

I- Introduction

La microfluidique est la science et la technologie des systèmes manipulant des fluides et dont au moins l'une des dimensions caractéristiques est de l'ordre du micromètre.

Définition



Fig. 1- Exemple de réseau microfluidique: structure veineuse d'une feuille d'érable.
Le reste de la feuille a été dissout par gravure pour ne conserver que les veines.

G.M. Whitesides définit la microfluidique comme « la science et la technologie des systèmes qui manipulent de petits volumes de fluides (10^{-9} à 10^{-18} litres), en utilisant des canaux de la dimension de quelques dizaines de micromètres ». Selon P. Tabeling, « on peut définir la microfluidique comme [une discipline] portant sur les écoulements de fluides simples ou complexes, mono ou multiphasiques, dans des microsystèmes artificiels, c'est-à-dire fabriqués à l'aide des nouvelles techniques ». Tabeling précise qu'il entend essentiellement par « nouvelles techniques » les techniques de microfabrication héritées de la micro-électronique. La première définition fait bien apparaître la dualité de la microfluidique: en tant que science, elle englobe l'étude des phénomènes et la mécanique des fluides à l'échelle micrométrique; en tant que technique, elle contient également une dimension applicative. Cependant, la définition de Whitesides fait porter le préfixe "micro" sur la dimension de canaux. Ce préfixe ne concerne pas les volumes de fluides qui, dans la définition de Whitesides, sont compris entre le nanolitre et l'attolitre. Or, certains systèmes microfluidiques, par exemple les dispositifs d'électromouillage sur diélectrique, fonctionnent en gouttes, sans canaux. Tabeling donne quant à lui une définition d'ingénieur qui, comme il le souligne lui-même, exclut l'ensemble des systèmes microfluidiques naturels, tels que les capillaires sanguins ou le transport de sève dans les plantes. On peut définir plus largement la microfluidique comme la science et la technologie des systèmes manipulant des fluides et dont au moins l'une des dimensions caractéristiques est de l'ordre du micromètre.

II- Développement

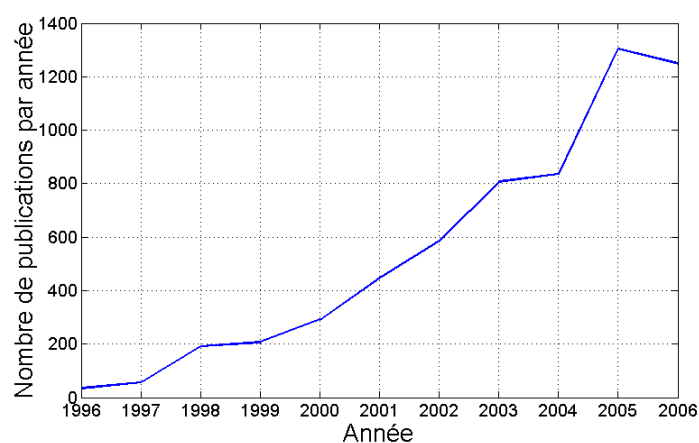


Fig. 2- Accroissement rapide du nombre de publications en relation avec le mot clé « microfluidics » à partir de la base de données de l'INSPEC de l'INIST.

La microfluidique est un domaine de recherche particulièrement dynamique, comme en témoigne une rapide analyse de la production scientifique mondiale (figure 2). Whitesides relie ce dynamisme à quatre thématiques principales : la chimie analytique, la biodéfense, la biologie moléculaire et la micro-électronique; tout d'abord, le succès des méthodes analytiques au format capillaire (chromatographie liquide à haute performance, électrophorèse) a conduit à miniaturiser davantage les dispositifs, afin d'améliorer la sensibilité et la résolution des analyses. Le développement de la microfluidique a également été abondamment subventionné par les agences militaires, afin de répondre au risque des armes chimiques et biologiques. Par ailleurs, la course au séquençage du génome humain, rapidement suivi par le protéome et le métabolome, ont rendu nécessaire le développement d'outils d'analyse haut débit hautement parallélisables. Enfin, la microfluidique a largement profité des techniques de microfabrication, développées à l'origine pour la micro-électronique et les microsystemes. Malgré ces facteurs et ce dynamisme, cette technique n'est pas encore, en 2008, très présente dans la vie quotidienne, en particulier dans le domaine de la santé. Une raison pouvant expliquer cette latence est que la microfluidique reste une discipline relativement jeune ; de très nombreux dispositifs ont été développés, enrichissant d'autant la boîte à outil microfluidique. Cependant, le problème reste leur intégration, leur assemblage cohérent et la possibilité d'utilisation du dispositif final par une personne non avertie. En ce sens, les tests de grossesse jetables, bien que plus simples, sont un exemple à suivre. La communauté scientifique reste cependant majoritairement confiante dans l'avenir de la microfluidique, qui a d'ailleurs été choisie en 2001 par la *Technology Review* du M.I.T. comme l'une des « dix techniques émergentes qui vont changer le monde ».

III- Historique

Même si les premiers systèmes faisant intervenir un élément microfluidique sont proposés dès les années 80 par la Recherche Académique, comme par exemple le chromatographe à gaz miniaturisé dans une puce de quelques centimètres de côté [1], c'est à partir des années 90 qu'un réel travail de miniaturisation commence dans les domaines de la chromatographie, des systèmes de séparation par électrophorèse, des pompes électroosmotiques, des mélangeurs, etc. [2].

Ainsi les premiers véritables systèmes microfluidiques intégrant de multiples fonctions ont commencé à voir le jour dans les années 90. On peut citer, par exemple, la puce à trois fonctions : mélange de réactifs, réaction enzymatique et séparation de Jacobson et al [3], et un système de titrage de solutés aqueux, intégrant des mélangeurs et des amplificateurs capables de faire de la digestion enzymatique et de l'électrophorèse de Burns et al [4].

Au début des années 2000, les premiers « laboratoires sur puce » commerciaux permettant d'identifier des fragments d'ADN, différents bio-objets comme des virus par séparation électrophorétique et les protéines. Dans cette catégorie, il faut citer le système Agilent 2100 Bionalyzer, commercialisé à partir de 1999 par la société Agilent Technologies : les échantillons à analyser sont très petits (entre 1 et 4µl) et l'analyse ne dure que 30 minutes (Figure 3a). Notons que, ces systèmes ont encore besoin d'un ordinateur relativement encombrant pour réaliser les traitements du signal, les analyses et la consultation des bases de données (Figure 3b), ce qui montre que tous les verrous technologiques d'intégration ne sont pas levés. Nous y reviendrons au cours du chapitre.

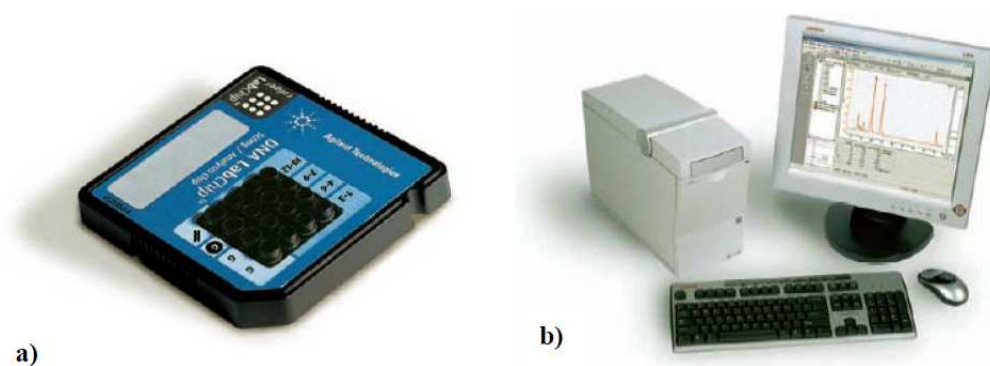


Figure 3. Système Agilent 2100 Bionalyzer:
a) microsystème fluidique
b) système d'analyse

Plus récemment, des systèmes ont été commercialisés pour détecter le niveau de glucose dans le sang et contrôler le diabète. La société Abbott Point of Care Inc. commercialise son dispositif FreeStyle Lite™ (à partir de mai 2007) qui prélève une très faible quantité de sang de 0,3µl (une goutte comparable à la taille de la tête d'une épingle) et fait l'analyse en 5 secondes environ. Le système fait 7,6×4×2cm soit un volume d'environ 63 cm³ (Figure 4)[5]. La même société commercialise aussi le système i-STAT® (Figure 5a).



a)



b)



Figure 4. Système FreeStyle Lite™ pour le contrôle de la diabète

Figure 5. Système i-STAT® a) cartouche jetable b) analyseur portable

Il s'agit d'un système d'analyse du sang à partir de faibles volumes prélevés, de 17 μ l jusqu'à 95 μ l. Le système utilise des cartouches jetables utilisables une seule fois. Les résultats des analyses sont donnés avec seulement 10 minutes d'analyse ce qui est extrêmement performant par rapport à des analyses classiques dans les laboratoires spécialisées qui peuvent prendre facilement une dizaine d'heures. A noter ici que les cartouches utilisent le principe d'un stockage de gaz comprimé. Quand les cartouches sont introduites dans le système d'analyse (Figure 5b), par action mécanique, une membrane éclate et libère le gaz qui pousse le fluide dans une canalisation pour permettre des analyses d'électrolytes, de chimie générale, des gaz et de l'hématologie. Les cartouches utilisés ont une surface d'environ 3 $\times$ 3cm, le système d'analyse fait 6,41 $\times$ 20,97 $\times$ 5,21cm avec un poids de 520g. Il faut une cartouche différente pour chaque analyse. Une amélioration possible du système, au delà de la réduction de ses dimensions, serait l'intégration de plusieurs analyses dans une seule cartouche ainsi que l'automatisation de l'actionnement. Ce système fonctionne avec une batterie de Lithium de 9V. [6].

D'autres systèmes microfluidiques commerciaux peuvent être trouvés [7], pour des applications comme la cristallisation de protéines, les immunoessais, l'administration de médicaments, les pompes d'infusion implantables, et autres systèmes non invasifs [8]...

IV- Applications

L'intérêt considérable porté aux microsystèmes provient d'un besoin de miniaturisation toujours plus poussé (réalisation d'opérations dans des endroits difficiles d'accès, mesure de pression ponctuelle, génération de déplacements infinitésimaux, contrôle de faibles volumes de fluide...). Ils offrent donc un large domaine d'applications:

IV- 1- Secteur de l' automobile:

- Accéléromètres pour Airbag
- Capteurs de pression au niveau de l'injection d'air dans les moteurs
- Capteurs de crevaisson

IV- 2- Aéronautique et défense:

- capteurs silicium pour les mesures d'altitude et le contrôle des commandes hydrauliques
- systèmes de mesures locales de turbulence ou de cisaillement
- actionneurs pour la modification des écoulements par exemple le long d'une aile d'avion

IV- 3- Domaine de l'environnement: réseaux de capteurs physico-chimiques

IV- 4- Agro-alimentaire

IV- 5- Secteur médical: micro-pompes implantables ou externes capables de délivrer et de réguler de faibles doses de médicaments. Ces micropompes sont souvent équipées de capteurs de pression ou de systèmes d'analyse chimique.

V- Fonctions microfluidiques

V- 1- Fonctions de base

La science de la microfluidique comporte plusieurs facettes ne se limitant pas à l'écoulement des fluides. On peut identifier plusieurs composantes d'un système microfluidique : les zones d'écoulement, les dispositifs d'actionnement et l'interface avec le monde extérieur. Les zones d'écoulement sont généralement des microcanaux fabriqués en technique polymère. Les techniques de micro-électronique fournissent de nombreuses techniques d'usinage de volume et de surface ; d'autres techniques, telles que le laminage de films secs, ont été développées plus spécifiquement pour les systèmes microfluidiques. La géométrie et le design des zones d'écoulement est également à prendre en compte : canaux droits simples, en forme de T ou même biomimétiques. Une autre fonction microfluidique de base est l'actionnement des fluides : ce terme recouvre l'injection, le déplacement contrôlé et les différentes opérations effectuées sur le fluide, comme le mélange. Ces fonctions sont implémentées par une variété de composants microfluidiques élémentaires : micropompes, microvalves, micromélangeurs, etc.. Le dernier aspect de la technique microfluidique est la connexion entre le système micrométrique et le monde extérieur. Il s'agit de développer des interfaces, si

possible normalisées, entre des systèmes d'échelles très différentes. Tous ces aspects ne recouvrent que les fonctions de base, que l'on rencontre généralement dans tout système microfluidique ; d'autres fonctions plus évoluées sont souvent ajoutées.

V- 2- Éléments magnétiques et optiques intégrés

En plus des fonctions de base, la boîte à outils du technologue en microfluidique est riche de nombreux éléments, notamment magnétiques et optiques. Les bobines et autres éléments magnétiques ont été intégrés à l'échelle micrométrique lors du développement des microsystèmes électromécaniques (*micro-electromechanical systems*, MEMS); l'application la plus connue de MEMS magnétiques (ou MagMEMS) est probablement les têtes d'enregistrement pour disques durs, fonctionnant sur le principe de la magnétorésistance géante. En microfluidique, les éléments magnétiques servent principalement à la manipulation d'échantillons : pompes, valves, mélangeurs, triage, séparation, etc. Les particules magnétiques (notamment les billes) sont particulièrement utilisées comme support solide pour les tests biologiques. Plus rarement, des fonctions magnétiques peuvent servir à la détection ; Trumbull et al. ont ainsi intégré sur puce un système de résonance magnétique nucléaire. À l'inverse, les composants optiques sont généralement utilisés pour la détection et plus rarement pour la manipulation d'échantillons; l'une des possibilités pour la détection intégrée est le couplage avec une fibre optique. Parfois, les rôles sont inversés : la microfluidique se met au service de l'optique; Psaltis et al. ont ainsi détaillé différentes applications d'« optofluidique », faisant ainsi référence aux systèmes optiques contrôlés par des composants microfluidiques; les fibres optiques microfluidiques ont d'ailleurs été mises en avant en 2004 par la *Technology Review* du M.I.T. comme l'une des « dix techniques émergentes qui vont changer le monde ».

VI- Microdispositifs fluidiques

VI- 1- Les microvalves:

Celles-ci peuvent être *actives* ou *passives*. Les microvalves passives laissent généralement l'écoulement s'effectuer dans une seule direction. Les microvalves actives peuvent être activées électrostatiquement (Fig. 6), magnétiquement (Fig. 7), thermo-pneumatiquement ou à l'aide d'éléments piézoélectriques (Fig. 8). Elles peuvent également bénéficier d'un actionnement thermo-électrique (Fig. 9).

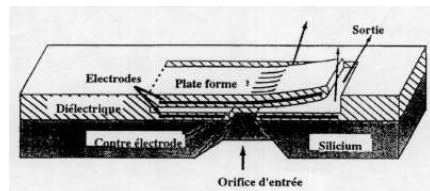


Figure 6 Microvalve électrostatique.

En exerçant une force électrostatique entre deux électrodes, on déforme une lame, ce qui dégage l'entrée afin de permettre l'écoulement.

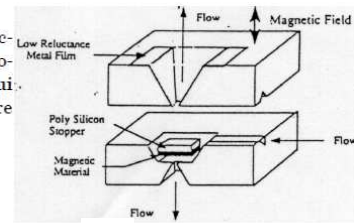


Fig 7 : Microvalve magnétique.

La valve fonctionne dans un champ magnétique qui permet le déplacement d'un taquet recouvert d'un matériau magnétique. L'écoulement se fait de l'entrée latérale vers le haut ou le bas.

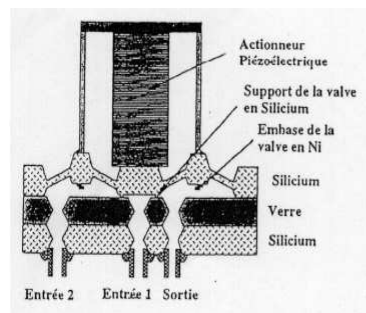


Figure 8 Microvalve piézo-électrique.

La déformation des éléments piézo-électriques entraîne l'ouverture ou la fermeture des valves.

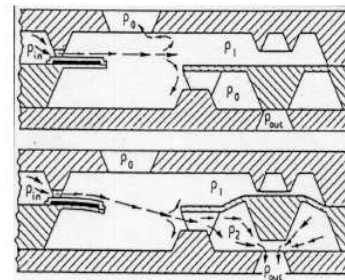


Figure 9 : Microvalve thermo-électrique.

Le chauffage entraîne la déformation d'éléments bimorphes qui déflect un jet permettant l'ouverture ou la fermeture de la valve.

VI- 2- Les micro-débitmètres (Fig. 10):

La mesure précise des débits dans les microsystèmes est un réel challenge. En 1992, Van Oudheusden a publié un rapport sur la conception et les applications de débitmètres basés sur un principe de mesure de transferts de chaleur dans le fluide. Ashauer *et al.* (1998) résument quatre principes de fonctionnement. Le premier est basé sur l'anémométrie thermique. Un thermocouple et une résistance chauffante sont placés à l'intérieur d'un canal. La vitesse de l'écoulement est calculée à partir de la puissance électrique nécessaire pour maintenir la résistance à une température constante. Le deuxième principe est basé sur le transfert de chaleur dans le fluide. Une structure constituée de deux thermocouples et d'une résistance chauffante est placée sur la paroi extérieure d'un canal. La mesure est obtenue en reliant le débit à l'énergie nécessaire pour chauffer le fluide. Le troisième principe est basé sur le précédent mais les deux thermocouples et la résistance sont placés à l'intérieur du canal. Enfin, le quatrième principe est basé sur la propagation d'une petite quantité d'énergie. Dans le canal, une résistance chauffante envoie une impulsion de chaleur dans le fluide. Un thermocouple mesure le temps que met cette énergie à arriver.

VI- 3- Les micro-amplificateurs (Fig. 11):

Les micro-amplificateurs fluidiques ont une structure simple et ne présentent pas de parties mobiles limitant ainsi les risques d'usure. Ils représentent une alternative au contrôle des écoulements de fluide dans les microstructures.

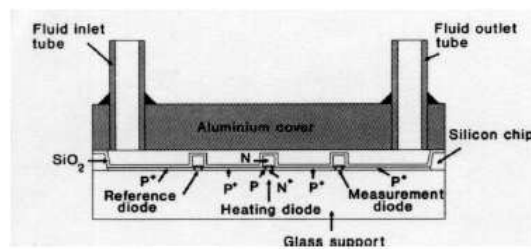


Fig 10 : Microdébitmètre.

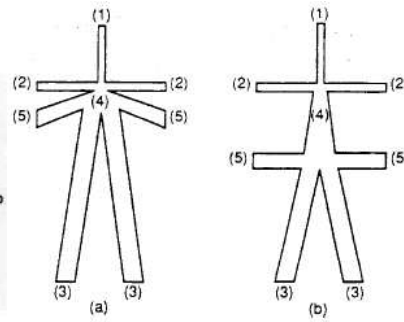


Fig 11 Amplificateurs fluidiques.
Furlan et Zemel, 1996.

- (a) amplificateur à déflexion de jet.
(b) amplificateur à attachement de jet à la paroi.
(1) entrée.
(2) orifices de contrôle.
(3) sortie.
(4) zone d'interaction.
(5) events.

Par l'intermédiaire d'une source de faible apport énergétique, on peut contrôler la direction d'un écoulement de plus grande énergie.

VI- 4- Autres :

Parmi les autres microsystèmes à fluides présents dans la littérature, nous pouvons citer les viscosimètres, les micro-injecteurs de bulles dont le principe a été utilisé pour les premières imprimantes à jet d'encre. Bien qu'il ne s'agisse pas de microsystèmes, les chromatographes à gaz font intervenir des écoulements en microtubes.

VII- Actionnement des fluides

- pompes
- générateur et contrôleur de pression
- pousse seringue
- vannes
- valves
- mélangeurs
- actionnement mécanique, chimique
- micropyrotechnie

VIII- Les micropompes

Parmi tous les microsystèmes à fluide, ce sont sans conteste les micropompes qui ont fait l'objet du plus grand nombre de réalisations. Les figures 12 à 16 représentent les schémas de principe de certaines micropompes rencontrées dans la littérature.

Les micropompes fonctionnent en régime pulsé. De la même manière que pour les valves, elles peuvent être activées magnéto-hydrodynamiquement (Le fonctionnement des micropompes MHD est basé sur le principe des forces de Lorentz. Un liquide conducteur initialement au repos est mis en mouvement par

l'intermédiaire d'un champ magnétique et électrique) ou à l'aide d'éléments piézoélectriques (Fig13), électrodynamiquement (Fig. 14), thermo-pneumatiquement (Fig. 15), pneumatiquement (Fig. 16). Elles peuvent fonctionner avec des parties mobiles (cantilever, valves à clapet...) ou sans parties mobiles : il s'agit alors de diodes fluidiques. Par exemple, les diodes fluidiques peuvent être des convergents ou divergents, des diodes Tesla ou vortex, l'écoulement étant privilégié dans un sens ou l'autre.

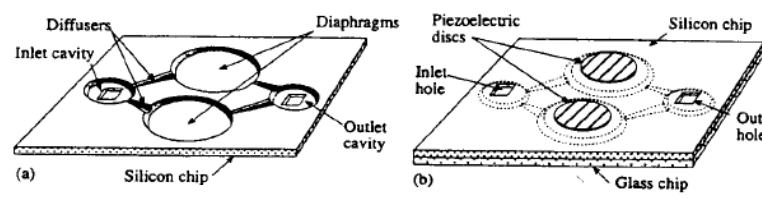


Fig 12 : Pompe. Olsson *et al.*, 1997.

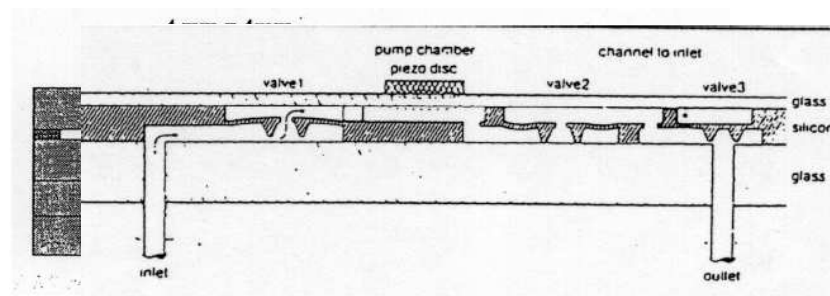


Fig 13 : Micropompe piézo-électrique. Esashi *et al.*, 1989.

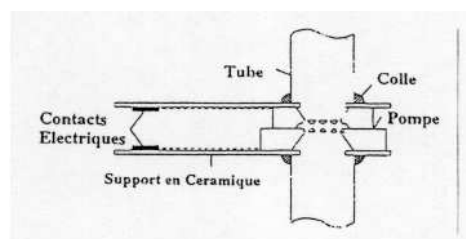
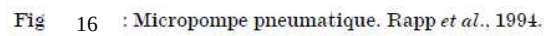
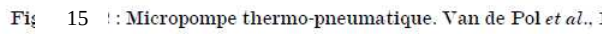


Fig 14 : Micropompe EHD (électrodynamique) Richter *et al.*, 1991.

Les micropompes EHD présentent l'avantage de ne pas comporter de parties mobiles. Les fluides utilisés sont des fluides polarisés (éthanol, propanol, acétone, eau déminéralisée). La micropompe comporte deux grilles placées l'une en face de l'autre. On alimente ces grilles électriquement et les forces électriques agissent directement sur le fluide et le mettent en mouvement.



- [1] P. Tabeling, *Introduction à la microfluidique*, Ed. Belin, Paris, 2003
- [2] N.-T. Nguyen and S. T. Wereley, *Fundamentals and Applications of Microfluidics*, Ed. Artech House, 2002.
- [3] S. Jacobson, R. Hergenroder, A. Moore, J. Ramsey, Precolumn Reactions with Electrophoretic Analysis Integrated on a Microchip, *Anal. Chem.*, Vol. 66, 1994, pp. 4127-4132.
- [4] M. Burns et al, An Integrated Nanoliter DNA Analysis Device, *Science*, Vol. 282, 1998, 484-487.
- [5] <http://www.abbottdiabetescare.com/>
- [6] <http://www.abbottpointofcare.com/istat/>
- [7] M. J. Felton, Lab on Chip: Poised on the brink, *Anal. Chem.*, 2003, pp. 505-508.
- [8] S. K. Deo et al, Responsive Drug delivery systems, *Anal. Chem.*, 2003, pp. 207-213.