Résine**: Avec acétone pendant 300s à 20°C avec ultrason
- **Rincage**: Avec isopropanol pendant 10s à 20°C sans ultrason

Editer l'étape

30/07/2014 : Etape de lithographie UV (claudel)

- **Masque utilisé**: ISIS_TT2, motif:
- **Résine utilisée**:SU-8 3050
- **Paramètres tournette Spin150**:

	Vitesse	Temps	Accélération
Etape 1	1000tr/min	60s	200tr/min/s

- **Recuit** avec hot plate à 95°C pendant 2700s
- **Insolation** sur MJB4 pendant 60s soit 426mJ/cm2 **Contact** vaccum
- **Etape de développement**: Avec Dev SU-8 pendant 600s à 20°C sans ultrason
- **Etape de rinçage**: Avec isopropanol pendant 10s à 20°C sans ultrason

Résine encore non solidifiée après le recuit de 45 min à 95°C

Second recuit d'1 heure à 115°C

Editer l'étape

F. Les caractéristiques détaillées d'amplificateur HF2TA

Applications :

- General current amplifi\er (physics, biology, engineering)
- Accurate impedance measurements / 4 point measurements
- Scanning probe microscopy
- Electrical impedance spectroscopy (EIS)
- Electrical impedance tomography (EIT)
- Photodiode current amplification

Specifications :

Frequency Response	
frequency range (3 dB cut-off)	DC - 50 MHz (depends on R1,R2 settings)
frequency range with AC coupling	10 Hz - 50 MHz (depends on R1,R2 settings)
small signal bandwidth (0.1 Vpp)	50 MHz
large signal bandwidth (1 Vpp)	40 MHz
Input	
input current range	1 nA - 10 mA (depends on R1,R2,G1,G2 settings)
input noise current	50 fA - 150 pA (depends on R1,R2,G1,G2 settings)
input noise voltage (10 kHz)	5 nV/√Hz
input offset adjustment range	±10 mV
input current leakage (typical)	2 pA
input impedance (DC, Z // 15 pF)	50 Ω - 70 kΩ
input bias voltage range	±10 V
Gain	
transimpedance gain (R1,R2)	100 V/A - 100 MV/A
gain accuracy	±1%
output voltage gain (G1,G2)	G=1 or G=10
Auxiliary Output	
typical use	bias for external sensor (ex: photodetectors)
voltage range	±10 V
maximum current drive	10 mA

G. Informations complémentaires du HF2IS

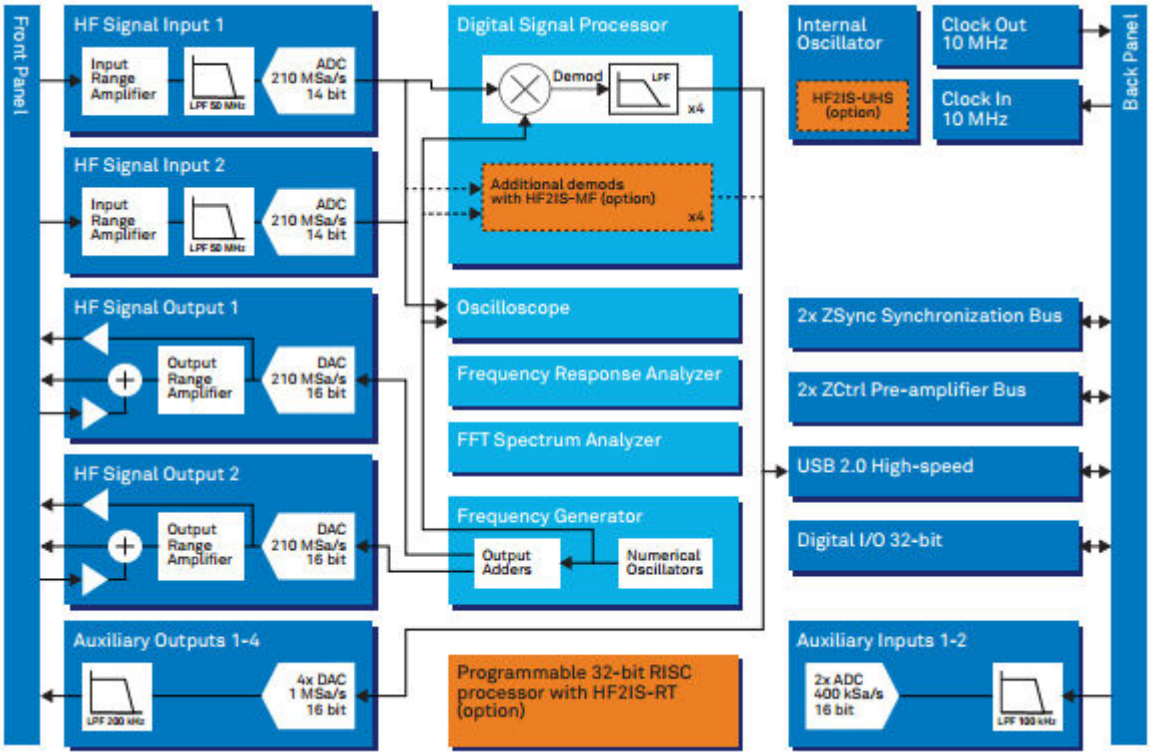


Schéma de principe du fonctionnement interne de l'appareil HF2IS

General:

- Dimensions: 45 x 35 x 10 cm (19" rack)
- Weight: 6.2 kg
- Power supply: 110-120 V, 220-240 V
  50/60 Hz

HF signal inputs:

- Frequency range: 0.7 µHz - 50 MHz
- Input impedance: 50 Ω or 1 MΩ || 20 pF
- Input noise voltage: 5 nV/√Hz (> 10 kHz)
- Impedance range: 100 mΩ - 10 GΩ
- Input range: ±3.3 V
- Input AC range: ±1.5 V (DC coupling)
- A/D conversion: 14 bit, 210 MSa/s

HF signal outputs:

- Frequency range: DC - 50 MHz
- Output ranges: ±10 mV, ±100 mV, ±1 V, ±10 V
- Signal adder: ±10 V, DC to 50 MHz
- Output current: 100 mA (max)

Demodulators and reference:

- Number of demodulators: 4 dual-phase
  8 with multi-frequency
- Output sample rate: USB: up to 460 kSa/s
  Aux outputs: 1 MSa/s
- Time constant: 1 µs to 500 s
- Measurement bandwidth: 80 µHz to 200 kHz
- Filter slope (dB/Oct): 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48
- X, Y, R, Θ samples: 64-bit full range
- Reference frequency res.: 0.7 µHz
- Reference phase res.: 1.0 µ°

Auxiliary and others

- High-speed outputs: 4 channels, ±10V, amplitude, phase, frequency, X/Y, value
- D/A converter: 16 bit, 1 MSa/s
- D/A analog bandwidth: 200 kHz
- High-speed inputs: 2 channels, ±10 V
- A/D converter: 16 bit, 400 kSa/s
- A/D analog bandwidth: 100 kHz
- Digital I/O: 16 bit in, 16 bit I/O, 50 MHz
- Other interfaces: clock input, USB 2.0, 2x ZCtrl, 2x ZSync

H. Calcul en détails des capacités moyennée et des permittivités relatives à vide

Fréquence (Hz)	Capacité du capteur 1 (F)	Capacité du capteur 2 (F)	Capacité du capteur 5 (F)	Capacité du capteur 7 (F)	Capacité du capteur 8 (F)
1.02353E+03	3.82803E-12	2.10623E-12	2.26725E-12	1.74077E-12	4.55724E-12
1.14976E+03	3.73453E-12	2.06167E-12	2.31205E-12	2.16341E-12	4.04641E-12
1.29155E+03	3.50904E-12	1.97738E-12	2.42003E-12	2.06975E-12	3.95806E-12
1.45083E+03	3.28926E-12	1.91805E-12	2.39401E-12	2.04862E-12	4.23338E-12
1.62975E+03	3.41192E-12	1.89928E-12	2.23058E-12	1.99994E-12	4.45381E-12
1.83074E+03	3.48345E-12	1.92657E-12	2.42519E-12	1.77822E-12	3.95066E-12
2.05651E+03	3.37193E-12	1.88163E-12	2.45565E-12	1.94251E-12	4.27153E-12
2.31013E+03	3.46245E-12	1.88447E-12	2.35958E-12	1.96044E-12	4.19109E-12
2.59502E+03	3.38658E-12	1.88236E-12	2.41556E-12	2.00391E-12	4.15743E-12
2.91505E+03	3.49937E-12	1.96495E-12	2.48395E-12	1.97339E-12	4.11654E-12
3.27455E+03	3.30282E-12	1.81728E-12	2.41620E-12	1.93925E-12	4.23989E-12
3.67838E+03	3.45588E-12	1.84343E-12	2.35284E-12	1.98807E-12	4.14351E-12
4.13201E+03	3.47357E-12	1.86909E-12	2.33634E-12	2.01126E-12	4.18021E-12
4.64159E+03	3.43297E-12	1.84122E-12	2.40192E-12	1.96328E-12	4.20080E-12
5.21401E+03	3.36562E-12	1.91864E-12	2.37880E-12	1.97825E-12	4.12203E-12
5.85702E+03	3.39369E-12	1.85755E-12	2.40325E-12	1.96320E-12	4.16518E-12
6.57933E+03	3.40270E-12	1.89079E-12	2.36424E-12	1.98703E-12	4.16406E-12
7.39072E+03	3.39570E-12	1.88170E-12	2.36244E-12	2.00006E-12	4.17633E-12
8.30218E+03	3.40352E-12	1.86777E-12	2.38286E-12	1.98585E-12	4.15814E-12
9.32603E+03	3.38021E-12	1.85659E-12	2.38193E-12	1.99296E-12	4.18437E-12
1.04762E+04	3.38623E-12	1.86917E-12	2.37290E-12	1.98606E-12	4.17078E-12
1.17681E+04	3.39288E-12	1.87965E-12	2.38498E-12	1.98153E-12	4.17268E-12
1.32194E+04	3.37384E-12	1.87012E-12	2.37917E-12	1.99442E-12	4.17824E-12
1.48497E+04	3.38166E-12	1.88057E-12	2.38602E-12	1.98098E-12	4.16654E-12
1.66810E+04	3.37997E-12	1.86507E-12	2.37619E-12	1.97895E-12	4.16989E-12
1.87382E+04	3.37498E-12	1.87520E-12	2.37637E-12	1.98531E-12	4.17277E-12
2.10490E+04	3.38426E-12	1.86846E-12	2.37931E-12	1.98891E-12	4.16860E-12
2.36449E+04	3.37275E-12	1.86699E-12	2.37548E-12	1.99165E-12	4.18101E-12
2.65609E+04	3.37060E-12	1.86360E-12	2.37945E-12	1.98680E-12	4.17453E-12
2.98365E+04	3.37161E-12	1.86571E-12	2.38343E-12	1.98562E-12	4.16803E-12
3.35160E+04	3.37300E-12	1.86273E-12	2.37776E-12	1.98728E-12	4.17149E-12
3.76494E+04	3.36844E-12	1.86939E-12	2.37681E-12	1.98426E-12	4.16233E-12
4.22924E+04	3.36275E-12	1.86340E-12	2.37569E-12	1.98216E-12	4.15725E-12
4.75081E+04	3.36041E-12	1.86292E-12	2.37600E-12	1.98231E-12	4.15881E-12
5.33670E+04	3.36241E-12	1.86620E-12	2.37371E-12	1.98053E-12	4.16266E-12
5.99484E+04	3.36212E-12	1.86327E-12	2.37443E-12	1.98193E-12	4.15828E-12
6.73415E+04	3.35616E-12	1.86049E-12	2.37490E-12	1.98187E-12	4.16064E-12
7.56463E+04	3.35474E-12	1.86151E-12	2.37283E-12	1.98097E-12	4.16181E-12
8.49753E+04	3.35400E-12	1.86074E-12	2.37326E-12	1.98181E-12	4.15578E-12
9.54548E+04	3.35509E-12	1.85696E-12	2.37231E-12	1.97962E-12	4.15677E-12
1.07227E+05	3.35084E-12	1.85690E-12	2.37066E-12	1.97970E-12	4.15615E-12
Capacité moyennée	3.49330E-12	1.93339E-12	2.43641E-12	2.02882E-12	4.27889E-12
Kcell	2.18000E+01	4.47400E+01	2.85000E+01	3.58000E+01	1.51000E+01
Pemittivité relative	8.60088E+00	9.76937E+00	7.84234E+00	8.20309E+00	7.29725E+00

Liste des publications

[1] T.-T. Ngo, H. Shirzadfar, D. Kourtiche, and M. Nadi, “A Planar Interdigital Sensor for Bio-impedance Measurement: Theoretical analysis, Optimization and Simulation,” *J. Nano- Electron. Phys.*, vol. 6, no. 1, pp. 1–7, 2014.

[2] 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,* Sep.2-4, Liverpool, UK.

[3] Thanh-Tuan Ngo, Ayoub Bourjilat, Djilali Kourtiche and Mustapha Nadi, “A planar interdigital micro sensor conception : Application to bio fluids measurement”, participé au congrès SF Nano 2014, Société Française de Nano médecine, 09-12 Décembre 2014, Nancy, France

Résumé

Cette thèse porte sur la conception et la réalisation de micros capteurs à électrodes interdigitées pour la caractérisation des milieux biologiques dans la gamme de fréquences : 100 kHz - 10 MHz. L'objectif principal de ce travail est l'optimisation géométrique de la structure d'un capteur à électrodes interdigitées afin d'élargir la plage fréquentielle de mesure en réduisant les effets de polarisation. Le premier chapitre synthétise les données fondamentales relatives au comportement électrique des tissus biologiques ainsi que leurs propriétés électriques notamment en basses fréquences. Le deuxième chapitre concerne une approche théorique pour l'optimisation du capteur pour élargir la bande de fréquence utile de mesure ; ce chapitre recommande également une nouvelle méthode pour déterminer les paramètres de la double couche à la surface en contact entre les électrodes et le milieu biologique. Dans le troisième chapitre nous proposons une modélisation tridimensionnelle du système d'électrodes chargé par un modèle du milieu biologique sous le logiciel ConventorWare®. Les résultats de simulation sont discutés. Les résultats obtenus nous permettent d'évaluer l'influence des paramètres géométriques de la structure interdigitée du capteur ainsi que les propriétés diélectriques du milieu sur l'impédance bioélectrique. Les facteurs d'influence en fonction de la fréquence sont ainsi maîtrisés lors de la conception d'u capteur interdigité destiné à la mesure de bioimpédance. Dans le quatrième chapitre, les dispositifs ainsi que la conception et la fabrication des composants développés au cours de cette thèse sont décrits. Dans le dernier chapitre, les mesures expérimentales effectuées avec de très faibles volumes de différentes solutions (solutions étalons, sang humain) par cinq micros capteurs à électrodes interdigitées. Les mesures sur les échantillons ainsi que la validation des théories d'optimisation ont été élaborées et discutées. Enfin nous avons comparé nos résultats à des valeurs publiées dans la littérature et nous avons justifié expérimentalement la théorie d'optimisation développée.

Mots-clés : Spectroscopie d'impédance électrique, bio-impédance, microélectrodes, capteurs à électrodes interdigitées, biocapteur.

Summary

This thesis focuses on the design and realization of interdigitated sensors for the electrical characterization of the biological medium within the frequency range: 100 kHz - 10 MHz. The main objective of this thesis is to optimize the geometry of the sensor structure according to the specificities of the interdigitated electrodes structure. This optimization leads to widen the measurement frequency range by reducing the effects of polarization at low frequency. The first chapter synthesizes the basics and fundamentals relative to the electric behavior of biological tissues as well as to their electric properties. The second chapter concerns a theoretical approach for the optimization of the sensor to widen the useful frequency band of measurement; this chapter also presents a new method to determine the parameters of the double layer at the contact interface between the electrodes and the biological medium. A three-dimensional modelling of the system, the electrodes being loaded with a biological medium, is implemented using ConventorWare® software and the results discussed in the third chapter. The results obtained allow us to evaluate the influence of the geometrical parameters of the interdigitated structure of the sensor as well as the dielectric properties of the medium on the bioelectric impedance. In the fourth chapter, the devices developed during this thesis are described. The design and the manufacturing of components are presented. The last chapter deals with the experimental measurements obtained with very small volumes of the different solutions (standard solutions, human blood) using five micro sensors that we built in the laboratory. The measurements as well as the validation of the theoretical approach are discussed. Finally we have compared our results with published values in the literature and validated our experimental and theoretical approaches developed in this work.

Keywords: Spectroscopy of electric impedance, bio-impedance, microelectrodes, sensors with interdigitated electrodes, biosensor.