

# L'optofluidique, l'optique et la fluidique intégrée sur puce

Sébastien MÉANCE<sup>1,2</sup>, Guillaume AUBRY<sup>1,2</sup>, Andrea CATTONI<sup>1</sup>, Jean-Christophe GALAS<sup>1</sup>, Stéphane COLLIN<sup>1</sup>, Qingli KOU<sup>2</sup> et Anne-Marie HAGHIRI-GOSNET<sup>1</sup>

1/ CNRS, Laboratoire de Photonique et de Nanostructures, UP20, 91460 Marcoussis, France

2/ Université Paris-Sud, CNRS, Institut des Sciences Moléculaires d'Orsay, UMR8214, 91405 Orsay, France

Ces travaux résultent d'une collaboration étroite entre le LPN et l'ISMO ces dernières années.

[sebastien.meance@lpn.cnrs.fr](mailto:sebastien.meance@lpn.cnrs.fr)

Les plateformes optofluidiques miniaturisées permettent aujourd'hui d'intégrer plusieurs fonctionnalités au sein de dispositifs compacts. Il devient possible d'exploiter les interactions entre la lumière et le liquide à faible volume pour de multiples applications, à l'interface avec les sciences du vivant, dans les domaines de la biologie, de la biochimie, de l'analyse pour le diagnostic médical. L'optofluidique tire donc profit des propriétés uniques des liquides, pour proposer des dispositifs miniaturisés accordables et reconfigurables. Après un bref historique, nous décrivons dans cet article les progrès récents de deux fonctionnalités importantes d'une plateforme optofluidique, à savoir les sources optiques à colorant et les capteurs biochimiques.

## Historique et contexte

L'optofluidique est née du mariage entre l'optique et la microfluidique, domaine en émergence rapide ces dix dernières années, qui consiste à manipuler sur une puce des petits volumes de liquides au sein de microcanaux. Cette micropuce qui est le plus souvent appelée « laboratoire-sur-puce » (de « lab-on-chip » en anglais) intègre, sur quelques centimètres carrés, l'ensemble des fonctions d'analyses chimiques effectuées aujourd'hui en laboratoire de biologie médicale. On peut ainsi manipuler de toutes petites quantités de liquide biologique (de quelques microlitres à quelques femtolitres) en travaillant de manière parallèle. De même, séparer et détecter des biomolécules au sein de microcanaux fluidiques est devenu une vraie réalité qui permet de mener des analyses sensibles, pour le diagnostic médical précoce et le suivi médical personnalisé du patient. Parmi les méthodes d'analyse, l'optique reste une voie importante pour laquelle des sensibilités record ont été obtenues grâce aux progrès considérables des nanostructures semi-conductrices.

Parmi ces composants photoniques, on peut citer les réseaux de Bragg, les cristaux photoniques, les microcavités, les microrésonateurs linéaires et en anneau, et les nanostructures plasmoniques. Le dispositif optofluidique intégrant source et détecteur présente donc des propriétés optiques nouvelles liées à la nature des liquides étudiés, propriétés qui deviennent contrôlables par une simple manipulation des liquides.

Un laboratoire-sur-puce qui intègre les outils optiques adaptés à la détection en temps réel est communément appelé plateforme optofluidique. Ce concept de plateforme optofluidique multi-niveaux avait été introduit par Psaltis à l'université de Caltech aux Etats-Unis [1]. Il consiste à empiler verticalement 3 niveaux (figure 1) :

1. le socle du dispositif (couche du bas) contient les éléments optiques, c'est-à-dire les sources, les guides d'onde et les capteurs optiques (cristal photonique ou structure plasmonique), 2. la couche intermédiaire intègre les microcanaux fluidiques

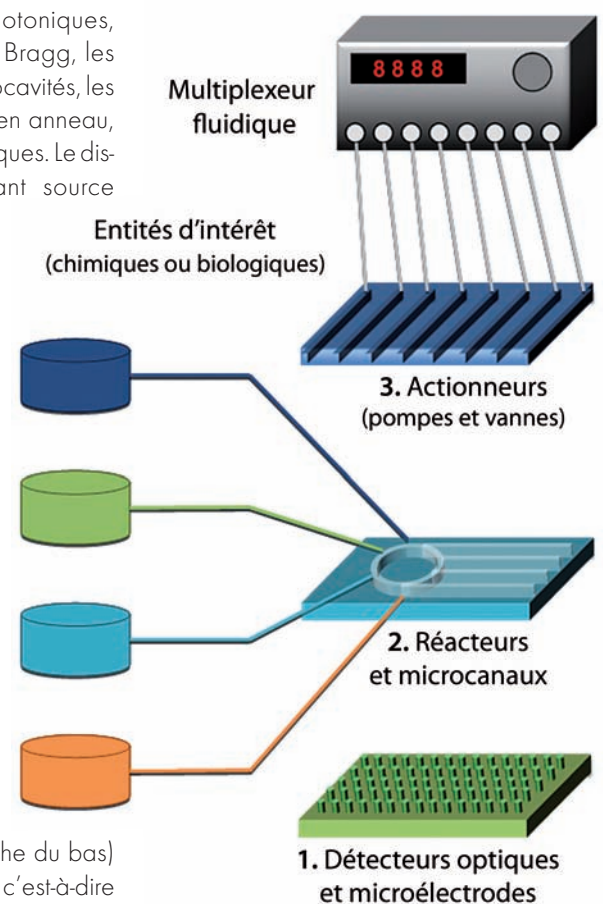


Figure 1. Structure tridimensionnelle d'une plateforme optofluidique, selon le principe proposé par Psaltis [1].

pour la circulation du liquide biologique, et **3**. la couche supérieure contient les actionneurs pour la manipulation des liquides, c'est-à-dire les vannes et les pompes. Si les capteurs optiques sont structurés dans la couche du bas à des dimensions inférieures à la longueur d'onde de l'ordre de la centaine de nanomètres, les canaux fluidiques ont, quant à eux, des largeurs typiques de la centaine de micromètres et des longueurs de plusieurs millimètres.

Il existe encore aujourd'hui très peu de démonstration de plateforme complète intégrant tous les composants optiques (source, guides d'onde et détecteur) et les outils de contrôle des liquides. Tous les travaux de recherche actuels convergent vers ce but ultime d'intégration en espérant augmenter la portabilité de la puce et la sensibilité des détecteurs optiques.

### Sources lumineuses optofluidiques

Les sources lumineuses optofluidiques utilisent un colorant dilué dans un solvant comme milieu actif. Un grand nombre de molécules disponibles commercialement permettent de couvrir l'ensemble des longueurs d'ondes du domaine visible. La

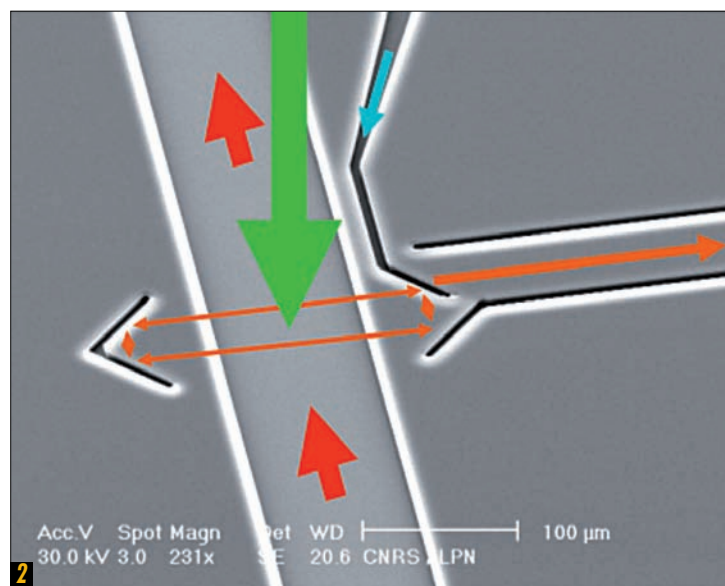
génération de photons via un liquide offre plusieurs avantages: (i) le colorant peut être délivré à travers un canal microfluidique à l'endroit spécifique, où le milieu actif va interagir efficacement avec les modes optiques du dispositif, (ii) le photoblanchiment est évité, car la solution de colorant est régénérée dans la cavité laser par le flux continu de liquide, et (iii) l'accordabilité en longueur d'onde est obtenue par un simple changement de colorant ou par une modulation de sa concentration.

### Les lasers à colorants

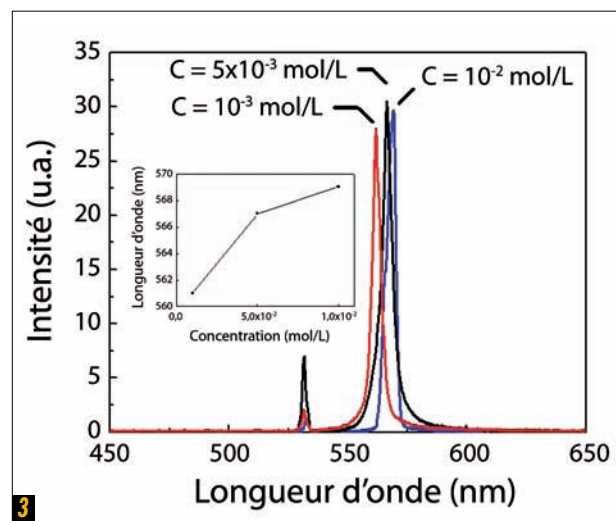
Le développement des lasers à colorant a été le premier domaine étudié en optofluidique dès 2003. Le laser à colorant, premier exemple de source intégrée sur puce en microfluidique, permet donc de faire circuler un petit volume de molécules de colorant diluées dans un solvant organique à l'intérieur d'une microcavité laser. L'émission laser avec un seuil d'excitation relativement faible sous pompage optique externe a été démontrée dès 2004 au LPN en collaboration avec l'ISMO. Plusieurs configurations de microcavités intégrées ont été étudiées, dont une cavité laser constituée de deux fibres métallisées (miroirs verticaux pour microcavités Fabry-Pérot planaire), une cavité en résine diélectrique sous forme

d'anneau, obtenue par lithographie classique [2] et une cavité avec des réseaux de Bragg du 2<sup>ème</sup> ordre, obtenue par nanoimpression douce assistée aux UV. La **figure 2** montre la structure en anneau obtenue dans la résine SU8 par lithographie optique classique.

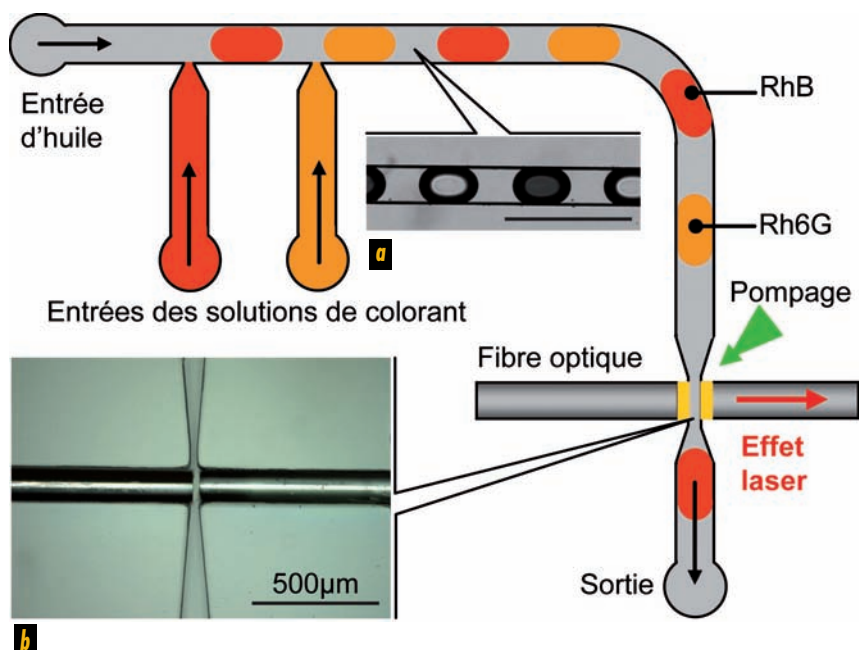
La lithographie permet de structurer en une seule étape la cavité laser en anneau, le canal fluidique pour la circulation du milieu de gain (flèche rouge dans l'image) et le canal servant de guide d'onde pour la collecte de la lumière dans le plan de la puce (flèche orange à droite dans l'image). Le pompage optique se fait verticalement (flèche verte) au moyen d'un laser double pulse Nd:YAG (532 nm, 0,5 ns). L'émission laser résultante collectée par une fibre optique multimode via le guide d'onde en résine est ensuite redirigée vers le spectromètre. Le spectre d'émission laser obtenu est présenté à la **figure 3**. Un mélangeur fluidique ayant aussi été intégré à ce dispositif en amont de la cavité en résine, nous avons pu étudier l'accordabilité en longueur d'onde de l'émission laser pour différentes concentrations de Rhodamine 6G diluées dans de l'éthanol (**figure 3**). Ces travaux ont démontré que la longueur d'onde d'émission laser peut être modulée par un simple changement de la concentration en colorant.



**Figure 2.** Photographie par microscopie électronique du laser à colorant fluide à microcavité en anneau en résine SU8.



**Figure 3.** Les spectres d'émissions lasers du laser fluide à cavité en résine mesurés pour trois concentrations différentes de Rhodamine 6G diluée dans l'éthanol qui montrent un décalage de la raie laser autour de 567 nm.



**Figure 4.** Le laser à microgouttes : vue schématique de dessus du dispositif avec (a) une photographie d'un train de gouttes de glycol dans de l'huile FC40 - les gouttes de glycol contiennent alternativement les colorants : la Rhodamine 6G et la Rhodamine B (la barre d'échelle représente 500  $\mu\text{m}$ ), et (b) photographie de la cavité laser confinée entre deux fibres optiques métallisées et placées en vis-à-vis dans une couche de PDMS.

Des applications diverses pouvant aller de l'optoélectronique aux analyses chimiques et biologiques ont été pressenties pour ces petites sources microfluidiques à colorant, parmi lesquelles l'absorption optique en intra-cavité sur puce. L'analyse intra-cavité permet l'analyse de volumes inférieurs au nanolitre et une détection de concentrations aussi faibles que  $10^{-6}$  mol/L de solutions chimiques rares.

### Optofluidique digitale : vers des lasers à microgouttes

Afin de parvenir à des applications de spectroscopie sur puce, la miniaturisation et l'intégration de sources optiques cohérentes se sont poursuivies ces dernières années. Pour minimiser encore plus le volume de liquide transporté dans la puce, nous avons développé une nouvelle branche de la microfluidique à l'ISMO en collaboration avec le LPN : l'optofluidique digitale. Ici, le milieu liquide amplificateur est introduit dans une microgoutte, qui va être transportée au moyen d'un deuxième liquide qui n'aura alors qu'un rôle de vecteur fluide. L'utilisation d'un train de gouttes contenant

des colorants différents pour l'amplification apparaît aujourd'hui comme une alternative réaliste pour la commutation rapide en longueur d'onde de ces micro-lasers fluidiques.

Comment génère-t-on des gouttes optiquement actives ? La figure 4 donne un exemple de géométrie de laser microfluidique à microgouttes [3]. Il intègre deux systèmes de production de microgouttes et une cavité laser. Les générateurs de gouttes sont deux jonctions en T placées en série permettant d'obtenir, soit un flux de gouttes de colorants continu, soit un flux alternant les deux colorants. Pour obtenir ce train alterné de gouttes (cf. image (a) dans la figure 4), la première jonction introduit un 1<sup>er</sup> colorant dans les gouttes, et la deuxième distribue des gouttes contenant un 2<sup>ème</sup> colorant. Ce train de 2 gouttes alternées est ensuite dirigé dans la cavité et la zone de pompage optique, pour produire un signal laser à la longueur d'onde du colorant. La cavité est ici formée par deux fibres optiques clivées et recouvertes d'un film d'or (épaisseur d'or pour le miroir : 200 nm et le semi-miroir : 50 nm). L'image (b) dans



Delivering Modulation Solutions



#### Instruments

- Filtres accordables
- Générateurs PRBS
- BERT 10 Gb/s, 20 Gb/s, 40 Gb/s
- Contrôleurs de polarisation
- Lasers accordables



#### Liaisons RF sur fibre

- 10 GHz, 18 GHz, 50 GHz
- Micro-ondes et satellites (bandes L, S, Ka, K, Ku, X)
- Lignes à retard RF



#### ModBoxes

- Unités de modulation et récepteurs
- Télécom : OFDM, DQPSK, NRZ...
- Pulsé : génération, picking, shaping
- 800 nm, 1060 nm, 1550 nm

contact@photline.com  
Tél. : 03 81 85 31 80

www.photline.com

la figure 4 montre une vue de dessus de cette cavité de Fabry-Pérot constituée des deux fibres intégrées dans le capot en PDMS qui ferme le dispositif. On observe la distance réduite à  $18\ \mu\text{m}$  entre les deux fibres métallisées, qui nous a permis d'observer pour la première fois une émission monomode avec une largeur du pic d'émission laser à mi-hauteur réduite à  $0,12\ \text{nm}$ . La première originalité de ce dispositif est donc liée à l'observation d'une émission monomode quand le flux de gouttes traverse la cavité laser. La deuxième originalité repose sur une commutation rapide grâce au train de gouttes. L'émission laser est en effet observée chaque fois qu'une goutte passe à travers la cavité. La figure 5 montre le signal laser de sortie enregistré en fonction du temps, quand un tel flux de gouttes alternées passe à travers la cavité.

Ce laser émet donc alternativement à  $565\ \text{nm}$  pour la Rhodamine 6G et à  $586\ \text{nm}$  pour la Rhodamine B. Grâce à l'alternance des gouttes, la fréquence de commutation peut atteindre ici  $1,28\ \text{kHz}$ . Dans un futur proche, la gamme de longueur d'ondes d'émission pourrait être élargie à l'ensemble du spectre visible, en augmentant simplement le nombre de générateurs de gouttes. Une accordabilité plus fine en longueur d'onde pourrait également être obtenue en combinant

des mélangeurs avec les systèmes de production de gouttes.

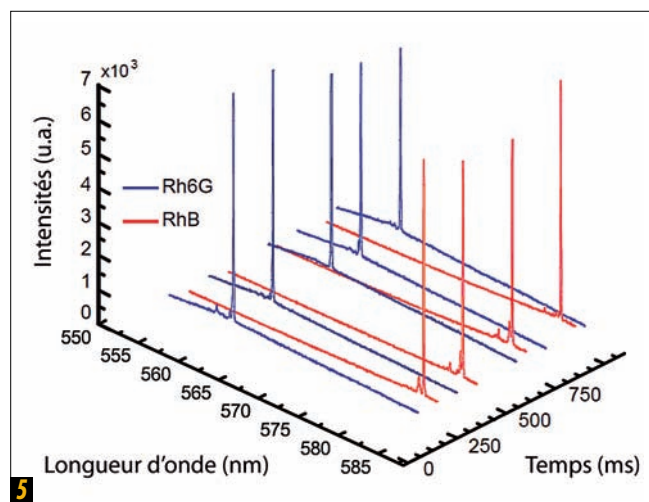
### Sources électrochimiluminescentes

Les microlasers à colorants décrits précédemment nécessitent tous un pompage optique externe au moyen d'un laser double pulse. L'instrumentation autour de ces dispositifs reste donc onéreuse et volumineuse. C'est pourquoi, l'un des enjeux majeurs consiste à trouver de nouvelles solutions pour une meilleure miniaturisation. Une solution très prometteuse et alternative à la méthode classique du pompage optique consiste à exciter électriquement un luminophore. Cette méthode électrochimique devrait permettre à terme de fabriquer des lasers optofluidiques compacts, autonomes et surtout portatifs.

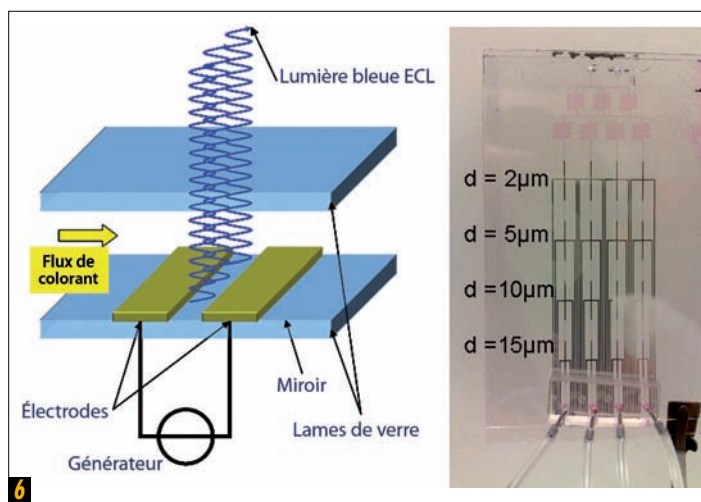
Nous avons donc étudié l'électrochimiluminescence comme méthode de pompage électrique au sein de puces fluidiques. L'annihilation du 9,10-diphénylanthracène (DPA) permet d'obtenir une émission lumineuse dans le bleu autour de  $430\ \text{nm}$  en longueur d'onde. Il s'agit d'une réaction de transfert électronique entre une espèce oxydée et une espèce réduite en solution, chacune étant générée par une différence de potentiel continue imposée à deux électrodes. Cette réaction produit un radical dans un état

excité qui émettra un photon en redescendant à son niveau fondamental en énergie. Les puces optofluidiques à électrochimiluminescence intègrent donc des jeux d'électrodes doubles immergées dans des canaux fluidiques, où circule le DPA. La figure 6 présente une photographie d'une telle puce intégrant quatre canaux traversant chacun quatre jeux de microélectrodes. Sous l'application d'une différence de potentiel entre les deux électrodes, la formation des radicaux apparaît pour la valeur du potentiel du point d'inflexion du pic, comme indiqué sur les voltammogrammes de la figure 7.

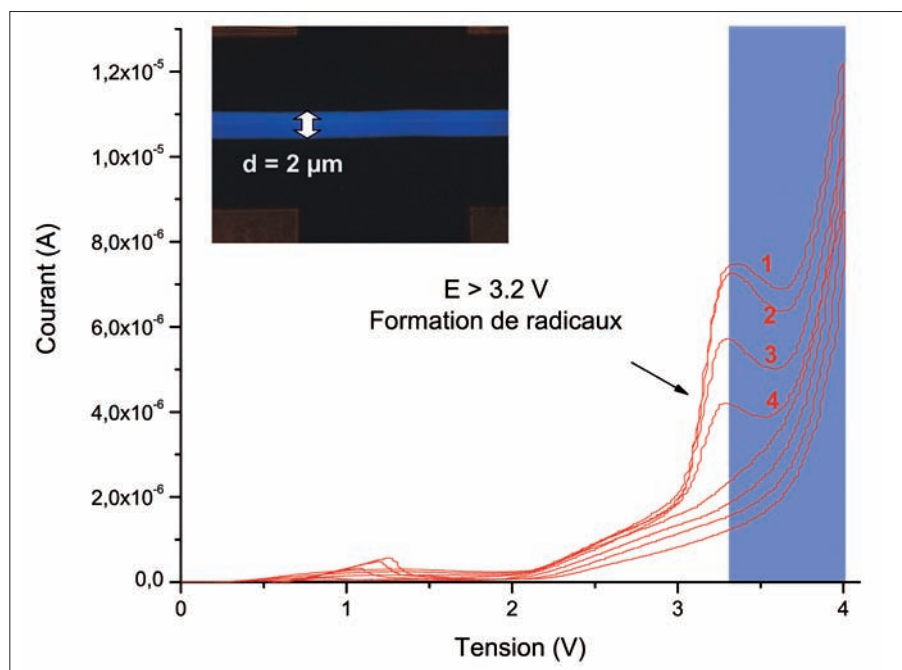
C'est donc à ce point que débute la luminescence au temps de diffusion près des espèces. La surface bleutée sur le graphe représente la gamme de tension, où la luminescence est observée. Les numéros 1, 2, 3, 4 correspondent aux quatre expériences menées successivement en mode statique, c'est-à-dire sans renouvellement de la solution dans le canal microfluidique. La décroissance du courant en fonction du temps est due au non-renouvellement des espèces. Dans les macrosystèmes, des systèmes à électrodes tournantes sont souvent utilisés pour renouveler la solution. Au sein de la puce microfluidique, nous avons démontré qu'un simple flux volumique de  $0,2\ \mu\text{L/s}$  est suffisant pour effectuer ce



**Figure 5.** Spectre d'émission laser quand un train de gouttes Rhodamine 6G/Rhodamine B passe à travers la cavité en fonction du temps. Les courbes bleues et rouges montrent l'alternance des deux longueurs d'ondes laser.



**Figure 6.** Schéma en coupe de la puce électrochimiluminescente (à gauche) et vue de dessus de la puce en verre avec la matrice de  $4 \times 4$  couples d'électrodes (à droite). La distance inter-électrodes  $d$  varie de  $2$  à  $16\ \mu\text{m}$ .



**Figure 7.** Voltammétrie du 9,10-diphénylanthracène dissous dans du diméthylformamide à une concentration de 25 mmol/L en présence d'électrolyte support en excès (TBATBF 0,1 mol/L) sous un flux statique  $F_v = 0 \mu\text{L/s}$ . Vitesse de balayage : 0,09 V/s. La surface bleue représente la gamme de tension où la luminescence est observée. L'encart représente une photographie de l'électrochimiluminescence, prise au-dessus du microcanal où circule le fluorophore entre les microélectrodes.

renouvellement de manière efficace et maintenir une intensité lumineuse constante sur des temps de plusieurs minutes [4].

Nous avons ainsi montré que l'électrochimiluminescence est tout à fait adaptable au domaine de la microfluidique, grâce à ses capacités de conversion de l'énergie électrique en énergie optique, et ses possibilités de manipulation de faibles volumes de colorant.

### Détecteurs plasmoniques : nanocavités en $\lambda^3/1000$

En parallèle au développement de nouvelles sources optiques, l'intégration de structures photoniques reste un sujet très actuel de la communauté bien qu'il existe peu de démonstration de biocapteurs intégrés dans des puces fluidiques. L'un des enjeux majeurs consiste à réduire les coûts de fabrication de ces nanocapteurs. Au LPN, nous avons récemment montré que la méthode de lithographie par nanoimpression douce assistée aux UV permet d'atteindre cet objectif en

produisant en quelques minutes des réseaux de nanostructures sur de grandes surfaces.

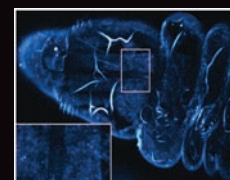
Les capteurs à résonance de plasmons de surface localisés (LSPR) connaissent depuis quelques années un engouement pour différentes applications sans marquage allant du diagnostic médical jusqu'au suivi environnemental et sanitaire. Comparativement aux capteurs classiques à plasmons de surface (SPR), ils offrent la possibilité de sonder des surfaces très faibles et donc de détecter des molécules uniques. C'est la raison pour laquelle, nous avons développé un capteur LSPR à géométrie tri-couche originale [5], où la couche supérieure est constituée d'un réseau de structures imprimées en or (figure 8, image du haut) pour un volume actif de détection réduit à  $\lambda^3/1000$ . Nous avons montré expérimentalement que ces nanoantennes plasmoniques présentent une absorption très élevée dans l'infra-rouge (jusqu'à 98 % - mode fondamental - pic à  $\lambda = 1,15 \mu\text{m}$  dans la figure 9) pour n'importe quel angle d'incidence et indépendamment

## Optique adaptative en microscopie

mirao 52-e



Le miroir déformable mirao 52-e, avec ou sans analyseur de surface d'onde HASO, avec nos logiciels CASAO ou GENAO, offre la meilleure capacité de correction et permet d'améliorer la résolution de l'image de manière spectaculaire.



En haut, image d'une larve de drosophile en microscopie THG non-corrigée. En bas, image du même échantillon corrigée avec l'optique adaptative.

Images de E. Beaurepaire, D. Débarre et N. Olivier, Ecole Polytechnique, LOB

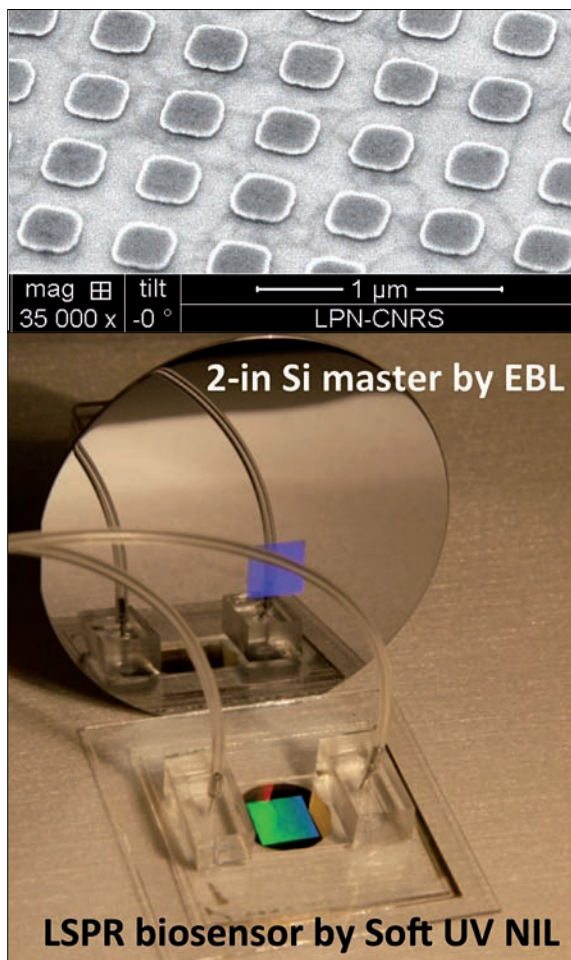
Pour plus d'informations, appelez +33 (0)1 64 86 15 60, ou visitez:

[imagine-optic.com](http://imagine-optic.com)

Imagine Optic™



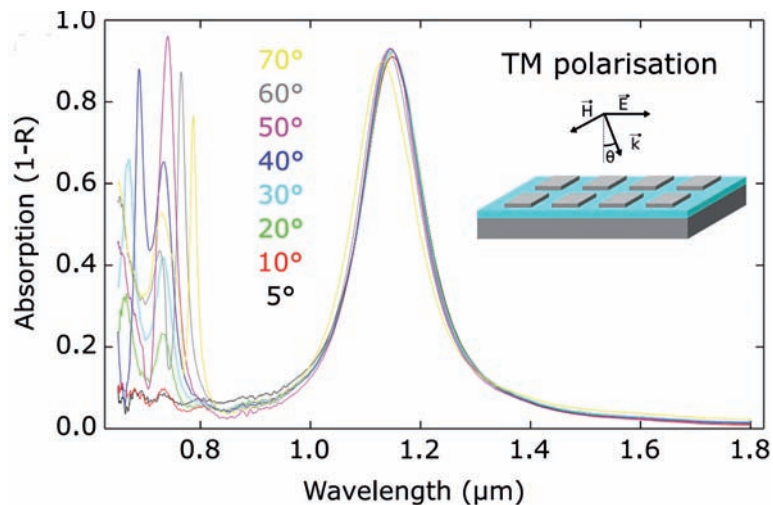
©2011 Imagine Optic. Tous droits réservés. M. PUB Photoniques 56 1111



**Figure 8.** Photographie du dispositif microfluidique qui intègre le capteur LSPR à nanoantennes avec, en haut, une image prise au microscope électronique du réseau de nanostructures en or obtenu par nanoimpression.

de la polarisation, ce qui traduit un couplage parfait dans la nanocavité.

Le spectre d'absorption montre une deuxième résonance plus fine avec une forte dépendance angulaire ainsi qu'une absorption optique totale lorsque la condition de couplage critique est remplie. Les hautes performances de ce capteur proviennent du facteur de qualité élevé du mode de deuxième ordre associé au confinement extrême du champ électromagnétique au bord des nanoplots d'or, où l'analyte est détecté. Pour mesurer la sensibilité du capteur, nous l'avons intégré dans un dispositif fluidique en PDMS (figure 8). À la résonance fine du mode de deuxième ordre, nous avons mesuré la sensibilité du capteur au chan-



**Figure 9.** Spectre d'absorption du réseau bidimensionnel de nanoantennes « or/silice/plot d'or » mesuré en polarisation TM et à différents angles d'incidence (d'après [5]).

gement d'indice optique, suite à une injection d'eau puis à une injection d'un mélange eau-alcool dans le circuit fluidique. Ce capteur présente une sensibilité de 405 nm/RIU associée à un facteur de mérite (FOM=sensibilité/largeur à mi-hauteur) de 20, qui est 10 fois plus élevé qu'un capteur LSPR traditionnel [5]. Ce haut facteur de mérite associé à une absorption optique quasi-totale ouvre de nouvelles perspectives pour la bio-détection effectuée dans de tous petits volumes.

## Conclusion

L'optofluidique, qui consiste à réaliser des plateformes fluidiques intégrant plusieurs fonctionnalités optiques en milieu liquide, a atteint aujourd'hui une maturité certaine avec des démonstrations récentes prometteuses, tant pour les sources à colorant, que pour les capteurs nanostructurés. Le développement de nouvelles techniques lithographiques à bas coût, comme la nanoimpression, devrait permettre de voir apparaître prochainement des démonstrateurs complets peu chers et à usage unique. Les applications sont vastes dans le domaine de la biophysique et de l'analyse biomédicale. La prochaine décennie devra apporter des

réponses en termes de sensibilité, de reproductibilité et de fiabilité des mesures, avant un transfert technologique des prototypes vers des laboratoires-sur-puce autonomes, pour des utilisations réelles en milieu hospitalier.

*Les auteurs remercient chaleureusement l'ensemble du personnel de la salle blanche du LPN sans qui ces travaux n'auraient pas vu le jour. L'ISMO remercie l'Université Paris-Sud pour l'attribution de la bourse de thèse de Sébastien Méance et le RTRA-Triangle de la Physique pour l'attribution de la bourse de thèse de Guillaume Aubry.*

## Références

- [1] S. Psaltis, S. Quake, C. Yang, *Nature* 442 (2006) 381
- [2] Q. Kou, I. Yesilyurt, G. Escalier, J.C. Galas, L. Coureau, Y. Chen, *SPIEMEMS/ MOEMS Technologies and applications* 5641 (2004) 112 ; J.C. Galas, J. Torres, M. Belotti, Q. Kou, Y. Chen, *Appl. Phys. Lett.* 86 (2005) 264101
- [3] G. Aubry, Q. Kou, J. Soto-Velasco, C. Wang, S. Méance, J.-J. He, A.-M. Haghiri-Gosnet, *Appl. Phys. Lett.* 98 (2011) 111111
- [4] S. Méance, K. Papin, J. Gamby, G. Aubry, Q. Kou, A.-M. Haghiri-Gosnet, *Microelectronic Engineering* 88 (2011) 1798
- [5] A. Cattoni, P. Ghenuche, A.-M. Haghiri-Gosnet, D. Decanini, J. Chen, J.L. Pelouard, S. Collin, *Nano Letters* 11 (2011) 3557