

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République algérienne démocratique et populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche  
scientifique  
جامعة عين تموشنت بلحاج بوشعيب  
Université –Ain Temouchent- Belhadj Bouchaib  
Faculté des Sciences et de Technologie  
Département D'électronique et des Télécommunications



Projet de Fin d'Etudes  
Pour l'obtention du diplôme de Master en :  
Domaine : sciences et technologies.  
Filière : Electronique.  
Spécialité : Instrumentation.  
Thème

**Conception d'un biocapteur plasmonique : application pour  
le contrôle des cellules cancéreuses dans le corps humain**

**Présenté Par :**

1) Mme Salim Aicha

Devant le jury composé de :

Dr Bencherif Kaddour M C A UAT.B.B (Ain Temouchent) Président

Mme Boutkhil Malika M A A UAT.B.B (Ain Temouchent ) Examinatrice

Dr Meradi Abdelhafid M C A UAT.B.B (Ain Temouchent ) Encadrant

Mme Himer Hanane doctorante UAT.B.B(Ain Temouchent ) Co-Encadrante

*Année Universitaire 2021/2022*



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République algérienne démocratique et populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'enseignement supérieur et de la  
recherche scientifique  
جامعة عين تموشنت بلحاج بوشعيب  
Université –Ain Temouchent- Belhadj Bouchaib  
Faculté des Sciences et de Technologie  
Département D'électronique et des  
Télécommunications



### Formulaire de déclaration sur l'honneur

#### Relatif à l'engagement pour respecter les règles d'authenticité scientifique dans l'élaboration d'un travail de recherche

(Annexe de l'arrêté n°933 du 28 juillet 2016 fixant les règles relatives à la prévention et la lutte contre le plagiat)

Je soussigné,

Etudiant, M<sup>me</sup> Salim Aicha

Détenteur d'une carte N° :110000419000550003, délivrée le : 2017.01.26 à sidi  
abdellie. Tlemcen

Inscrit à la faculté : **Sciences et de Technologie**

Département : **D'électronique et des Télécommunications**

Et chargé de préparer un mémoire de fin d'études Master 2 en Instrumentation.

Intitulé : Conception d'un biocapteur plasmatique: application pour le contrôle des cellules  
cancéreuses dans le corps humain.

Déclare sur l'honneur, m'engager à respecter les règles scientifiques,  
méthodologiques, et les normes de déontologie professionnelle et de  
l'authenticité académique requise dans l'élaboration du projet de recherche  
suscité.

مقرر لأجل المساعدة على إتمام  
المسيرة  
المؤرخة  
مستشار  
معيدة  
رئيس المجلس الشعبي البلدي  
06  
2022

Signature de l'étudiant

## ***REMERCIEMENTS***

*Avant tout, nous remercions infiniment Dieu le tout puissant pour la santé, la force et le courage qu'il nous a donnés tout au long de notre parcours.*

*Notre gratitude va à l'égard de notre chère enseignant et encadrant **Dr. Meradi Abdelhafid** pour son bon encadrement, ses conseils, sa patience, et pour toutes les connaissances acquises durant notre formation qui nous ont aidés dans ce travail.*

*Nous tiens remerciements aux membres du jury **Dr. Boutkhil Malika** et **Dr. Bencherif Kaddour** d'avoir accepté d'évaluer ce travail.*

## *Dédicace*

*vec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux  
qui je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.*

*A L'homme, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect :*

*Mon cher père **Abderrahmane**. Aucune dédicace,  
Aucun mot ne pourrait exprimer la gratitude et l'amour que je vous  
porte.*

*A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir,  
Qui n'a jamais dit non à mes exigences ma chère mère **Fatiha**,  
Ce dédicace ne saurait exprimer ma fierté d'être ta fille, que ce rapport  
soit le meilleur cadeau que je puisse t'offrir.*

*A mes frères **Mohamad Nadir** et **Ahmed Yacine**.*

*A Mon chers sœur **Fatima Zohra**.*

*À ma famille, celui qui m'a fait de moi ce que  
Je suis aujourd'hui*

*A tous les amis que j'ai connus jusqu'à maintenant*

# Résumé :

## ملخص:

الهدف من هذا العمل هو الكشف عن الخلايا السرطانية باستخدام جهاز استشعار حيوي بصري عن طريق تأثير رنين البلازمون السطح (SPR) تحدث هذه الظاهرة الفيزيائية عندما ينكسر الضوء عند السطح الفاصل بين المعدن والعازل.

يعتبر رنين البلازمون السطحي حساسًا جدًا لمؤشر الانكسار المرتبط بسطح المعدن. مع وظيفة SPR، ستكون أجهزة الاستشعار الحيوية دقيقة وحساسة للكشف الحيوي.

الكلمات المفتاحية: الخلايا السرطانية - المستشعرات الحيوية - رنين البلازمونات السطحية (SPR) - الضوء - معامل الانكسار - الكشف البيولوجي.

## Résumé :

L'objectif de ce travail est de détecter les cellules cancéreuses avec un biocapteur optique par effet de résonance plasmonique de surface (SPR). Ce phénomène physique se produit lorsque la lumière est réfractée à l'interface entre le métal et l'isolant.

La résonance plasmonique de surface est très sensible à l'indice de réfraction lié à la surface métallique. Grâce à la fonction SPR, les biocapteurs seront précis et sensibles pour la biodétection.

**Mots Clé :** cellules cancéreuses- biocapteur- résonance plasmonique de surface (SPR)- lumière- indice de réfraction- biodétection.

## Abstract :

The objective of this work is to detect cancer cells with an optical biosensor by surface plasmon resonance (SPR) effect. This physical phenomenon occurs when light is refracted at the interface between the metal and the insulator.

Surface plasmon resonance is very sensitive to the refractive index related to metal surface.

With SPR function, biosensors will be accurate and sensitive for bio-detection.

**Keywords:** cancer cells- biosensor- surface plasmon resonance (SPR)- light- refractive index- biodetection.

## Table des matières

Résumé : .....	5
Liste des abréviations.....	8
Liste des tableaux .....	11
Introduction générale : .....	12
Chapitre I : Les biocapteurs .....	14
<b>I.1. Introduction :</b> .....	15
<b>I.2. Historique :</b> .....	15
<b>I.3. Définition :</b> .....	16
<b>I.4. Principe de fonctionnement d'un biocapteur:</b> .....	16
<b>I.5. Les composants d'un biocapteur :</b> .....	16
<b>I.5.1. L'analyte :</b> .....	17
<b>I.5.2. Biorécepteur :</b> .....	17
<b>I.5.3. Le transducteur :</b> .....	20
<b>I.6. Types des biocapteurs :</b> .....	25
<b>I.6.1. Classification selon le transducteur :</b> .....	25
<b>I.6.2. Classification selon le biorécepteur :</b> .....	27
<b>I.7. Caractéristiques des biocapteurs:</b> .....	27
<b>I.8 Biocapteur à résonance plasmon de surface:</b> .....	28
I.8.1. Principe de fonctionnement biocapteur SPR : .....	28
<b>I.8.2. Plasmon :</b> .....	29
<b>I.8.3. Propriétés optiques des métaux :</b> .....	31
I.8.4. Couplage lumière-plasmons de surface : .....	33
<b>I.9. Conclusion :</b> .....	36
Chapitre II : Cellules cancéreuses .....	37
<b>II.1. Introduction :</b> .....	38
<b>II.2. Statistiques :</b> .....	38
<b>II.3. Le cancer :</b> .....	39
<b>II.3.1. Définition des cancers :</b> .....	39
<b>II.3.2. Une cellule :</b> .....	40
<b>II.3.3. Cellule cancéreuse :</b> .....	40
<b>II.3.4. D'une cellule cancéreuse à un cancer :</b> .....	41
<b>II.3.5. Propriétés des cellules cancéreuses :</b> .....	41
<b>II.3.6. La carcinogénèse processus :</b> .....	42

<b>II.3.7. La classification des cancers :</b> .....	42
<b>II.3.8. Détection des cellules cancéreuses :</b> .....	44
<b>II.4. Optique des cellules :</b> .....	44
II.4.1. L'indice de réfraction d'une cellule cancéreuse : .....	44
<b>II.4.2. Distribution du champ électrique :</b> .....	45
<b>II.5. Conclusion :</b> .....	47
Chapitre III : Méthodes d'interrogation optique des capteurs .....	48
<b>III.1. Introduction :</b> .....	49
<b>III.2. Méthodes d'interrogation optique des capteurs :</b> .....	49
<b>III.3. Les méthodes de calculs :</b> .....	50
<b>III.3.1. Méthode des matrices de transfert MMT :</b> .....	50
<b>III.3.2. La méthode FDTD :</b> .....	51
<b>III.3.3. La méthode de PWE :</b> .....	51
<b>III.4. La méthode de simulation :</b> .....	51
<b>III.5. Structures en multicouches :</b> .....	52
<b>III.5.1. Matrice de transferts :</b> .....	52
<b>III.5.2. Épaisseur de la couche métallique optimisée :</b> .....	55
<b>III.6 Conclusion :</b> .....	55
Chapitre IV : Résultats et interprétations .....	56
<b>IV.1. Introduction :</b> .....	57
<b>IV.2. Schéma du biocapteur :</b> .....	57
<b>IV.3. Paramètres de conception et résultats pour biocapteur :</b> .....	58
<b>IV.3.1. Métal :</b> .....	58
<b>IV.3.2. Diélectrique :</b> .....	60
<b>IV.3.3. Prisme :</b> .....	61
<b>IV.3.4. Milieu d'analyte :</b> .....	63
<b>IV.4. Structure du biocapteur proposées application pour la détection :</b> .....	64
<b>IV.5. Conclusion :</b> .....	68
Conclusion Générale : .....	69
Reference: .....	70

# Liste des abréviations

**SP** surface plasmon  
**SPR** surface plasmon resonance  
**LSPR** localized surface plasmon resonance  
**ATR** attenuated total reflection  
**INOK** groupe des cellules normales  
**YD-10B** groupe des cellules cancéreuse  
**FDTD** Finit-difference time-domain  
**PWE** Plane wave expansion  
**TMM** Transfer matrix méthode

# Liste des figures

- Fig.I.1 : Principe de fonctionnement d'un biocapteur
- Fig.I.2 : Les composants d'un biocapteur.
- Fig. I.3 : le mécanisme d'action des enzymes pour catalyser les réactions.
- Fig. I.4 : Microorganisme (cellule)
- Fig. I.5: Principe de détection dans la méthode de marquage des biocapteurs.
- Fig.I.6 : Schéma de l'ADN et du couplage entre deux bases
- Fig.I.7 : Schéma de principe d'un capteur à ondes acoustiques de surface SAW.
- Fig.I.8 : Différents modes d'utilisation des micro leviers.
- Fig.I.9 : les types de biocapteurs.
- Fig.I.10 : Principe d'une de mesure biochimique utilisant optique à résonance plasmonique de surface.
- Fig.I.11 : Principe de fonctionnement d'un détecteur a SPR sur un prisme.
- Fig.I.12 : propagation des oscillations du plasma d'électrons libres à la surface du métal.
- Fig.I.13 : représentation des charges et des champs électromagnétiques associés aux plasmons de surface.
- Fig.I.16 : Fonctions diélectriques de l'or simulée à partir du modèle de Drude  $\omega_p = 9\text{eV}$  ;  $\omega_c = 70 \text{ MeV}$  ; (Sources : Bricaud [10]).
- Fig.I.15 : Les deux configurations d'excitation du plasmon de surface par prisme. Le rouge schématise l'excitation du plasmon de surface.
- Fig.I.16 : Relation de dispersion des plasmons de surface pour un coupleur ATR (Courbes tracées à partir du modèle de Drude :  $\omega_p = 13,67 \times 10^{15} \text{ rad/s}$  ( $= 9\text{eV}$ ) ;  $\omega_c = 106 \times 10^{12} \text{ rad/s}$  ( $= 70\text{meV}$ )).
- Fig.I.17 : Représentation schématique d'un réseau coupleur unidimensionnel.
- Fig.III.1: Taux d'incidence brute des cancéreuses les plus fréquentes Hommes d'Alger 2019
- Fig.III.2 : Taux d'incidence brute des cancéreuses les plus fréquentes femmes d'Alger 2019
- Fig.II.3: Apparition d'un cancer.
- Figure.II.4** : schéma de cellule
- Fig.II.5 : Variation de la puissance transmise et de la longueur d'onde réfléchiée maximale pour différentes cellules infiltrées.
- Fig.III.1 : L'environnement MATLAB.
- Fig.III.2 : Un graphique montrant les propriétés optiques d'une Matrice de transfert structure de couche matricielle.
- Fig. IV.1 : Schéma du biocapteur. **Error! Bookmark not defined.**
- Fig. IV.2: la réflectance de Au/SiO2/FK51A
- Fig. IV.3: la réflectance de Au/TiO2/FK51A
- Fig. IV.4: la réflectance de Ag/SiO2/FK51A
- Fig. IV.5: la réflectance de Ag/TiO2/FK51A
- Fig. IV.6: la réflectance de FK51A/Ag/TiO2
- Fig. IV.7: structure avec le prisme BK7

Fig. IV.9: structure avec le prisme SF11

Fig. IV.10: structure du biocapteur proposé avec différent d'indices.

Fig. IV.10: structure du biocapteur proposé avec différent d'indices.

Fig. IV.11: Variation de réflexion du biocapteur Ag/TiO<sub>2</sub>/FK51A

Pour les cellules normales CN<sub>1</sub> et les cellules cancéreuses CC<sub>1</sub>

Fig. IV.12 : Variation de réflexion du biocapteur Ag/TiO<sub>2</sub>/FK51A Pour les cellule normales CN<sub>2</sub> et les cellules cancéreuses CC<sub>2</sub>.

Fig. IV.13: Variation de réflexion du biocapteur Ag/TiO<sub>2</sub>/FK51A Pour les cellules normales CN<sub>3</sub> et les cellules cancéreuses CC<sub>3</sub>.

Fig. IV.14: Variation de réflexion du biocapteur Ag/TiO<sub>2</sub>/FK51A Pour les cellules normales CN<sub>4</sub> et les cellules cancéreuses CC<sub>4</sub>.

Fig. IV.15: Variation de réflexion du biocapteur Ag/TiO<sub>2</sub>/FK51A

Pour les cellules normales CN<sub>5</sub> et les cellules cancéreuses CC<sub>5</sub>

Fig. IV.16: Variation de la réflectance en fonction de l'indice de réfraction des cellules normal.

Fig. IV.17: Variation de la réflectance en fonction de l'indice de réfraction des cellules cancéreuses.

# Liste des tableaux

Tab.I.1 : Pulsation plasmon et facteurs d'amortissement de différents métaux.

Tab.II.1 : Indices de réfraction (R.I.) du groupe de cellules normales (INOK) et du groupe de cellules cancéreuses (YD-10B).

Tab.II.2 : Liste de l'intensité maximale du champ électrique et de la longueur d'onde réfléchi pour les cellules normales et les cellules cancéreuses.

Tab. IV.1 : Paramètres optiques utilisés pour le calcul des propriétés de (SPR)

Tab. IV.2 : la comparaison de la sensibilité entre différents biocapteurs.

Tab. IV.3 : Paramètres optiques des Cellules normales et Cellules cancéreuses.

## **Introduction générale :**

*Le* premier biocapteur de remonte au début des années 60, ses inventeurs sont Clark et Lyon. Avec le développement de ces dispositifs, la concurrence pour eux a pris place dans plusieurs domaines. Ce sont des dispositifs analytiques constitués de récepteurs et de transducteurs biologiques. On peut les distinguer selon des changements dans les propriétés optiques, électriques, magnétiques ou thermiques. Par exemple, dans un transformateur magnétique, la résistance magnétique est généralement causée par de petites particules. Comme pour les transformateurs thermiques, le changement de température provoque un changement de résistance du transformateur. Parmi tous ces transformateurs, ce qui nous intéresse est le transformateur optique, qui dépend d'un phénomène physique pour l'interaction de la matière lumineuse.

La variété des dispositifs optiques qui ont été conçus et pour lesquels une composante plasmonique apporte des propriétés nouvelles est très importante. Parmi eux la capacité de détecter de petites différences dans l'indice de réfraction Ce qui nous donne la possibilité de rechercher des solutions de microanalyse biologique.

Nous savons également que les gens contractent des maladies pour deux raisons, soit à cause de virus, soit à la suite d'un défaut organique, comme le processus de division cellulaire, qui est à l'origine de la maladie associée au cancer. Ce qui exige un diagnostic précis et rapide pour faciliter les méthodes de traitement. Les méthodes de diagnostic les plus connues sont des méthodes traditionnelles, et c'est par la réalisation d'analyses en laboratoires, en prenant du temps, ou des méthodes modernes telles que les biocapteurs. L'interaction de la lumière avec les cellules donne des informations utiles concernant le changement des propriétés optiques de ces cellules. En raison de la grande quantité de protéines dans la cellule cancéreuse, elle a un indice de réfraction plus élevé que l'indice de réfraction cellulaire normal.

Dans ce mémoire on va décomposer notre travail en quatre chapitres. Le premier chapitre est une vue d'ensemble sur le concept de biocapteurs en général et ceux à effet SPR plus précisément. Le deuxième chapitre sera consacré à la représentation médicale et à l'étude comparative de notre cible essentielle, qui est les cellules cancéreuses par rapport aux cellules saines. le troisième chapitre illustre la synthèse des différents concepts représentés dans les chapitres précédents. Vers la fin de ce travail, quatrième chapitre cette synthèse est introduite sous forme d'un ensemble de simulations logicielles traduisant l'interaction de la lumière des biocapteurs avec les cellules cancéreuses, en changeant quelques propriétés et conditions.

# **Chapitre I : Les biocapteurs**

## **I.1. Introduction :**

Beaucoup de nouveaux travaux ont entrepris la fabrication et le développement des biocapteurs à l'aide de diverses méthodes de détection [1,2]

Avec les progrès spectaculaires de la technologie, notamment en ce qui concerne la miniaturisation, la communication sans-fil et la puissance de calcul, les équipements informatiques deviennent de plus en plus petits, puissants et autonomes.

Les capteurs, fruits de cette évolution technologique, ont déjà commencé, et continueront, à faire partie de notre environnement. En effet au cours de ces dernières années, la détection d'espèces chimiques ou biologiques ainsi que l'évaluation de leurs quantités ou leurs concentrations représentent un enjeu de plus en plus important dans de nombreux domaines (environnemental, industriel, médical, militaire, biologique, sécurité alimentaire).

Faisant partie de cette grande famille, les biocapteurs représentent l'objet principal de ce travail. Pour cela ce premier chapitre est dédié à la définition des biocapteurs et leurs différents types et caractéristiques.

## **I.2. Historique :**

L'idée de biocapteur est née du besoin d'analyse en temps réel sans traitement préalable de l'échantillon et sans manipulation de produit dangereux. Au cours des dernières décennies, les capteurs et les biocapteurs ont connu un développement considérable en raison de leur simplicité, fiabilité, rapidité et sélectivité. Ils ont constitué les alternatives les plus séduisantes pour les méthodes analytiques classiques dans plusieurs domaines.

Le premier biocapteur développé a été l'œuvre de Leland Clark en 1956, dans le but de déterminer la concentration en oxygène dissous dans le sang [3]. Leland Clark a été connu comme le « père des biocapteurs » et son invention de l'électrode à oxygène porte son nom : Clark électrode [4]. En 1962, ce biocapteur a été amélioré par le même auteur afin de mesurer le taux de glucose dans le sang [5], suivi par la découverte du premier biocapteur potentiométrique, permettant de détecter l'urée par Guilbault et Monta vo en 1969 [6,7].

L'année 1975 a connu la découverte du premier immun capteur, dédié au dosage de l'éthanol et l'acide lactique par Suzuki *et al* [8].

Au cours des dernières décennies, ce domaine des biocapteurs continue à connaître une ampleur remarquable sous la pression de leurs divers domaines d'applications.

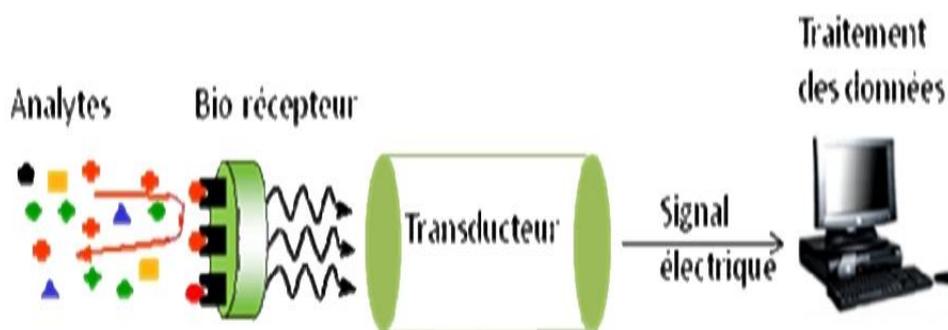
Leur caractère compact et portatif ainsi que leurs grandes spécificité et sensibilité font d'eux une des meilleures alternatives aux techniques analytiques existantes.

### **I.3. Définition :**

Les biocapteurs sont des dispositifs permettant d'analyser des interactions biomoléculaires. Ils transforment un signal biologique en un signal mesurable [9]. Le biocapteur combine un composant biologique appelé bio récepteur et un transducteur représentant le mode de détection.

### **I.4. Principe de fonctionnement d'un biocapteur:**

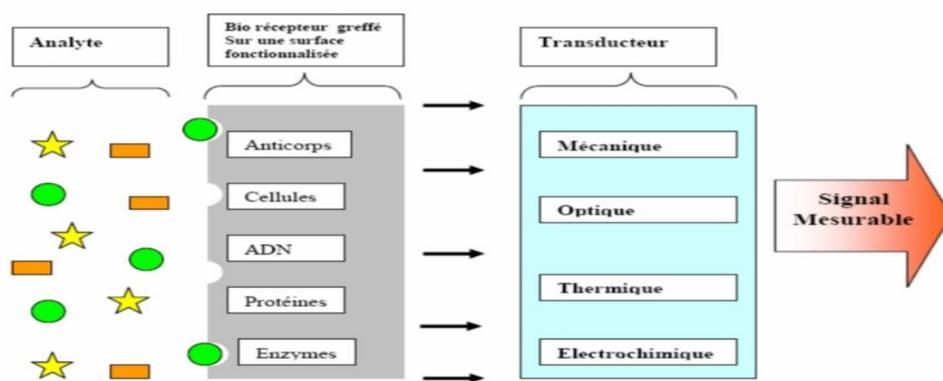
Un biocapteur est issu de l'association d'un élément biologique : enzyme, anticorps, antigène, fragment d'ADN, d'ARN, microorganisme. Il possède une fonction de reconnaissance spécifique et un élément transducteur ; qui assure le transfert de l'événement biologique « reconnaissance de l'analyte » et la transforme en un signal exploitable (électrique ou lumineux) .(Voir Fig.I.1)



**Fig.I.1** : Principe de fonctionnement d'un biocapteur [10].

### **I.5. Les composants d'un biocapteur :**

Le biocapteur est composé principalement de trois éléments : l'analyte, le biorécepteur et le transducteur. (Voir Fig.I.2)



**Fig.I.2 :** Les composants d'un biocapteur [10].

### **I.5.1. L'analyte :**

En chimie clinique, un analyte est considéré comme un composant ou une espèce chimique qui doit être déterminée au cours d'une analyse chimique.

### **I.5.2. Biorécepteur :**

Les biorécepteurs sont la clé de la technologie des biocapteurs. Par définition, un bio récepteur est une espèce moléculaire qui utilise un mécanisme de reconnaissance biochimique spécifique.

Son choix est tributaire de plusieurs paramètres : sa sensibilité, sa durée de vie, la spécificité de sa réponse et la facilité de son utilisation aussi que la nature de molécules à analyser. Ces dispositifs ont été largement utilisés dans l'analyse 'In situ' du cancer [10], la détection de pathogènes et de substances toxiques [11].

#### **I.5.2.1. Types des biorécepteurs :**

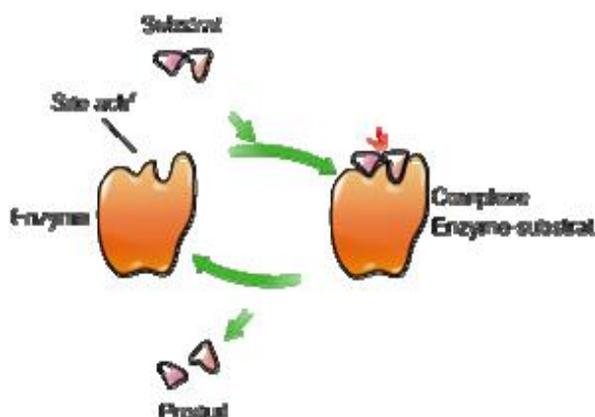
Les bio récepteurs peuvent être classés selon leur type d'activité. Ce type est à base d'enzymes, d'anticorps ou d'antigènes, de cellules et d'ADN (acide désoxyribonucléique).

#### **A- Les enzymes (biocapteur enzymatique)**

Les enzymes sont des protéines présentes dans les cellules de tous les êtres vivants. Elles ont pour fonction de faciliter les réactions chimiques qui s'y produisent naturellement. Par exemple, lors de la digestion, ce sont des enzymes qui accélèrent la décomposition et la transformation des aliments. Dans le cas du biocapteur, les enzymes jouent un rôle très important dans la catalyse des réactions se déroulant au

sein de la couche chimio sélective. Leurs propriétés fondamentales et leurs spécificités les rendent bien adaptées à la conception de biocapteurs sélectifs.

Les enzymes sont capables d'augmenter la vitesse d'une réaction jusqu'à dix millions de fois sans être consommées ou altérées [12]. De façon extrêmement simplifiée, le mécanisme d'action d'une enzyme est suivant la Fig. I.3. Une fois arrivée à proximité, il se produit les phénomènes suivants : le substrat se positionne dans la cavité, l'enzyme le fixe, la réaction se produit et finalement le substrat transformé est relâché.

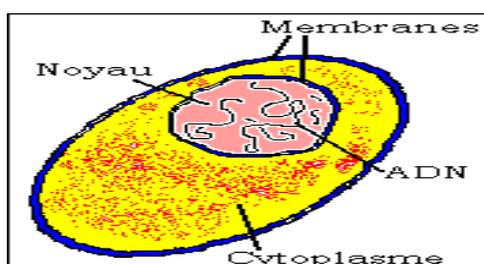


**Fig. I.3 :** le mécanisme d'action des enzymes pour catalyser les réactions [13].

Les enzymes pures restent largement utilisées pour la mise au point de biocapteur, néanmoins, elles sont relativement coûteuses et souffrent d'un manque de stabilité de leur activité au cours du temps [13].

### **B- Les cellules (microorganisme)**

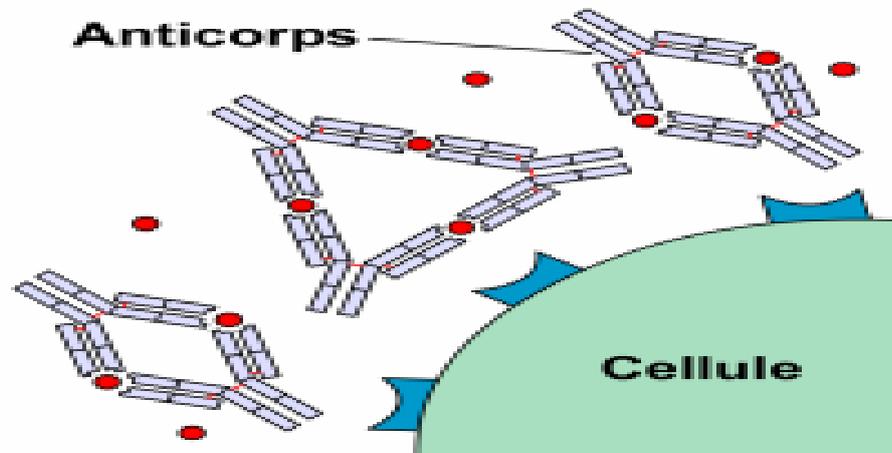
La cellule est l'unité structurale, fonctionnelle et reproductrice constituant tout ou partie d'un être vivant. Pour remédier aux problèmes posés par les enzymes, la solution est d'utiliser directement le tissu ou le microorganisme contenant l'enzyme dans un environnement déjà optimisé par la nature. La stabilité et l'activité de ces enzymes dans la cellule sont plus grandes que celle des enzymes purifiées [13] (Voir Fig. I.4).



**Fig. I.4 :** Microorganisme (cellule) [13].

### C- Les anticorps (biocapteur hummunologique)

Les anticorps ou hummunoglobulines sont des protéines qui possèdent des sites capables de reconnaître spécifiquement une substance cible, qui constitue l'antigène correspondant. La détection actuelle des anticorps est basée sur des méthodes de marquage permettant de suivre l'interaction anticorps-antigène (Voir Fig. I.5).



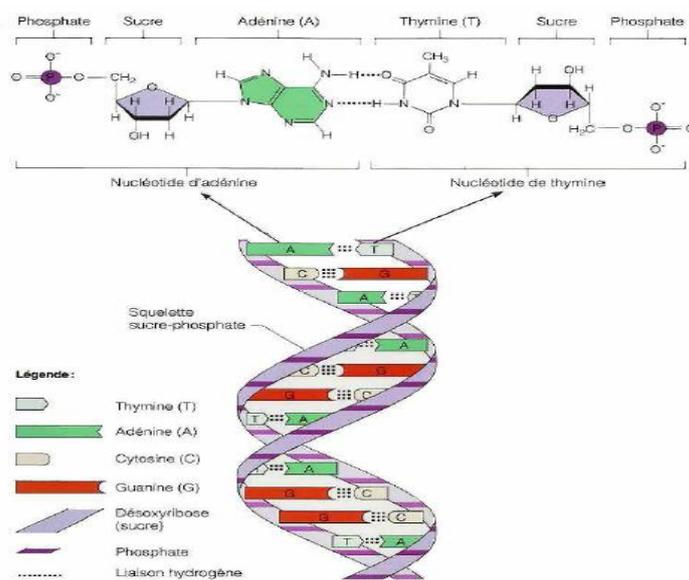
**Fig. I.5:** Principe de détection dans la méthode de marquage des biocapteurs [14].

### D- ADN (capteur d'ADN ou biopuce) :

L'ADN (acide désoxyribonucléique) est une macromolécule présente dans les cellules de tous les êtres vivants, dont sa fonction principale est de stocker l'information génétique. Cette information détermine le développement et le fonctionnement d'un organisme. Elle est contenue dans l'enchaînement non-aléatoire des gènes.

Une autre fonction essentielle de l'ADN est la transmission de cette information de génération en génération.

Une molécule d'ADN se présente sous la forme d'une double hélice (Voir Fig.I.6) enroulée. C'est en fait un motif identique tout le temps répété. On distingue trois motifs : des phosphates, des sucres (désoxyribose), et des bases azotées. Le sucre et le phosphate sont identiques. Ce qui différencie un motif d'un autre est la nature de la base azotée qui sont au nombre de quatre : Adénine (A), Cytosine (C), Guanine (G), et Tyrosine (T).



**Fig.I.6** : Schéma de l'ADN et du couplage entre deux bases [16].

L'utilisation de séquences d'ADN comme biorécepteurs sur des puces à ADN suscite aujourd'hui un intérêt croissant. Les puces à ADN permettent à la fois le séquençage, l'étude des mutations et de l'expression des gènes. Le principe repose sur l'hybridation de sondes nucléiques généralement courtes et fixées sur une surface, avec un acide nucléique cible.

L'hybridation moléculaire désigne l'association qui peut avoir lieu entre deux acides nucléiques simples, brins de séquences complémentaires et qui conduit à la formation d'un double brin ou duplex. Cette association s'effectue par l'établissement de liaisons hydrogènes spécifiques : deux liaisons entre l'adénine (A) et la thymine (T) (ou l'uracile U) et trois entre la cytosine (C) et la guanine (G) (Fig.I.6) [14].

### **I.5.3. Le transducteur :**

Le transducteur représente l'élément physique du biocapteur. Il est utilisé pour une modification biochimique résultante d'une interaction entre un analyte et le biorécepteur, pour la transformer en un signal électrique.

#### **I.5.3.1. Les types de transducteur :**

Dans le domaine des biocapteurs, différents systèmes de transduction, basés sur des principes différents, sont généralement utilisés afin de transformer la reconnaissance moléculaire issue d'une interaction entre un analyte et le biorécepteur en un signal électrique exploitable.

Le type de transducteur est choisi selon les modifications biochimiques générées par le biorécepteur. L'adéquation entre ces deux entités permet d'obtenir un signal sensible, facilement exploitable et avec un bruit de fond minimal. Ce qui assure un meilleur seuil de détection et améliore ainsi l'efficacité du biocapteur. Les différents types de transducteur peuvent être résumés dans la liste suivante.

### **I.5.3.1.1. Les transducteurs électrochimiques :**

Ce type de transducteur repose sur le changement mesurable d'une propriété physique (Mobilité des porteurs de charges) due à une réaction chimique à la surface ou dans le volume du capteur [15].

Les transducteurs électrochimiques opèrent dans les milieux liquides et gazeux de manière continue. Selon le paramètre mesuré, il s'agit de transducteur ampérométriques (variation de courant), potentiométriques (variation de tension) ou conductimétriques (variation de conductivité) [16]. Dans tous processus électrochimiques, on mesure un signal électrique généré entre les bornes de deux électrodes par une réaction d'oxydo-réduction de l'espèce à détecter. Lors de ce transfert de charge, on subit à une transformation chimique (l'oxydoréduction). Ces réactions d'oxydation et de réduction obéissent au schéma réactionnel suivant [17].



#### **A- Transducteurs ampérométriques :**

Les transducteurs ampérométriques consistent à mesurer le courant dû aux réactions électrochimiques (oxydation, réduction...) des espèces électro-actives autour d'un potentiel donné.

Ce courant circule entre les deux électrodes et est fonction de la tension appliquée entre ces électrodes. Le courant mesuré dépend de la propriété des matériaux de détection, de la composition et de la géométrie des électrodes, des concentrations des espèces électro-actives [18].

La plupart de ces transducteurs sont souvent utilisés pour détecter l'oxygène O<sub>2</sub>, les sucres, les alcools, le phénol. En général, ils sont caractérisés par une bonne sensibilité et rapidité [19].

## **B- Transducteurs potentiométriques :**

Repose sur la mesure de la différence de potentiel entre l'électrode de mesure et l'électrode de référence. Grâce à la loi de Nernst, il est alors possible de connaître la concentration de l'espèce à doser, le signal étant directement proportionnel au logarithme de la concentration [20].

Les transducteurs potentiométriques ont un grand domaine d'applications (détection des cations et anions des métaux, pH, Plc, pNO<sub>3</sub>, pNH<sub>4</sub>, pF, pPO<sub>4</sub>, silice) dans de larges gammes de concentration.

Depuis les années 70, une autre génération des capteurs potentiométriques a été proposée par P. Berg veld [21], les Cheffes (Chemical Field Effect Transistor) à base de transistor MOS avec une grille métallique isolée. Ce type de capteur remporte un grand succès dans diverses applications comme la biologie avec les BioFETs (biologique FET), les ImmunoFETs, les EnFETs (Enzyme modifie Field Effet Transistor), ou encore pour la détection des ions avec les ISF Ets (ion sélective Field effet transistor).

## **C- Transducteurs conductimétriques :**

Ces capteurs mesurent la conductance d'un électrolyte, en immergeant dans la solution une cellule de mesure comprenant deux électrodes [17]. Les capteurs conductimétriques détectent toutes les espèces ioniques présentées dans la solution. La limite de détection est de l'ordre du ppm à quelques pp suivant les espèces chimiques à détecter et le matériau utilisé. En général, des électrodes interdigitées sont largement utilisées pour ce type de capteurs. Les capteurs conductimétriques sont caractérisés par leur simplicité, leurs petites dimensions, mais la sensibilité et la sélectivité de ces capteurs sont à améliorer [22].

### **I.5.3.1.2. Transducteurs optiques :**

L'utilisation de transducteurs optiques est de plus en plus répandue notamment pour les milieux biologiques et environnementaux [16]. Le choix d'une méthode optique particulière dépend de la nature de l'application et de la sensibilité désirée.

La détection est réalisée grâce à des changements des propriétés optiques (réflexion, absorption, ...). Dans le cas de la fibre optique, la détection par ondes évanescentes via les fibres optiques est de plus en plus utilisée. Le principe de cette détection se base sur des changements de la fréquence ou de l'intensité du rayonnement

électromagnétique (par exemple le visible, l'infrarouge) pour détecter et identifier la présence de produits chimiques [23].

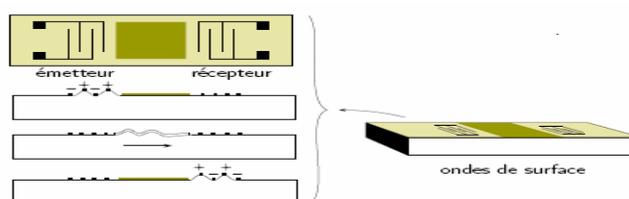
Les capteurs à fibres optiques, grâce à leur faible poids, leurs petites dimensions et leur insensibilité aux interférences électromagnétiques ainsi que la possibilité d'effectuer des mesures dans les endroits difficilement accessibles, ont rapidement pris une place importante dans le rang des capteurs chimiques.

### **I.5.3.1.3 Transducteurs mécaniques :**

Ce type de transducteurs modifient leurs caractéristiques mécaniques par une interaction moléculaire (changement de masse). Il s'agit d'une méthode de mesure originellement développée pour mesurer de très petites masses, de l'ordre de quelques nanogrammes à quelques microgrammes déposés sur un matériau piézoélectrique. Le phénomène de piézoélectricité se manifeste par l'apparition d'une polarisation électrique dans certains matériaux diélectriques anisotropes lorsqu'ils sont déformés sous l'effet d'une force de direction convenable [24]. Ce phénomène est réversible, si l'on applique une tension électrique sur la lamelle de quartz, on observe une déformation mécanique. Si le signal d'excitation est généré par un potentiel alternatif, il se produit la propagation d'une onde acoustique dans le matériau. Il existe trois types de transducteur mécanique [25] :

#### **A- Les transducteurs à ondes acoustiques de surface SAW :**

Ces transducteurs sont constitués de deux paires d'électrodes interdigitées déposées sur un matériau piézo-électrique (Voir Fig.I.7). L'une pour l'excitation de l'onde (émetteur), l'autre pour leur détection après propagation (récepteur). Le dispositif est complété par le dépôt d'une couche sensible sur la trajectoire de l'onde entre les deux électrodes qui permet l'adsorption sélective de l'analyte. Ici, on utilise des ondes acoustiques de surface progressives (SAW Surface Acoustique Wave). Ces électrodes interdigitées excitent un matériau piézoélectrique créant une onde de surface (par exemple de Rayleigh ou de Love). Cette onde se propage à la surface du matériau, elle est ensuite détectée par de nouvelles électrodes interdigitées en forme de peigne.



**Fig.I.7 :** Schéma de principe d'un capteur à ondes acoustiques de surface SAW [13].

Dans le cadre des biocapteurs, on regardera comment la propagation de l'onde de surface sera atténuée selon des paramètres sensibles aux caractéristiques mécaniques de la surface, entre autres la masse ajoutée sur cette surface de propagation. Les fréquences des ondes utilisées sont dans la bande (30-500MHz) [13-16].

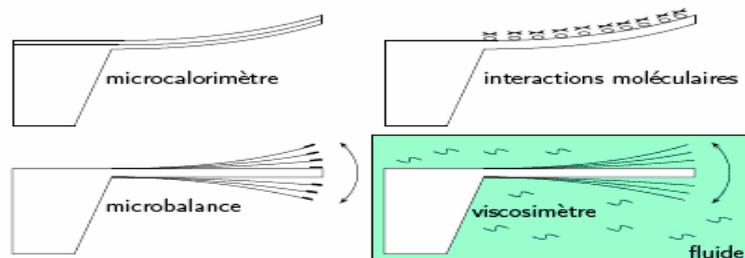
### B- Micro leviers :

Les micro leviers sont des microstructures très polyvalentes à deux modes de détection ; en déformation statique ou en mode résonance en suivant la variation de la fréquence de résonance.

Dans le mode statique on mesure la déflexion des micro leviers qui permet d'extraire la contrainte générée en surface par des molécules.

Dans le second mode, la variation de fréquence de résonance peut être due à une variation de raideur, comme dans l'exemple d'un levier enduit de gélatine captant l'humidité. Dans ce cas, le levier voit sa fréquence de résonance augmenter alors que sa masse aussi augmente. Les mesures à la résonance peuvent aussi donner accès à la viscosité ou à la densité du fluide dans lequel il oscille.

Ce type de capteur est très sensible (jusqu'à des concentrations de mole. La figure Fig.I.8 présente les différents modes d'utilisation des micro leviers [25-26].



**Fig.I.8 :** Différents modes d'utilisation des micro leviers [26].

### C-Microbalance à quartz (QCM) :

Les microbalances à quartz sont constituées d'une fine pastille de quelques millimètres d'épaisseur et de quelques centimètres de diamètre d'un matériau piézoélectrique, dont la résonance est excitée par l'application d'une tension alternative [16]. Celle-ci est transmise par l'intermédiaire d'électrodes circulaires en or déposées en couche mince sur le matériau. La fréquence de résonance du quartz va être modifiée par le dépôt d'une espèce chimique sur une des électrodes. Le décalage

relatif de la résonance en fréquence dépend de la masse de ce dépôt suivant la loi de Sauerbrey [27].

La microbalance à quartz a été utilisée depuis longtemps pour suivre le dépôt sous vide de couches minces en microélectronique ou en optique en insérant un résonateur à quartz dans la chambre d'évaporation [28]. La microbalance à quartz a été également utilisée pour la détection de gaz organique et toxique [29].

Cependant, depuis un peu plus de 20 ans, une application de plus en plus intéressante de la microbalance est la mesure de variations de masse en milieu liquide pour suivre des réactions biochimiques [30]. A titre indicatif, une monocouche de protéines absorbée sur une électrode de 1 cm<sup>2</sup> surface ajoute une masse de quelques centaines de nanogrammes.

## I.6. Types des biocapteurs :

En général, les biocapteurs peuvent être classés soit selon le type du biorécepteur choisi, ou bien selon le type du transducteur utilisé. Il faut qu'il y ait compatibilité entre le transducteur et le biorécepteur pour l'obtention d'un signal électrique. La figure Fig.I.9 représente les différents types de biocapteurs.

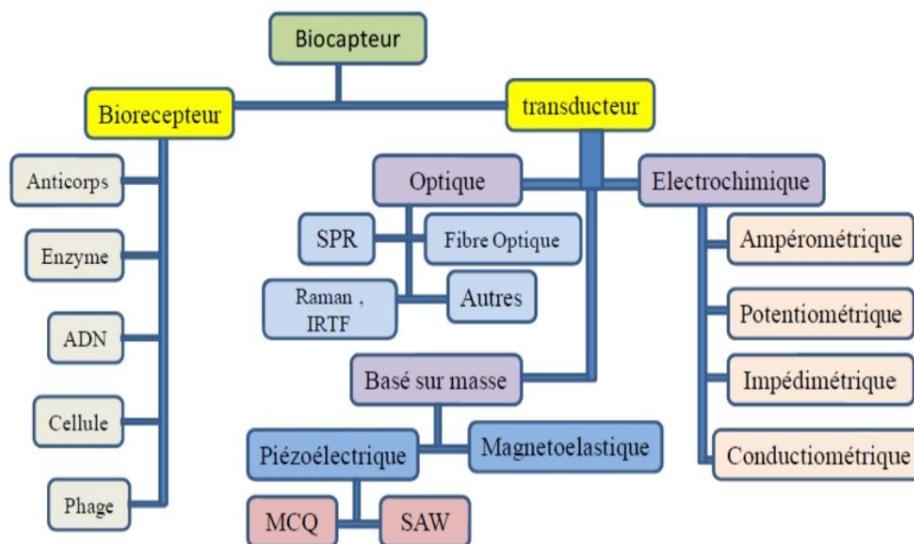


Fig.I.9 : les types de biocapteurs [30].

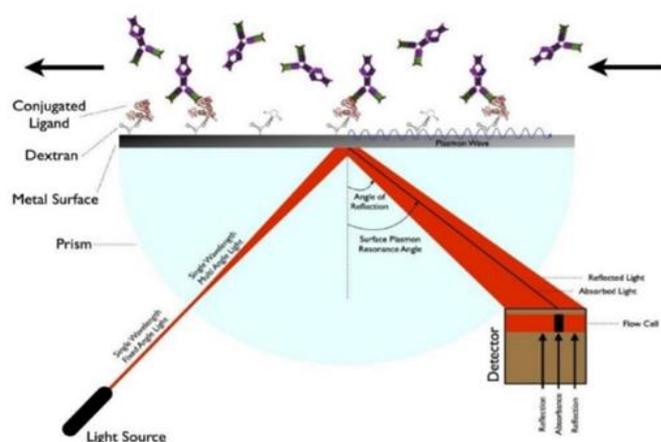
### I.6.1. Classification selon le transducteur :

Selon le type du transducteur associé, les biocapteurs peuvent d'être classés en plusieurs catégories : biocapteurs optiques, biocapteurs électrochimiques, biocapteurs thermiques, biocapteurs magnétiques.

### I.6.1.1. Biocapteurs optiques :

Ils utilisent des technologies diverses basées sur des phénomènes optiques (l'effet des molécules biologiques sur l'absorption de la lumière, la fluorescence, la variation de l'indice de réfraction, ou d'autres paramètres optiques) et sont le résultat d'interactions entre l'analyte avec le récepteur [31].

Le principe de ce type de Biocapteurs optiques est illustré en figure Fig.I.10. Il est basé sur la résonance des plasmoniques de surface (SPR pour surface plasmon résonance). C'est un phénomène physique d'interaction lumière-matière, principalement connu pour son utilisation comme méthode de mesure de la liaison d'un « ligand » sur un « récepteur » adsorbé à la surface d'une couche métallique.



**Fig.I.10** : Principe d'une de mesure biochimique utilisant optique à résonance plasmonique de surface [31].

### I.6.1.2. Biocapteurs électrochimiques :

Ils transforment l'effet d'une interaction électrochimique analyte-électrode en signal primaire (Signal porteur de l'information). Exemple : ampérométries.

### I.6.1.3. Biocapteurs thermiques ou calorimétriques :

C'est le changement de température induit par la présence de la molécule cible qui entraîne un changement de la résistance du transducteur. Exemple : calorimétrie par titrage isotherme [32]

### I.6.1.4. Biocapteurs magnétiques :

Ils sont capables de détecter un effet de magnétorésistance, généralement induit par la présence de micro ou nano particules.

### **I.6.2. Classification selon le biorécepteur :**

Trois grands types de biomolécules sont généralement utilisés comme éléments de reconnaissance. On distingue : les enzymes, les immun espèces (anticorps, antigènes), et les acides nucléiques.

#### **I.6.2.1. Biocapteurs enzymatiques :**

Dans ce cas, la mesure de l'analyte se fait par détection d'un produit de la réaction chimique provoquée par l'enzyme immobilisée, ou par détection d'une conséquence physique de cette réaction.

#### **I.6.2.2. Biocapteurs basés sur des immun espèces :**

Ces capteurs détectent l'analyte par l'intermédiaire des modifications physiques de la couche sensible, modifications induites par la formation des complexes immuns (effets de géométrie, de masse, modification de propriétés électriques).

#### **I.6.2.3. Biocapteurs à fragments d'ADN :**

Ce type exploite l'appariement de deux monobrins d'oligonucléotides complémentaires. Avec un micro réseau d'ADN, il est possible d'identifier la séquence d'un gène et de détecter des mutations génétiques.

## **I.7. Caractéristiques des biocapteurs:**

Il s'agit ici des caractéristiques qui servent à évaluer un capteur et ses qualités analytiques. Les caractéristiques les plus utilisées sont les suivantes :

- **Sensibilité :** Ce paramètre correspond au rapport entre l'accroissement de la réponse du capteur et la variation correspondante de la grandeur à mesurer.
- **Reproductibilité :** C'est parmi les paramètres les plus importants. Il indique la capacité du biocapteur à donner des réponses très voisines pour des mesures répétées de la même quantité de la grandeur à mesurer.
- **Exactitude :** C'est l'accord entre le résultat de la mesure et la valeur vraie de la grandeur mesurée. L'écart est appelé erreur absolue.
- **Limite de détection :** C'est la plus petite valeur de la grandeur à mesurer pouvant être détectée par le biocapteur d'une façon significativement différente du bruit de fond.
- **La sélectivité :** C'est la capacité du capteur à ne mesurer qu'une seule grandeur dans l'environnement où il est utilisé.

## I.8 Biocapteur à résonance plasmon de surface:

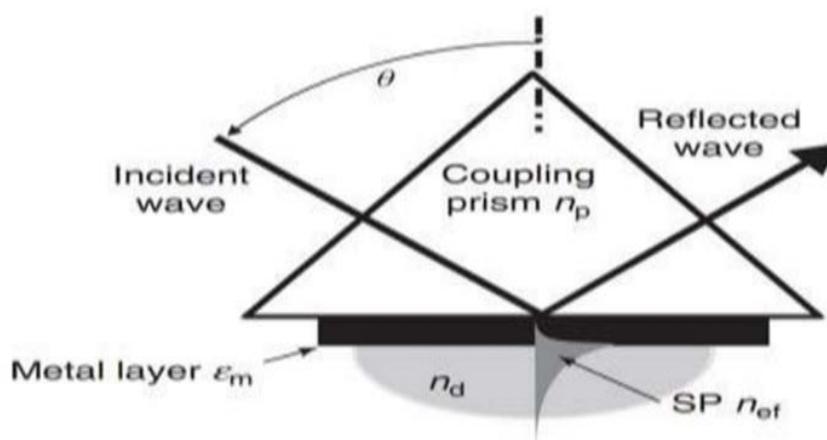
Nous avons choisi de travailler principalement avec le biocapteur optique à effet nommé " la résonance plasmonique de surface (SPR) " ce dernier sera détaillé dans les parties qui suivent, en plus des explications étendues des techniques de modification choisies.

### I.8.1. Principe de fonctionnement biocapteur SPR :

Les plasmons de surface (SP) sont considérés comme les oscillations cohérentes collectives d'électrons délocalisés, qui sont stimulés par une illumination incidente à l'interface entre un métal et un diélectrique. La résonance plasmonique de surface (SPR), créée par les SP, peut renforcer le champ électromagnétique localisé énormément. De plus, le SPR est très sensible à l'indice de réfraction attaché à la surface du film métallique. La réponse spectrale de résonance du SPR changera lorsque les conditions du milieu sont modifiées, ce qui peut refléter certaines propriétés du système.

Ainsi, sur la base des principes de SPR, les capteurs SPR sont utilisés pour détecter les informations moléculaires dans le champ électromagnétique localisé amélioré, et sont considérés comme des réfractomètres optiques à couche mince pour mesurer la variation de l'indice de réfraction à la surface d'un film métallique.

Lorsque la lumière polarisée p frappe l'interface du film métallique et milieu diélectrique, la composante du champ électromagnétique pénétrera à travers et créera un champ électromagnétique évanescent, bien que les photons soient réfléchis directement par l'interface (Voir Fig.I.11).

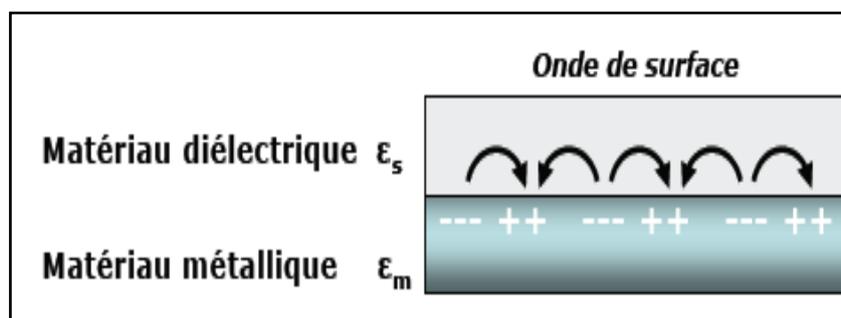


**Fig.I.11** : Principe de fonctionnement d'un détecteur à SPR sur un prisme [33].

L'onde évanescente déclenche les électrons libres à la surface du métal et contribue à la génération d'un plasmon de surface qui provoque l'amplification du champ électromagnétique avec une exponentielle décroissance et l'augmentation de la distance de la surface dans la direction perpendiculaire. Pour un certain angle d'incidence, la constante de propagation de l'onde électromagnétique est identique à celle de l'onde plasmon, ce qui provoque un couplage entre les photons et l'onde plasmon. La valeur de l'angle mesuré dépend directement de l'indice de réfraction du milieu environnant, propriété utilisée pour la détection.

### I.8.2. Plasmon :

Lorsqu'un matériau est soumis à un champ électromagnétique, un couplage entre ce champ et la polarisation locale induite dans le matériau peut se produire. Cette excitation couplée est appelée polariton. Lorsque le système polarisable est un gaz d'électrons libres, c'est à dire lorsque ce matériau est un métal ou présente un caractère métallique, le couplage se produit avec les oscillations électroniques collectives et quantifiées. On utilise alors le terme de plasmon polariton ou plus simplement plasmon. L'énergie de ces plasmons (de volume) est typiquement de l'ordre de 10 eV pour les métaux. Signalons que les plasmons existent également dans les diélectriques. Ils constituent alors la quantification des oscillations du nuage d'électrons par rapport à l'ensemble des ions positifs et ils ont des énergies de l'ordre de 10 à 20 eV [34]. (Voir Fig.I.12)



**Fig.I.12** : propagation des oscillations du plasma d'électrons libres à la surface du métal [34].

Il est possible de distinguer deux sortes de plasmons :

#### A- Les plasmons de volume :

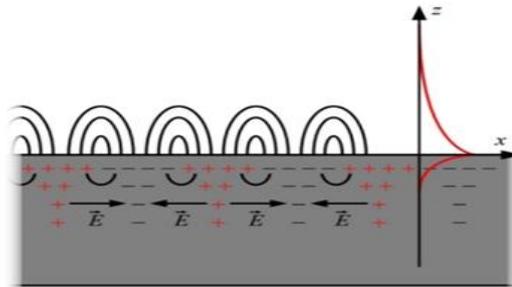
Les plasmons de volume sont des oscillations de plasma quantifiées dans le volume d'un métal. Ces oscillations sont dues à l'existence de fluctuations spatiales et

temporelles de la densité moyenne des charges dans le métal. Les plasmons de volume peuvent être excités lorsqu'un électron traverse un film mince métallique ou se réfléchit sur ce film, mais ne peuvent se coupler avec la lumière.

### B- Plasmon de surface:

Un gaz dense de particules chargées est appelé un plasma et on parle d'un plasma d'électrons libres à l'intérieur d'un métal. Des oscillations de ce plasma peuvent se propager dans le volume du métal. Le quantum d'excitation de ces oscillations longitudinales de la densité de charge est appelé un plasmon de volume.

Les oscillations collectives de charges de surface sont appelées plasmon de surface ou encore plasmon-polariton lorsqu'on veut insister sur leur couplage avec le champ électromagnétique externe. C'est un phénomène de résonance dont la fréquence peut aller de 0 à  $\omega_p/2$  (Voir Fig.I.13).



**Fig.I.13** : représentation des charges et des champs électromagnétiques associés aux plasmons de surface [34].

Deux types de plasmons de surface peuvent être distingués suivant leur distance de propagation:

- Les plasmons de surface délocalisés qui sont des plasmons de surface se propageant sur des surfaces métalliques planes.
- Les plasmons de surface localisés (SPRL) qui sont des excitations localisées du plasma d'électrons à l'intérieur de petites structures d'une taille de quelques dizaines de nanomètres, par exemple des nanoparticules métalliques ou des rugosités de surface de certaines structures. Dans le champ d'investigation de l'optique, l'un des aspects particulièrement attractifs des plasmons de surface est la façon dont ils peuvent concentrer et guider la lumière dans des structures de tailles plus petites que les longueurs d'onde. Cela permet d'une part de faire fortement interagir les plasmons de surface avec leur environnement comme dans le cas de matériaux à l'interface avec

le métal. D'autre part, cela rend possible la réalisation de structures guidées ou de composants complexes sur longueur d'onde à base de plasmons de surface.

### **I.8.3. Propriétés optiques des métaux :**

#### **I.8.3.1. Les métaux :**

Le modèle de Drude permet d'expliquer un certain nombre de propriétés optiques des métaux en considérant que leurs électrons sont faiblement liés et se comportent comme un gaz d'électrons libres. Pour les métaux nobles tels que l'argent ou l'or, il est valide pour des énergies inférieures à une limite liée aux structures de bandes. Au-delà de cette limite, des transitions entre la bande d de valence et la bande de conduction rendent le modèle de l'électron libre très éloigné du comportement réel du métal.

#### **I.8.3.2. Fonction diélectrique et modèle de Drude :**

Soit une onde électromagnétique de fréquence  $\omega$  interagissant avec un milieu métallique.

La fonction diélectrique relie la constante diélectrique et la conductivité du métal qui dépendent toutes les deux de la fréquence de l'onde. Elle est définie par :

$$\tilde{\epsilon}(\omega) = \epsilon(\omega) + i \frac{\sigma(\omega)}{\omega} = \tilde{\epsilon}_1 + i\tilde{\epsilon}_2 \quad (\text{I.1})$$

On remarque que cette fonction est complexe : sa partie réelle  $\tilde{\epsilon}_1$  représente le caractère inductif du métal alors que sa partie imaginaire  $\tilde{\epsilon}_2$  décrit son caractère dissipatif lié aux pertes par effet Joule.

On définit l'indice de réfraction complexe par :

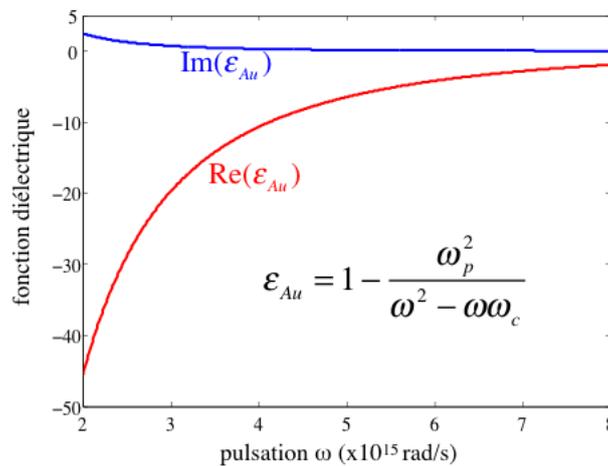
$$n(\omega) = \sqrt{\tilde{\epsilon}(\omega)} \quad (\text{I.2})$$

La distribution des électrons dans un métal caractérise ses propriétés optiques, le modèle de Drude permet de décrire la contribution des électrons de conduction à la fonction diélectrique d'un métal. En 1900, Paul Drude propose de modéliser un métal par l'association d'un réseau ionique et d'un gaz d'électrons libres. Ce modèle permet de déterminer la fonction diélectrique relative effective d'un métal :

$$\epsilon_D(\omega) = \epsilon_\infty - \frac{\omega_p^2}{(1\omega^2 + i\omega\omega_D)} \quad (\text{I.3})$$

Où  $\epsilon_\infty$  désigne la permittivité relative du métal à des fréquences infinies,  $\omega c$  un terme d'amortissement inversement proportionnel au temps de relaxation de l'électron et  $\omega_p$  la pulsation plasma, grandeur qui sera détaillée dans la section suivante. La partie réelle de la fonction diélectrique peut être positive ou négative (selon la fréquence) alors que la partie imaginaire est toujours positive.

La Figure Fig.I.14 présente la fonction diélectrique relative à un métal (or), la variation spectrale de  $\epsilon$  est importante dans le cas des métaux, on remarque par ailleurs que dans le cas de l'or on a  $\epsilon' < 0$ . La réponse des métaux à la lumière est très différente de celle des diélectriques qui possèdent des constantes diélectriques positives et faiblement dépendantes de la longueur d'onde.



**Fig.I.14 :** Fonctions diélectriques de l'or simulée à partir du modèle de Drude  $\omega_p = 9\text{eV}$  ;  $\omega_c = 70\text{ MeV}$  ; (Sources : Bricaud [15])

Le tableau suivant rassemble quelques valeurs de pulsations plasmon et de facteur d'amortissement de différents métaux :

Metal	$\omega_p$	$\Omega_c$
Al	13,50	7,62
Ag	13,69	2,73
Au	13,71	4,05

**Tab.I.1 :** Pulsation plasmon et facteurs d'amortissement de différents métaux [35]

### **I.8.3.3. Choix du métal :**

Pour les applications en optique, ce qui est notre cas, le métal doit présenter des plasmons de surface capable de « résonner » avec la lumière à une longueur d'onde convenable (entre 400 et 1000 nm, soit grossièrement entre 3,5 et 1 eV). Ceci impose donc de choisir des métaux présentant des transitions hybrides comme l'argent, l'or et le cuivre et ils sont largement utilisés dans la recherche et les applications commerciales à cause de leur sensibilité et leur stabilité.

D'autres métaux comme le cuivre, l'aluminium, le sodium ou l'indium peuvent être utilisés en théorie, mais certains inconvénients font leur utilisation rare et essentiellement dans les laboratoires de recherche. Par exemple, l'indium est trop onéreux, le sodium trop réactif et l'aluminium et le cuivre ont leur résonance trop large.

### **I.8.4. Couplage lumière-plasmons de surface :**

Le couplage lumière-plasmon repose sur la modification du vecteur d'onde d'un faisceau lumineux afin de le faire coïncider avec le mode plasmonique. On distingue principalement deux manières de procéder à cette transformation

- le couplage par réflexion totale atténuée.
- le couplage par réseau de diffraction.

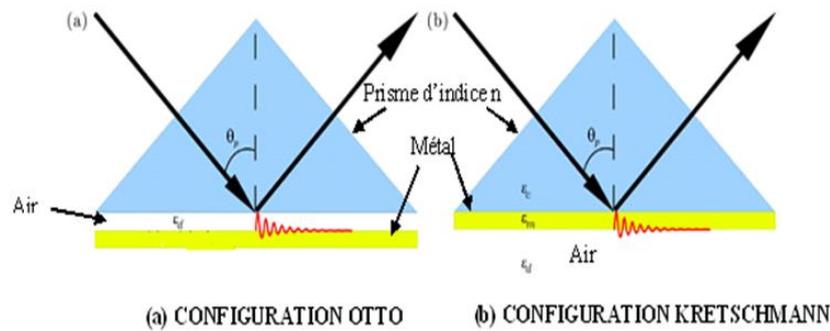
#### **A-Couplage optique en mode de réflexion totale atténuée :**

La réflexion totale atténuée (ou ATR pour *Attenuated Total Réflexion*) est aujourd'hui la méthode la plus employée pour exciter les plasmons de surface. Sa mise en œuvre expérimentale remonte à 1968 ; cette même année A. Otto puis E. Kretschmann et H. Reuther réalisent les premiers coupleurs ATR (Voir Fig.I.15).

- Dans la Configuration Otto [36], la surface du métal est séparée du prisme d'indice  $n$  par un gap d'air d'une dimension de l'ordre de grandeur de la longueur d'onde d'excitation. Dans cette configuration, c'est le champ évanescent s'étendant dans le gap d'air qui permet l'excitation du plasmon de surface à l'interface air-métal. Le schéma de cette géométrie est présenté sur la figure Fig.I.15(a).

- Dans la Configuration Kretschmann [37], une couche fine de métal de quelques dizaines de nanomètres d'épaisseur est directement en contact avec la base du prisme. Lors de la réflexion de la lumière sur la couche métallique à l'intérieur du prisme, l'excitation du plasmon métal-milieu d'indice  $n$  n'est pas possible. Le champ évanescent s'étend dans le métal et se couple avec le plasmon de surface sur la

deuxième face de la couche métallique, à l'interface entre le métal et l'air comme le montre le schéma de la figure Fig.I.15(b).



**Fig.I.15 :** Les deux configurations d'excitation du plasmon de surface par prisme. Le rouge schématise l'excitation du plasmon de surface [37].

Dans les deux configurations, la géométrie du guide d'onde est plane et le couplage est assuré au moyen de l'utilisation d'un prisme. La composante tangentielle du faisceau incident est augmentée lorsqu'il se propage dans le prisme, elle vaut alors :

$$k_x = \sqrt{\epsilon_p} \frac{\omega}{c} \sin \theta \quad (I.4)$$

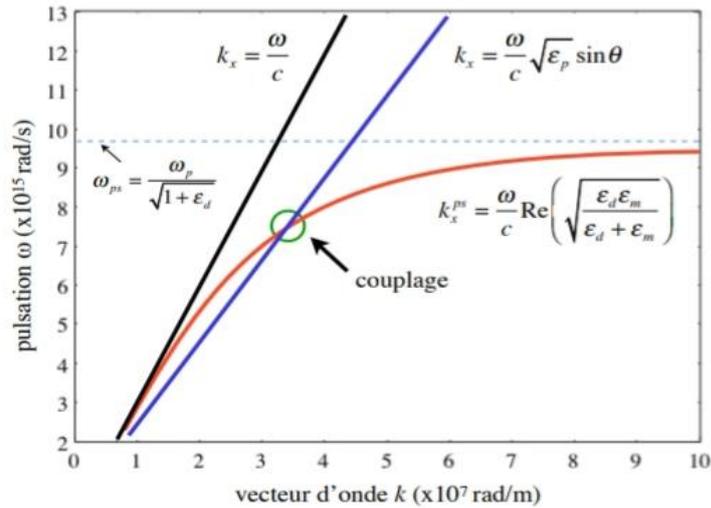
Où  $\epsilon_p$  la constante diélectrique du prisme.

L'excitation des PS s'effectue par le biais de l'onde évanescente résultant d'un phénomène de réflexion totale interne dans le prisme. Lorsque cette onde atteint la surface du métal où l'on souhaite réaliser le couplage plasmonique, elle possède alors la même composante tangentielle que l'onde se propageant dans le prisme :

$k_x$  L'accord de phase permettant le couplage devient :

$$k_x = \sqrt{\epsilon_p} \frac{\omega}{c} \sin \theta = \frac{\omega}{c} \sqrt{\frac{\epsilon_m \epsilon_d}{\epsilon_m + \epsilon_d}} \quad (I.5)$$

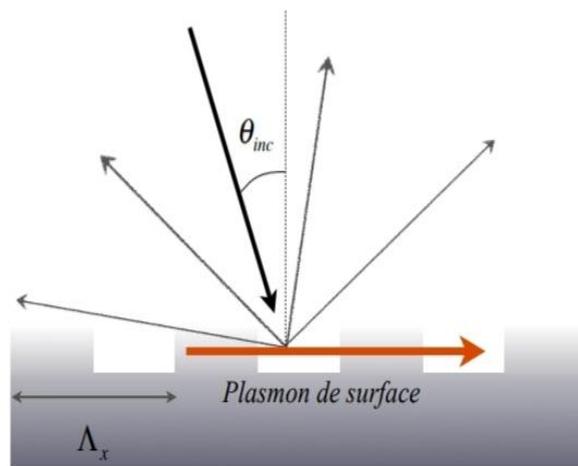
Cette relation est illustrée graphiquement sur la Figure Fig.I.16.



**Fig.I.16** : Relation de dispersion des plasmons de surface pour un coupleur ATR (Courbes tracées à partir du modèle de Drude :  $\omega_p = 13,67 \times 10^{15} \text{ rad/s}$  ( $=9\text{eV}$ ) ;  $\omega_c = 106 \times 10^{12} \text{ rad/s}$  ( $=70\text{meV}$ )) [38].

**B- Le couplage par réseau de diffraction :**

Le deuxième type de coupleurs plasmonique se fonde sur l'utilisation d'un réseau de diffraction. Si l'interface métal-diélectrique présente un profil de déformation périodique (de pas noté  $\Lambda$ ) on assiste à un phénomène de diffraction de l'onde incidente selon différents ordres [38].



**Fig.I.17** : Représentation schématique d'un réseau coupleur unidimensionnel [38]. Chaque ordre possède alors la constante de propagation de l'onde incidente « augmentée » d'un multiple du nombre d'onde du réseau :  $\frac{2\pi}{\Lambda}$ . Soit  $k_x^p$  la composante tangentielle de la constante de propagation de l'ordre  $p$ , on a alors :

$$k_x^p = k_x^{inx} + p \frac{2\pi}{\Lambda} = \frac{w}{c} \sin \theta + p \frac{2\pi}{\Lambda} \quad (\text{I.6})$$

Où  $p$  un entier relatif.

### **I.9. Conclusion :**

Durant ce premier chapitre nous avons élaboré les différents axes des biocapteurs, notamment leur constitution, leurs types et leurs caractéristiques. Comme ce travail est dédié à la détection des cellules cancéreuses, qui sont en fait des composantes de nature humaine, les biocapteurs optiques et plus précisément les SPRL sont le meilleur choix vue leur immunité à l'oxydation.

L'aspect médical sera présenté dans le chapitre suivant.

## **Chapitre II : Cellules cancéreuses**

## II.1. Introduction :

Le corps humain est composé de milliards de petites unités nommées cellules. Ces dernières forment les différents organes et tissus. Chaque cellule peut se diviser pour former deux cellules filles identiques à la cellule-mère afin de permettre la croissance, la réparation cellulaire ou remplacer des cellules mortes. Lorsque ce système est défaillant, la cellule va pouvoir se multiplier sans contrôle et former une tumeur.

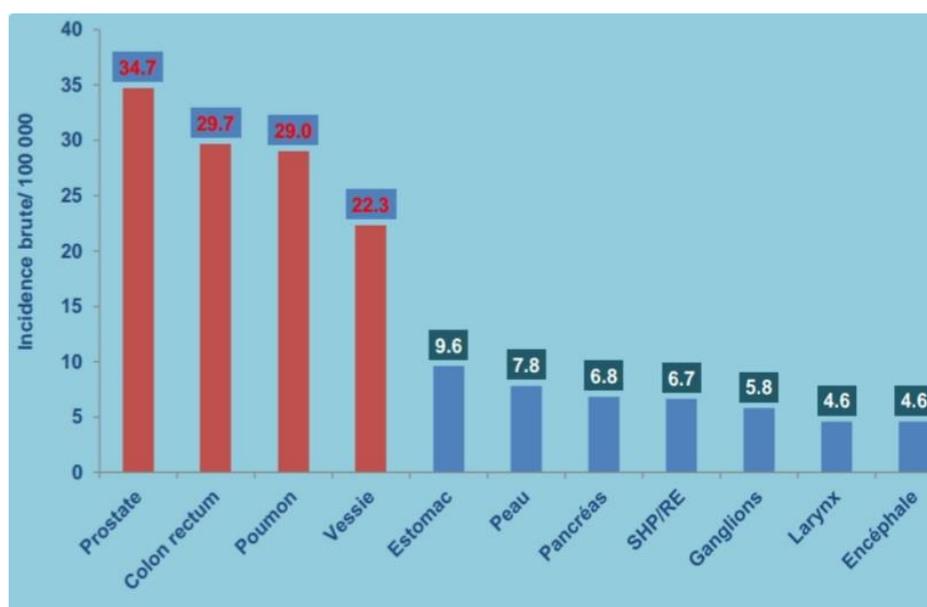
Ce deuxième chapitre est consacré à l'explication anatomique des cellules cancéreuses qui constituent notre cible de détection par le biocapteur choisi. Vers la fin de ce chapitre, la relation entre les caractéristiques de ces cellules et leurs interactions avec le biocapteur sera illustrée en détails.

## II.2. Statistiques:

Le nombre de nouveaux cas de cancer à Alger en 2019 est de 8623 carcinomes basocellulaires [39].

- **Les Cancers Chez l'homme:**

3856 nouveaux cas de cancers ont été enregistrés chez les hommes, soit une incidence brute de 203,6 nouveaux cas pour 100 000 hommes et une incidence standardisée de 193,5 nouveaux cas pour 100 000 hommes.



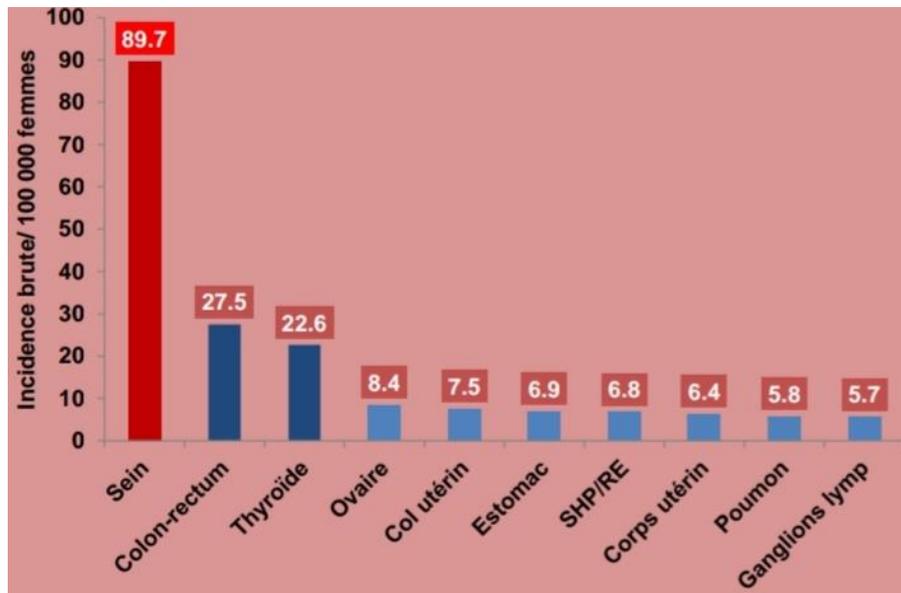
**Fig.III.1 :** Taux d'incidence brute des cancéreuses les plus fréquentes Hommes d'Alger 2019 [39].

Les cancers les plus fréquents de l'homme algérois Ils sont cancers poumon de la prostate

Les, du colon-rectum et du poumon.

- **Les Cancers Chez femmes:**

4440 nouveaux cas de cancer ont été enregistrés chez les femmes en 2019, soit une incidence brute de 237,1 nouveaux cas pour 100 000 femmes et une incidence standardisée de 207,6 nouveaux cas pour 100 000 femmes.



**Fig.III.2 :** Taux d'incidence brute des cancéreuses les plus fréquentes femmes d'Algérie 2019 [39].

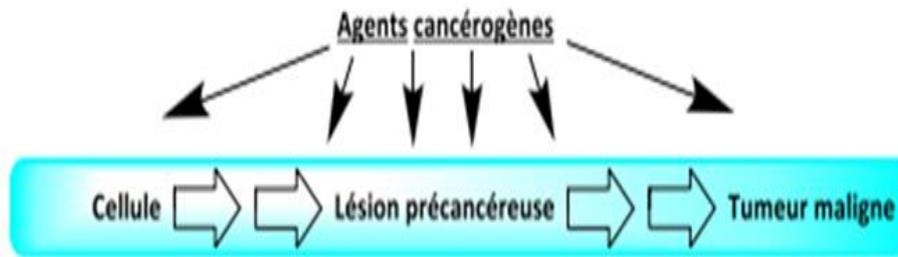
Les cancers les plus fréquents chez les femmes sont le cancer du sein à lui seul représente plus du tiers de cas, puis Le cancer du côlon-rectum et de la thyroïde.

## **II.3. Le cancer :**

### **II.3.1. Définition des cancers :**

Un cancer est une croissance de cellules de façon incontrôlable de l'organisme. Au cours de la vie cellulaire, l'ADN est soumis à des agressions qui peuvent résulter d'erreurs de réplication ou d'agents extérieurs. A l'état normal ces altérations de l'ADN sont immédiatement réparées par des mécanismes spécialisés. Dans de rares cas où les gènes de réparation sont altérés, la mutation génique persiste ouvrant potentiellement la voie à la formation d'une tumeur (Voir Fig.II.3). Ces cellules malignes (cancéreuses) peuvent migrer, ou métastaser, vers une ou d'autres parties de l'organisme via le système circulatoire ou lymphatique, et former de nouvelles tumeurs à ces endroits. Chaque type de cancer est différent et il dépend du type de la cellule à partir de laquelle il s'est développé. Les cancers portent le nom de l'organe dans lequel ils sont apparus. Les substances que les cancers produisent peuvent être à

l'origine de problèmes, même quand le cancer ne se développe pas à un endroit dangereux.

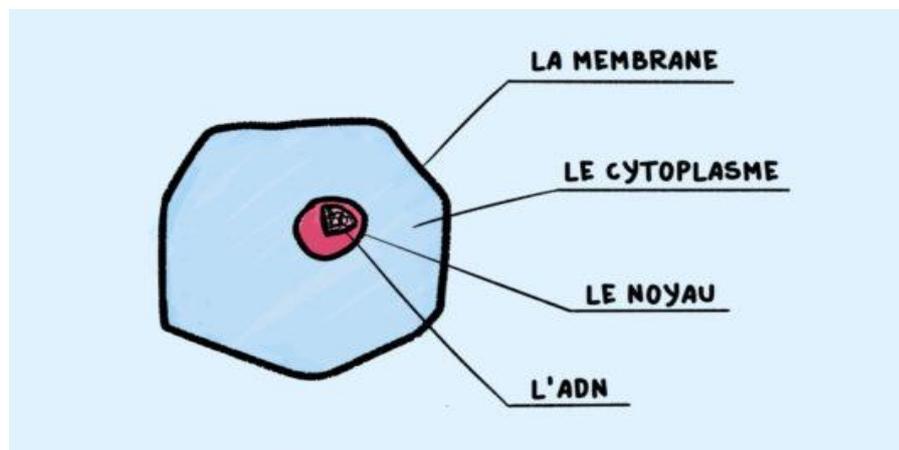


**Fig.II.3 :** Apparition d'un cancer [40].

Comme étant le composant principal de l'organisme, l'anatomie d'une cellule représente le facteur radical pour détecter la présence du cancer. De ce fait, nous allons comparer dans ce qui suit la morphologie et la composition d'une cellule normale et celle cancéreuse.

### **II.3.2. Une cellule :**

Une membrane qui renferme un gel (le cytoplasme) dans lequel baigne le noyau. Le noyau contient le patrimoine génétique de chaque individu, stocké sous la forme de 23 paires de chromosomes. Chaque chromosome est constitué de nombreuses protéines et d'une molécule d'ADN sur laquelle sont "inscrits" nos gènes. Un gène renferme une instruction précise qui contribue au fonctionnement de chaque cellule [40].



**Fig.II.4 :** schéma de cellule [40].

### **II.3.3. Cellule cancéreuse :**

C'est une cellule qui devient totalement indisciplinée, suite à une agression ou un dommage et liée à une modification de la structure d'une gène. C'est ce qu'on appelle

une « mutation ». Parfois, l'agression est violente et courte. Le plus souvent elle est de faible intensité, mais s'étend sur une longue période.

Cette altération intime de la cellule constitue la base même de tous les cancers. La cellule n'arrête plus de se multiplier et reste en vie dans un organe où habituellement les cellules meurent et se renouvellent rapidement. Cette prolifération va aboutir à la formation de la tumeur, qui, en se développant arrive à détruire les cellules normales avoisinantes [41].

#### **II.3.4. D'une cellule cancéreuse à un cancer :**

Une cellule cancéreuse se multiplie beaucoup. Elle commence à former un regroupement de cellules. Ces cellules ne ressemblent plus beaucoup aux autres cellules voisines : leur noyau est plus gros, traduisant leur intense activité, parfois leur taille est également plus grande, voire énorme.

Les premiers regroupements de cellules sont généralement sans danger, restent "sous contrôle" (ne se développent pas). Ils sont parfois même détruits par le système immunitaire. Il faut un regroupement d'environ 100.000 cellules pour que l'on commence à parler de tumeur.

Une tumeur devient dangereuse (maligne) lorsqu'elle commence à "s'infiltrer", c'est-à-dire que les cellules cancéreuses au lieu de rester groupées les unes aux autres, commencent à former des extensions vers des zones voisines. Cette infiltration devient néfaste car les cellules cancéreuses commencent à détruire les cellules normales, et mettent en danger le fonctionnement de l'organe [42].

#### **II.3.5. Propriétés des cellules cancéreuses :**

Les Cellules cancéreuses ont des propriétés communes qui les différencient des cellules normales:

1. Indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération (facteurs de croissance) provenant de l'environnement;
2. Insensibilité aux signaux antiprolifératifs;
3. Résistance à l'apoptose;
4. Prolifération illimitée (perte de la sénescence);
5. Capacité à induire l'angiogénèse;
6. Capacité d'invasion tissulaire et diffusion métastatique.

Ces anomalies fonctionnelles sont l'aboutissement d'un processus multi-étape dans lequel l'environnement n'est pas neutre. Elles s'accompagnent de modifications

morphologiques de la cellule qui permet le plus souvent de reconnaître son caractère cancéreux en l'observant au microscope optique.

### **II.3.6. La carcinogénèse processus :**

La carcinogénèse est un processus multi étapes:

**L'initiation** : C'est la survenue d'une ou plusieurs altérations génétiques. A l'étape d'initiation, trois orientations sont possibles :

- Le matériel génétique est réparé grâce aux systèmes de réparation de l'organisme ;
- Les phénomènes de mort programmée interviennent et la cellule meurt ;
- La cellule se divise et la lésion devient alors irréversible et transmissible aux cellules filles. On parle alors de mutation ;

**La promotion** : L'étape de promotion concerne des agents qui vont agir sur :

- Des mécanismes de prolifération cellulaire ;
- Des voies de communication intercellulaire ;
- Des mécanismes de cytotoxicité ;
- Des voies hormonales.

**La progression** : C'est la sélection clonale, avec activation des oncogènes et perte de l'activité des gènes suppresseurs de tumeur. (Instabilité génétique) [43].

A partir de ces étapes, différents agents de l'environnement conduisent au développement d'un cancer, notamment :

- Les agents initiateurs : Ils induisent une lésion définitive de l'ADN (ex : mutation, cassure). Souvent, ces carcinogènes sont activés par des réactions métaboliques.
- Les agents promoteurs : Ils favorisent l'expression d'une lésion génétique, préalablement induite par un agent initiateur. Ils n'induisent pas de lésions de l'ADN. Le temps écoulé entre l'initiation et l'apparition des tumeurs est réduit en présence d'agents promoteurs.

### **II.3.7. La classification des cancers :**

Dans la médecine, les cancers peuvent être classés soit selon des critères précis comme l'histogramme ou l'anatomie, ou bien selon l'appareil utilisé ou l'organe affecté.

### **II.3.7.1. Classification histologique :**

Pour ce critère, les cancers sont généralement classés en 3 catégories, à savoir les carcinomes, les sarcomes et les tumeurs hématopoïétiques:

**Le carcinome :** Les cellules cancéreuses se développent dans les tissus qui recouvrent les organes. Les tissus externes (l'épiderme) peuvent aussi être touchés. Le tissu dans lequel les cellules cancéreuses se développent et appelé épithélium. Les cellules cancéreuses se développent directement dans l'épithélium d'une glande comme cela peut-être le cas avec le sein ou encore la prostate.

**Le sarcome :** Ici, les cellules cancéreuses se développent dans les tissus de support que sont les os (ostéosarcome), la graisse (liposarcome) ou encore les muscles.

**Le cancer hématopoïétique :** cette dernière typologie concerne les cancers du sang (leucémie) ainsi que ceux qui touchent les organes lymphoïdes (lymphome).

Certains spécialistes du cancer distinguent aussi les tumeurs solides et les tumeurs des cellules sanguines. Les tumeurs solides, qui sont les plus courantes, peuvent être repérées grâce au développement d'une masse. En ce qui concerne les tumeurs des cellules sanguines, la réalité est très différente : les cellules cancéreuses sont diffusées dans le sang et la moelle osseuse [40].

### **II.3.7.2 Classification Anato-pathologique :**

Le diagnostic histologique de Cancer est indispensable avant le traitement. La précision de la description anatomie pathologique est fondamentale pour classer les tumeurs. Il faut la différenciation entre une tumeur primitive de l'organe et la localisation métastatique d'un autre cancer.

### **II.3.7.3. Classification par appareil ou organe :**

En prenant l'appareil utilisé en considération, le cancer peut être classé comme suit :

- En pratique courante, les cancers sont classés par spécialité et par organe (ex : K du colon, k de la prostate...);
- De façon pragmatique, le diagnostic est fait le plus souvent par le spécialiste d'organe (gastro-entérologue, urologue...) qui adresse ensuite son patient au service d'Oncologie ;

Cette classification par appareil ou par organe est insuffisante pour le spécialiste. En effet, au sein d'un même organe, l'anato-pathologiste peut faire le diagnostic de tumeurs malignes de type histologique différent, avec un potentiel évolutif différent, qui nécessiteront des traitements différents dans leur type et leur intensité.

### II.3.8. Détection des cellules cancéreuses :

Pour la détection, le dépistage et le diagnostic des cellules cancéreuses, différentes méthodes et pratiques sont connues dans la médecine. Une des méthodes les plus utilisées dans des stades précoces de cette maladie est nommée la biopsie tissulaire. Cette dernière représente un examen qui consiste à prélever des cellules de la tumeur pour les analyser et juger son état (maligne ou bénigne).

### II.4. Optique des cellules:

Bien qu'il existe plusieurs techniques pour détecter les cellules cancéreuses révélées dans la littérature, la recherche actuelle est basée sur l'analyse de leurs propriétés électriques [43], du champ électrique et la détermination de l'indice de réfraction effectif de cellules vivantes détachées.

Récemment, interagir la lumière avec les cellules donne des informations utiles concernant le changement de leurs propriétés optiques, surtout, la réfraction. L'indice cellulaire a fait l'objet d'une grande attention et d'une prolongation des possibilités de détecter des anomalies cellulaires.

Les chercheurs se sont penchés sur deux collections de lignées cellulaires, kératinocytes oraux humains normaux immortalisés (INOK) qui appartient au groupe des cellules normales et des cellules YD-10B considérées comme malignes.

#### II.4.1. L'indice de réfraction d'une cellule cancéreuse :

Les indices de réfraction à la longueur d'onde 650 nm pour INOK et YD-10B sont répertoriés dans le tableau Tab.II.1.

Groupe de cellules normales	Groupe de cellules cancéreuses
INOK	YD-10B
Cell 1 1.343	Cell 1 1.369
Cell 2 1.344	Cell 2 1.371
Cell 3 1.345	Cell 3 1.372
Cell 4 1.348	Cell 4 1.377
Cell 5 1.351	Cell 5 1.378

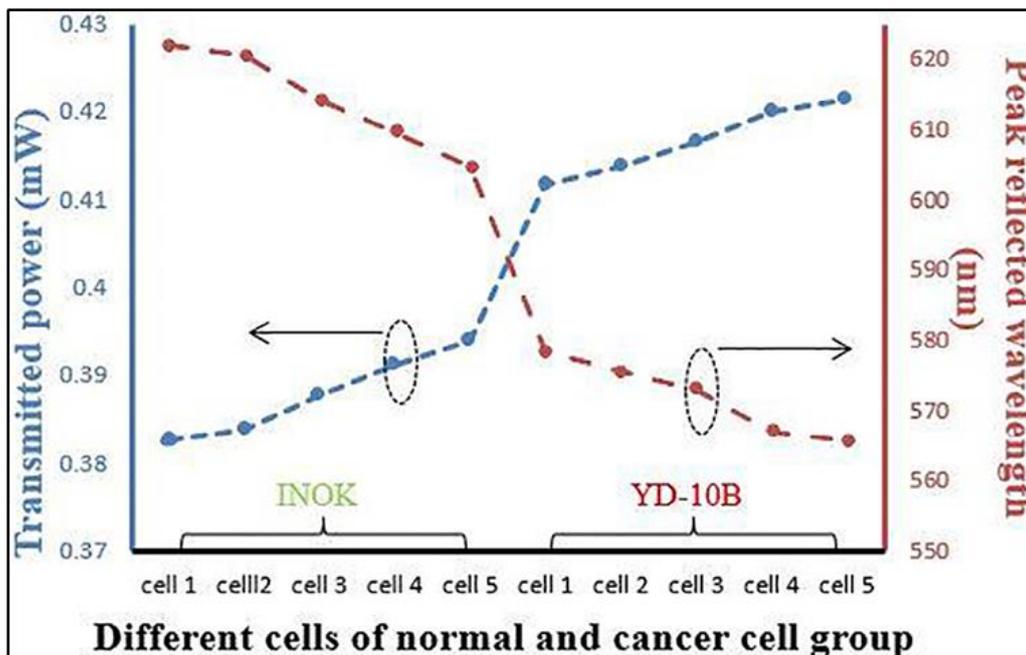
**Tab.II.1** : Indices de réfraction (R.I.) du groupe de cellules normales (INOK) et du groupe de cellules cancéreuses (YD-10B) [45].

L'indice de réfraction d'une cellule cancéreuse est supérieur à celui d'une cellule normale. Cette différence marquée par l'indice de réfraction est distinguée entre une cellule normale et une cellule cancéreuse. En conséquence, le taux de division cellulaire et de multiplication du nombre de cellules cancéreuses est augmenté. Ce qui conduit à une augmentation de la captation des molécules protéiques dans les archelles cellulaires. Ces concentrations élevées de molécules protéiques sont principalement responsables de l'augmentation de l'indice de réfraction de la cellule cancéreuse.

#### II.4.2. Distribution du champ électrique :

Distribution du champ électrique pour les groupes de cellules normales et cancéreuses Les deux, mais il y a un changement notable dans l'intensité maximale répartition du champ électrique.

La figure Fig.II.5 montre la variation de la puissance émise en axe Y primaire et le décalage de longueur d'onde. On observe que toutes les longueurs d'onde réfléchies chutent. La longueur d'onde orange est comprise entre 604 nm et 623 nm pour le réseau de cellules normales (INOK), tandis que les longueurs d'onde réfléchies se situent à 565 nm à 579 nm qui est la gamme de longueurs d'onde de couleur jaune pour toutes les cellules tumorales considérées (groupe de cellules YD-10B). Le tableau Tab.II.2 illustre les mêmes variations mentionnées par la figure Fig.II.5.



**Fig.II.5 :** Variation de la puissance transmise et de la longueur d'onde réfléchie maximale pour différentes cellules infiltrées [45].

Groupe de cellules	Ligne cellulaire	Pic Intensité de Champ électrique (V/ $\mu\text{m}$ )	Pic réfléchi Longueur d'onde (Nm)
INOK (Normale Cellules)	1	2.686	622.09
	2	2.689	620.70
	3	2.703	614.29
	4	2.715	609.82
	5	2.724	604.85
YD-10B (Cancéreux Cellules)	1	2.785	578.64
	2	2.792	575.64
	3	2.798	573.28
	4	2.813	567.18
	5	2.816	565.97

**Tab.II.2** : Liste de l'intensité maximale du champ électrique et de la longueur d'onde réfléchi pour les cellules normales et les cellules cancéreuses [46].

En ce qui concerne les différentes cellules à l'étude. D'après la figure Fig.II.5, il est clair que la puissance transmise et la longueur d'onde réfléchi maximale varient presque linéairement pour le groupe de cellules normales (INOK) et le groupe de cellules cancéreuses (YD-10B) [46].

En dehors de cela, il a été révélé que la puissance transmise augmente sensiblement de 0,3940 mW à 0,4118 mW pour le changement d'infiltration du groupe de cellules normales vers le groupe de cellules cancéreuses. Aussi, il a été constaté que la longueur d'onde réfléchi maximale chute de manière significative pour le cancer. Les variations susmentionnées de la puissance transmise et la longueur d'onde réfléchi maximale peut être comprise en raison de la liberté, la croissance et la modification des caractéristiques génétiques des cellules cancéreuses par rapport aux cellules normales. Enfin, la différence significative précitée de la puissance transmise et de la longueur d'onde réfléchi maximale entre les deux groupes de cellules peuvent être considérés comme une bonne mesure pour une détection des cellules cancéreuses.

## **II.5. Conclusion:**

Après un premier chapitre de vision purement théorique, ce deuxième chapitre a illustré le côté médical, en exposant une étude comparative entre les cellules normales et cancéreuses. De même, il a assuré la projection de cette étude dans la pratique par l'explication des différentes variations optiques.

# **Chapitre III : Méthodes d'interrogation optique des capteurs**

### **III.1. Introduction:**

Les enjeux liés au développement des biocapteurs constituent un vaste champ d'étude. Les développements menés au niveau informatique et aux niveaux techniques ont permis de mieux appréhender le rôle des paramètres d'ingénierie, en particulier, pour améliorer les paramètres impliqués dans la conception des nanocapteurs. Le développement de ces micro technologies et leurs récentes applications au domaine médical ont permis la mise au point de micro dispositifs permettant de travailler à l'échelle de la cellule et d'accéder ainsi à des informations ciblées. Grâce à la très forte sensibilité de ces capteurs, la détection et l'analyse de cellules saines ou cancéreuses ouvrent ainsi la voie au développement de nouveaux outils de tri cellulaire et de diagnostic.[47]. Par conséquent, nous avons choisi d'étudier l'effet de la géométrie des matériaux utilisés atpsur les capteurs SPR. Il faut rappeler que le fonctionnement de ces détecteurs dépend de la mesure de la réfraction du milieu diélectrique, qui sera considérée plus tard comme la grandeur intérêt pour la détection des cellules. En particulier, les particules d'or et d'argent absorbent fortement les bandes de fréquences étroites, qui peuvent être réglées en ajustant la forme, la taille et la distance entre les particules (comme nous le décrivons dans ce chapitre). De plus, leurs propriétés optiques dépendent clairement de la chimie de surface [48,49] et de l'indice de réfraction du milieu tampon entourant ces nanostructures [50,51]. Cela rend ces interfaces adaptées aux applications de détection biologique (basée sur la détection des changements d'indicateur). En raison de ce grand nombre de paramètres qui influencent le comportement de ces nanostructures, il est essentiel de pouvoir mettre en place des modèles précis, ce qui permet de prévoir les propriétés optiques de différents capteurs SPR.

### **III.2. Méthodes d'interrogation optique des capteurs :**

Les capteurs optiques peuvent détecter différentes grandeurs physiques (pression, humidité, position spatiale, accélération, vitesse, température, rotation, détection de fluides, gaz, espèces (biochimiques). L'onde lumineuse contient différents supports d'informations tels que l'amplitude, l'intensité, la polarisation, la phase, la fréquence ou la longueur d'onde qui peuvent être exploitées pour concevoir un capteur optique. Différentes méthodes d'interrogation optique de la réponse du capteur, adaptées à différents types de transduction, ont été utilisées afin d'optimiser les performances du capteur.

Nous pouvons citer quatre méthodes interrogation optique typiques :

- La mesure de la variation de l'amplitude ou de l'intensité lumineuse [52–53] entre l'entrée et la sortie d'un capteur, relative à une perturbation sur le capteur.
- La mesure de la variation de phase générée par la présence d'une perturbation sur l'un des bras d'un interféromètre provoque une altération de la vitesse de phase de l'onde dans ce bras et ainsi une variation de phase entre les deux bras de l'interféromètre [54].
- La mesure de la variation de la phase d'une onde lumineuse guidée dans un micro-résonateur peut être provoquée par l'interaction avec un analyte comme dans le cas de notre capteur opto-fluidique [55-56].
- L'interrogation simultanée de la variation de l'amplitude et de la phase d'une onde guidée dans un guide d'onde pour en extraire l'information de l'analyte, par exemple par la méthode d'interférométrie optique à source de faible cohérence [57].

### **III.3. Les méthodes de calculs :**

Les différentes méthodes utilisées pour décrire la propagation des ondes électromagnétiques dans les cristaux photoniques nécessitent généralement un investissement important dans la programmation et l'analyse numérique. Les principales techniques utilisées sont la méthode des différences finies dans le domaine temporel (FDTD pour Finité Différence Time Domain), et la décomposition en ondes planes (PWE pour Plane Wave Expansion) [58].

#### **III.3.1. Méthode des matrices de transfert MMT :**

La méthode des matrices de transfert permet de calculer les coefficients de réflexion et de transmission pour les cristaux photoniques de taille finie. Ces matériaux peuvent être parfaits ou dopés [59]. Elle peut être utilisée pour le calcul de structure de bande pour un cristal parfait. Elle a été adaptée au cas des cristaux photoniques par Pendry au début des années 90 et par Reynolds [60] dans ces dernières années. En fait, elle permet d'exprimer le champ électromagnétique sur une couche en fonction du champ sur la couche précédente. L'évolution du champ dans le cristal est alors calculée de couche en couche, ce qui permet d'obtenir les coefficients de transmission et de réflexion. L'avantage de ce code est la vitesse de calcul qui est très grande et les calculs n'occupent que peu d'espace mémoire, chose pour laquelle on l'a utilisé dans notre simulation des structures en plus de la FDTD.

### III.3.2. La méthode FDTD :

La méthode FDTD est actuellement l'une des méthodes les plus utilisées en électromagnétisme. Le premier algorithme a été proposé par Yee en 1966 [60]. Cette méthode est particulièrement intéressante pour connaître la réponse spectrale d'un système non nécessairement périodique et pour calculer les distributions de champ dans des structures de dimensions finies. La FDTD permet non seulement de calculer les diagrammes de bandes mais aussi de simuler l'évolution temporelle du champ électromagnétique dans les cristaux photoniques, ce qui permet d'avoir des informations sur de nombreuses autres grandeurs comme le vecteur de Poynting ou l'énergie électromagnétique stockée. Elle consiste à approcher les dérivées ponctuelles spatiales et temporelles qui apparaissent dans les équations de Maxwell par des différences finies centrées.

### III.3.3. La méthode de PWE :

La méthode de décomposition en ondes planes est une méthode de résolution dans le domaine fréquentiel des équations de Maxwell. Elle est basée sur la décomposition en ondes planes du problème électromagnétique. Cette méthode essentiellement utilisée pour analyser les propriétés dispersives des matériaux à bandes interdites photoniques et permet de déterminer la fréquence, la polarisation, la symétrie et la distribution du champ pour les modes d'une structure photonique.

### III.4. La méthode de simulation :

Parmi les logiciels informatiques pratiques disponibles sur le marché, nous utiliserons Matlab qui nous aidera à calculer les paramètres de performance du biocapteur. MATLAB a été développé par Cleve Moler à la fin des années 1970 [61]. Matlab est une plate-forme informatique et de programmation numérique utilisée pour l'analyse de données, le développement d'algorithmes et la génération de modèles. Il est utilisé avec les boîtes à outils qu'ils sont bibliothèques de tâches spécifiques à un domaine. Ses principaux avantages sont :

- Facilité d'utilisation avec guidage,
- Exactitude et fiabilité des résultats.

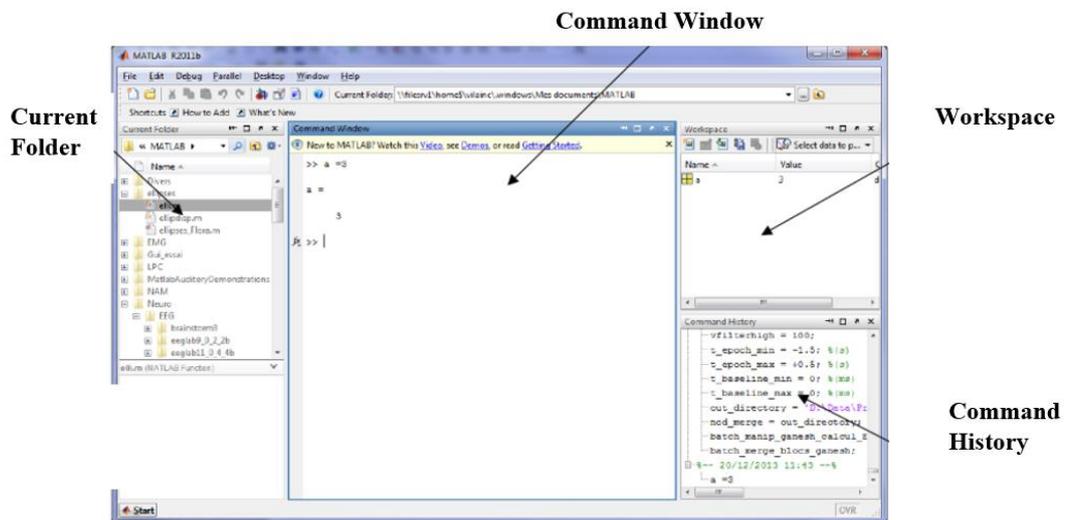
Matlab a également deux types de modes opératoires :

- **Mode interactif** : les commandes sont exécutées telles qu'elles sont données par l'utilisateur (commande par commande)

- **Mode exécutif** : les étudiants exécutent un programme entier à la fois (un ensemble de commandes écrites dans un fichier formel)

L'interface utilise de nombreuses fenêtres, chacune ayant un rôle précis, et les plus importantes et utilisées sont :

- **Fenêtre de Command Window** : Fenêtre d'interaction avec les étudiants par laquelle les instructions et les commandes sont saisies.
- **Current Folder** : Il gère l'endroit où les fichiers sont stockés sur l'ordinateur. Il est utile pour réaliser des projets qui contiennent de nombreux fichiers et sous-index.
- **Workspace** : C'est la fenêtre de travail dont le rôle est d'afficher toutes les variables en mémoire avec leur contenu, leur taille et leur valeur minimale et maximale.
- **Command History** : Il conserve toutes les commandes saisies dans la fenêtre de commande avec leur date et heure d'exécution.

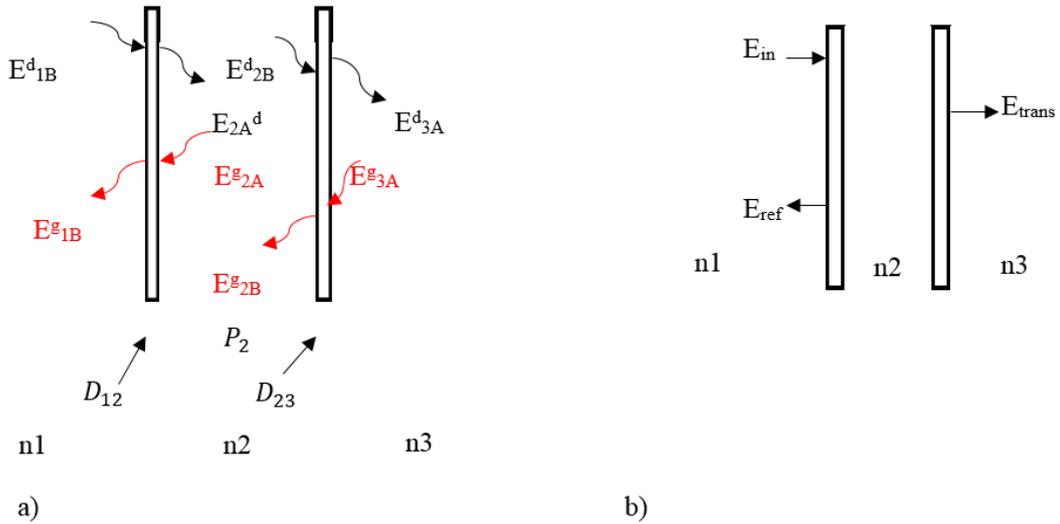


**Fig.III.1** : L'environnement MATLAB [61].

### III.5. Structures en multicouches :

#### III.5.1. Matrice de transferts :

Pour calculer la réflectivité et la transmittance d'une structure contenant un empilement de couches, nous utiliserons la méthode traditionnelle de matrice de transmission de vue TMM qui permet de déterminer les propriétés optiques de toute structure isotrope. Les quantités utilisées dans le calcul sont présentées dans la figure suivante :



**Fig.III.2** : Un graphique montrant les propriétés optiques d'une Matrice de transfert structure de couche matricielle.

$E^d_{1B}$  est le champ électrique de l'onde incidente près de l'interface 1–2.

$E^g_{1B}$  est le champ total qui se propage dans le milieu 1 près de l'interface 1–2 il s'agit d'une somme de toutes les contributions possibles provenant des réflexions sur toutes les interfaces de la structure.

$E_{2A}^d$  et  $E^g_{2A}$  le champ électrique total dans le milieu 2 au voisinage de l'interface 1–2  
 $E^d_{2B}$  et  $E^g_{2B}$  est le champ électrique total dans le milieu 1 au voisinage de l'interface 2–3.

Les composantes tangentielles des champs électrique et magnétique sont continuées sur toutes les interfaces mais par contre elles varient à travers les couches. On désigne par  $D_{12}$  et  $D_{23}$  les composantes tangentielles du champ électrique (magnétique) aux interfaces.

$P_2$  matrice de propagation.

On cherche une équation qui relie les champs sur deux interfaces d'une même couche. Evidemment, si la structure est constituée de n couches, alors chaque couche aura sa propre équation. On peut écrire :

$$\begin{bmatrix} E^d_{2B} \\ E^g_{2B} \end{bmatrix} = D_{23} \begin{bmatrix} E^d_{3A} \\ E^g_{3A} \end{bmatrix} \quad \text{III.1}$$

$$\begin{bmatrix} E^d_{2A} \\ E^g_{2A} \end{bmatrix} = P_2 \begin{bmatrix} E^d_{2B} \\ E^g_{2B} \end{bmatrix} \quad \text{III.2}$$

$$\begin{bmatrix} E_{1B}^d \\ E_{1B}^g \end{bmatrix} = D_{12} \begin{bmatrix} E_{2A}^d \\ E_{2A}^g \end{bmatrix} \quad \text{III.3}$$

À partir des équations III.1 III. 2 III.3 nous dérivons l'équation de la matrice de transport totale :

$$\begin{bmatrix} E_{1B}^d \\ E_{1B}^g \end{bmatrix} = D_{12} P_2 D_{23} \begin{bmatrix} E_{3A}^d \\ E_{3A}^g \end{bmatrix} \quad \text{III.4}$$

$$M = D_{12} P_2 D_{23} \quad \text{III.5}$$

$$\overrightarrow{E}_{1B} = M \overrightarrow{E}_{3A} \quad \text{III.7}$$

La matrice de transfert totale de la structure est donnée par le produit de toutes les matrices individuelles des couches. Elle relie les composantes tangentielles du champ électromagnétique de la première interface à celles de la dernière interface.

Pour calculer la matrice de transmission des couches 1 à 2

$$E_{2A}^d = t_{01} E_{1B}^d + r_{10} E_{2A}^g \quad \text{III.8}$$

$$E_{1B}^g = r_{01} E_{1B}^d + t_{10} E_{2A}^g \quad \text{III.9}$$

$$\begin{bmatrix} E_{1B}^d \\ E_{1B}^g \end{bmatrix} = \frac{1}{t_{01}} \begin{bmatrix} 1 & r_{01} \\ r_{01} & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} E_{2A}^d \\ E_{2A}^g \end{bmatrix} \quad \text{III.10}$$

$$D_{12} = \frac{1}{t_{01}} \begin{bmatrix} 1 & r_{01} \\ r_{01} & 1 \end{bmatrix} \quad \text{III.11}$$

En laissant tomber l'équation de la matrice de transformation totale dans la figure Fig.III.2.b nous écrivons :

$$\begin{bmatrix} E_{in} \\ E_{reft} \end{bmatrix} = M \begin{bmatrix} E_{trans} \\ 0 \end{bmatrix} \quad \text{III.12}$$

$E_{in}$ : vague d'incident

$E_{reft}$ : onde réfléchie

$E_{trans}$ : onde transmission

$$\begin{cases} E_{in} = M_{11} E_{trans} \Leftrightarrow \frac{E_{trans}}{E_{in}} = \frac{1}{M_{11}} & \text{III.13} \\ E_{reft} = M_{21} E_{trans} & \text{III.14} \end{cases}$$

$$\stackrel{4,5}{\Rightarrow} E_{reft} = M_{21} E_{in} \frac{1}{M_{11}} \quad \text{III,15}$$

### III.5.2. Épaisseur de la couche métallique optimisée :

Détermination de l'épaisseur optimale de la couche métallique dans laquelle la réflectivité est nulle. Dans le cas de la structure ATR, il s'agit d'étudier la résonance des plasmons de surface au moyen du formalisme matriciel des équations de Fresnel , l'épaisseur optimale,  $d_{opt}$ , est donnée par la relation :

à travers la relation :

L'étude de la résonance de plasmons de surface au moyen du formalisme matriciel des équations de Fresnel permet de définir une épaisseur optimale de la couche métallique pour laquelle la réflectivité est nulle. Dans le cas de l'architecture ATR, l'épaisseur optimale,  $d_{opt}$ , est donnée par la relation :

$$d_{opt} = \frac{\lambda_0 (|\epsilon_r| - 1)^{1/2}}{4\pi |\epsilon_r|} \ln \left[ \frac{8\epsilon_r^2 \epsilon_d a}{\epsilon_i (|\epsilon_r| + 1) (\epsilon_d + a^2)} \right] \quad \text{III.16}$$

$\lambda_0$  est la longueur d'onde de la radiation lumineuse dans l'air. ( $\lambda_0 = 632.8$  nm) et  $\epsilon_r$ ,  $\epsilon_i$  sont respectivement les composantes réelle et imaginaire de la permittivité du métal.  $||\epsilon_r|(\epsilon_d - 1)||$  ou  $\epsilon_d$  est la permittivité diélectrique du milieu émergent (diélectrique).

Cette épaisseur optimale est l'épaisseur que le métal doit posséder pour optimiser le couplage entre l'onde incidente et les plasmons de surface de l'interface métal / diélectrique.

### III.6 Conclusion :

Dans ce chapitre nous avons décrit les méthodes d'interrogation optique des capteurs et les méthodes de calculs nous utiliserons La méthode des matrices de transfert et La méthode de simulation nous utiliserons Matlab.

Durant le dernier chapitre, cette projection aura plus de clarté, grâce à la simulation par logiciel de ces effets optiques de détection par biocapteurs SPR.

# **Chapitre IV : Résultats et interprétations**

#### IV.1. Introduction :

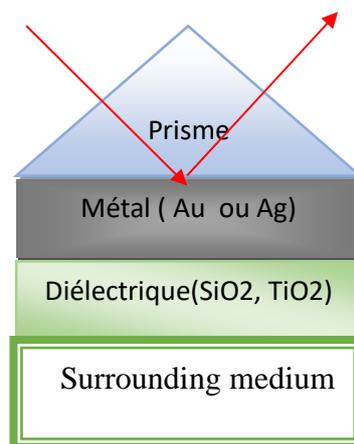
Nous proposerons un biocapteur (SPR) à des surfaces multicouches plus efficace pour la détection des cellules cancéreuses.

Des structures qui utilisent différents métaux d'argent (Ag) et d'or (Au) et différents diélectriques afin de choisir la structure parfaite qui est conçu à l'aide de la méthode de matrice de transfert (TMM) avec Matlab.

#### IV.2. Schéma du biocapteur:

Nous rapporterons les résultats de simulations numériques basées sur un modèle Lorentz-Drude et dans la configuration Otto-Kretschmann et en utilisant la méthode Schéma du biocapteur.

Le diagramme schématique de la configuration proposée du biocapteur pour le SPR (Voir Fig.IV.1) Il sera formé principalement par le prisme Avec le matériau isolant SiO<sub>2</sub>, TiO<sub>2</sub>, le métal sera de l'or (Au) et/ou de l'argent (Ag). La longueur d'onde de la lumière incidente choisie dans cette section est de 632,8 nm.



**Fig. IV.1:** Schéma du biocapteur.

### IV.3. Paramètres de conception et résultats pour biocapteur :

Nous allons discuter de L'épaisseur optimale des différents métaux et diélectriques en fonction de la longueur d'onde.

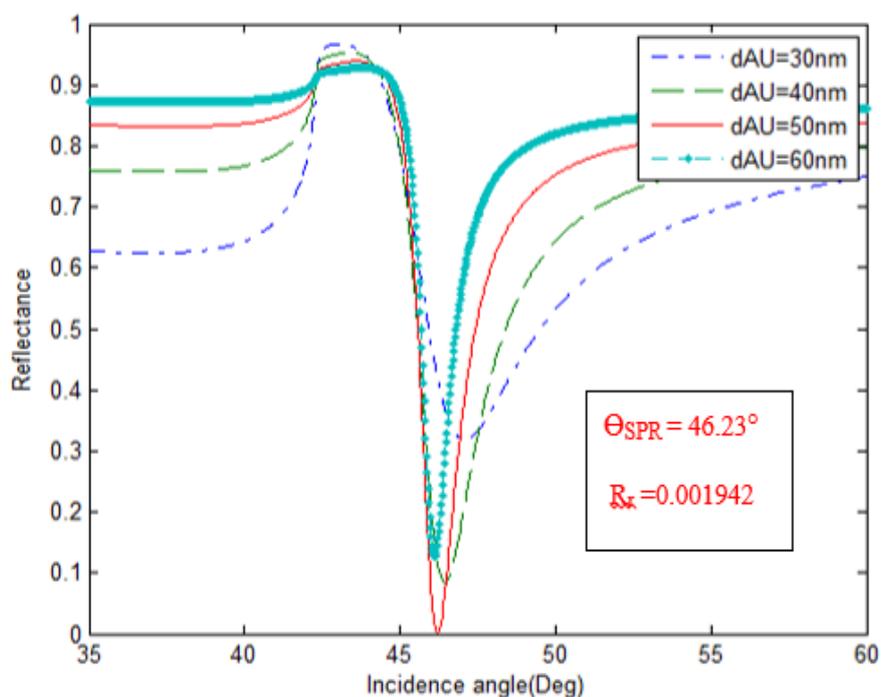
#### IV.3.1. Métal :

Pour la structure avec métal on va utiliser les paramètres cités au-dessous (voir Tab III.1).

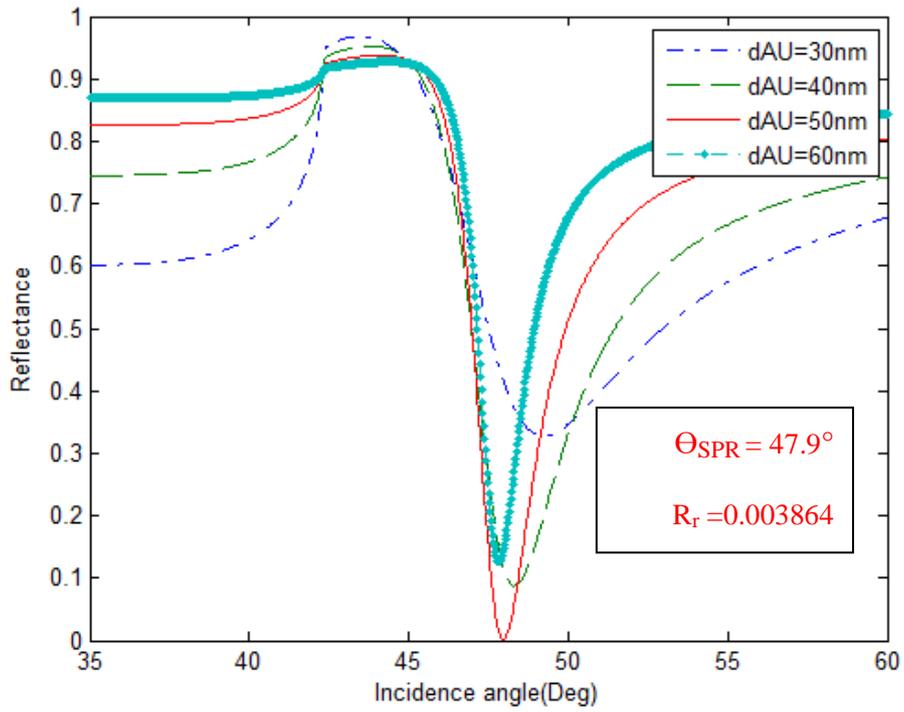
matériaux	Indices de réfraction
L'argent (Ag)	$n_r=0.059$ $n_i=4.279$
L'or (Au)	$n_r=0.1726$ $n_i=3.4218$
Silice (SiO <sub>2</sub> )	$n_{SiO_2}=1,451$
Titane (TiO <sub>2</sub> )	$n_{TiO_2}=2,232$
Prisme (BK7)	$n_{BK7}=1,515$
Prisme (FK51A)	$n_{FK51A}=1.485$
Prisme (SF11)	$n_{SF11}=1.778$

**Tab. IV.1 :** Paramètres optiques utilisés pour le calcul des propriétés de (SPR)

#### a) L'or (Au):

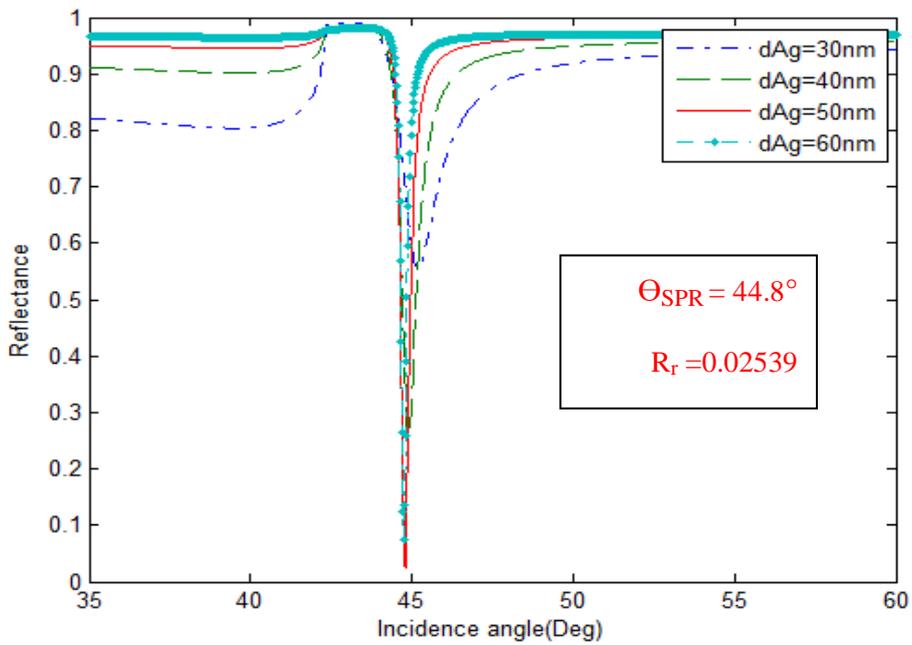


**Fig. IV.2:** la réflectance de Au/SiO<sub>2</sub>/FK51A

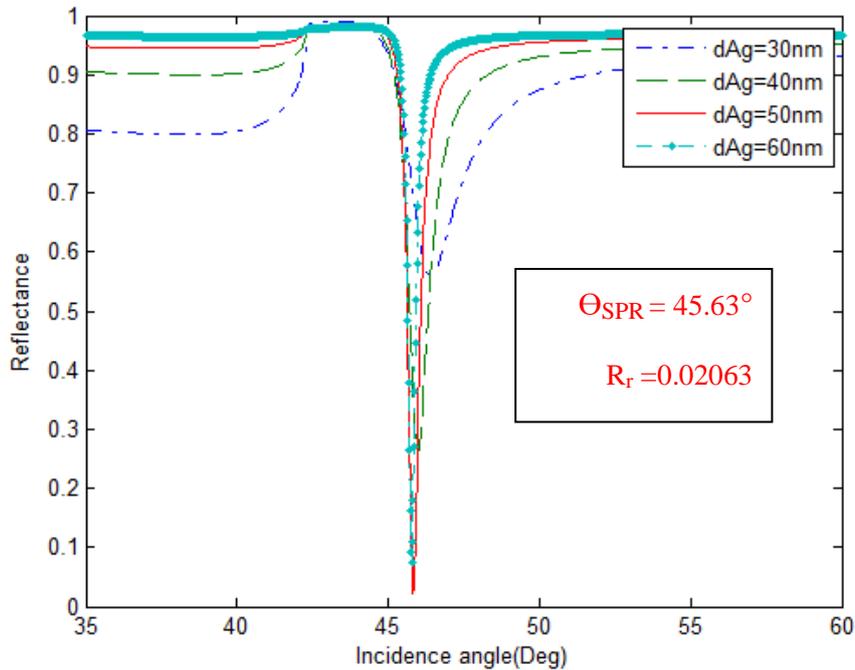


**Fig. IV.3:** la réflectance de Au/TiO2/FK51A

**b) L'argent (Ag):**



**Fig. IV.4:** la réflectance de Ag/SiO2/FK51A



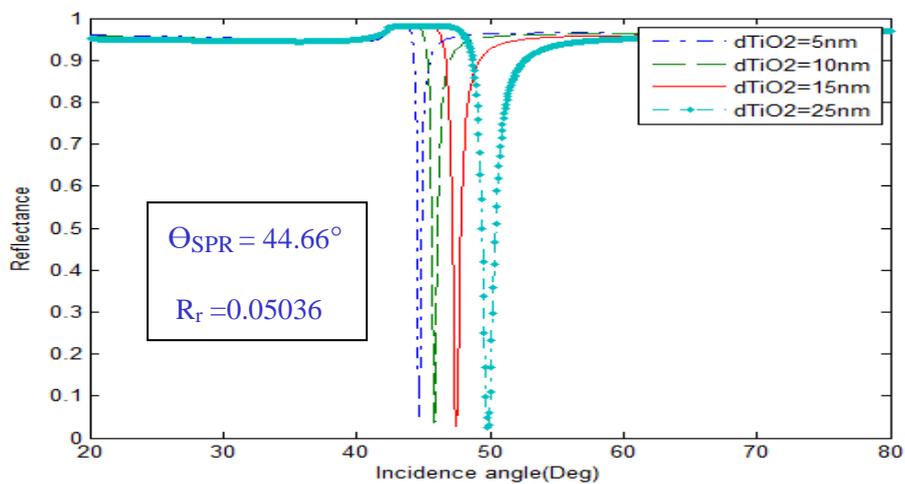
**Fig. IV.5:** la réflectance de Ag/TiO2/FK51A.

L'épaisseur du métal a un facteur important, car on remarque qu'à l'épaisseur de la partie inférieure, le pic de sa réflexion est plus net en comparaison avec celui obtenu pour des épaisseurs inférieures à 50 nm.

L'étude se poursuivra avec une structure à base de métal L'argent qui donne le meilleur résultat.

#### IV.3.2. Diélectrique :

Nous prenons dans la structure Ag/TiO2/FK51A que l'épaisseur du métal d'argent d=50 nm avec une épaisseur différente de l'isolant TiO2 pour extraire l'épaisseur optimale pour améliorer la sensibilité du biocapteur.



**Fig. IV.6:** la réflectance de Ag/TiO2/FK51A.

La variation de l'épaisseur du milieu diélectrique modifie la position de la courbe.

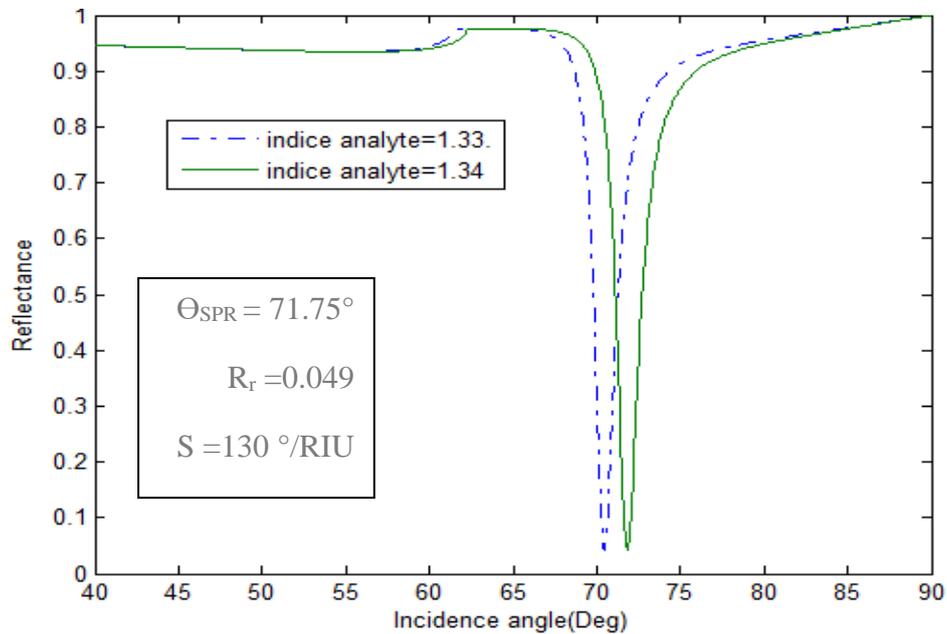
Selon la Fig. IV.6 on constate que  $d_{TiO_2}=5nm$  de structure proposée

Ag/TiO<sub>2</sub>/FK51A est l'épaisseur optimal.

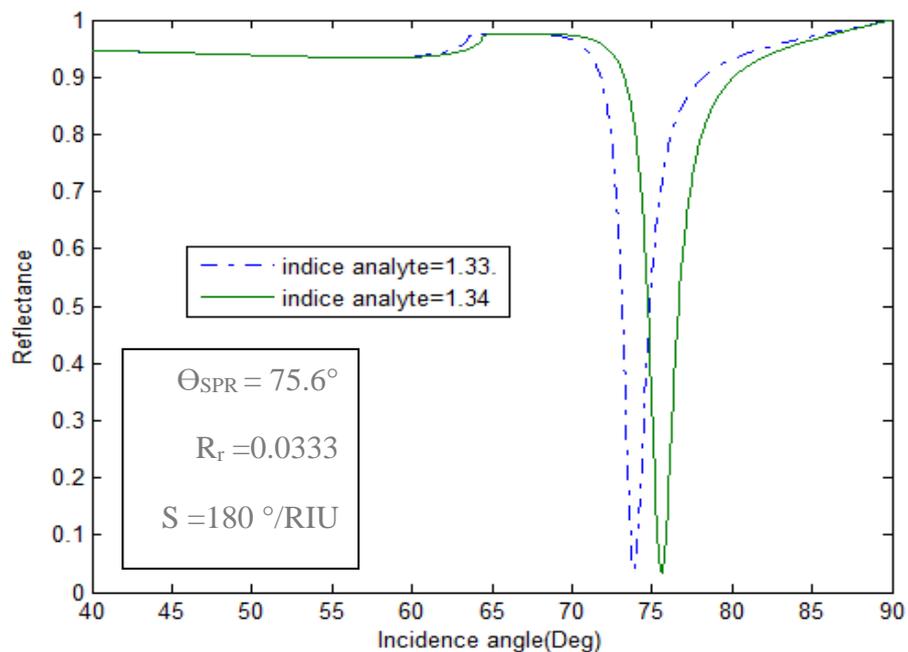
En effet la transmittance (T) diminue avec l'augmentation de l'épaisseur de TiO<sub>2</sub> Ceci est relié à une diminution de l'excitation du plasmon de surface.

### IV.3.3. Prisme :

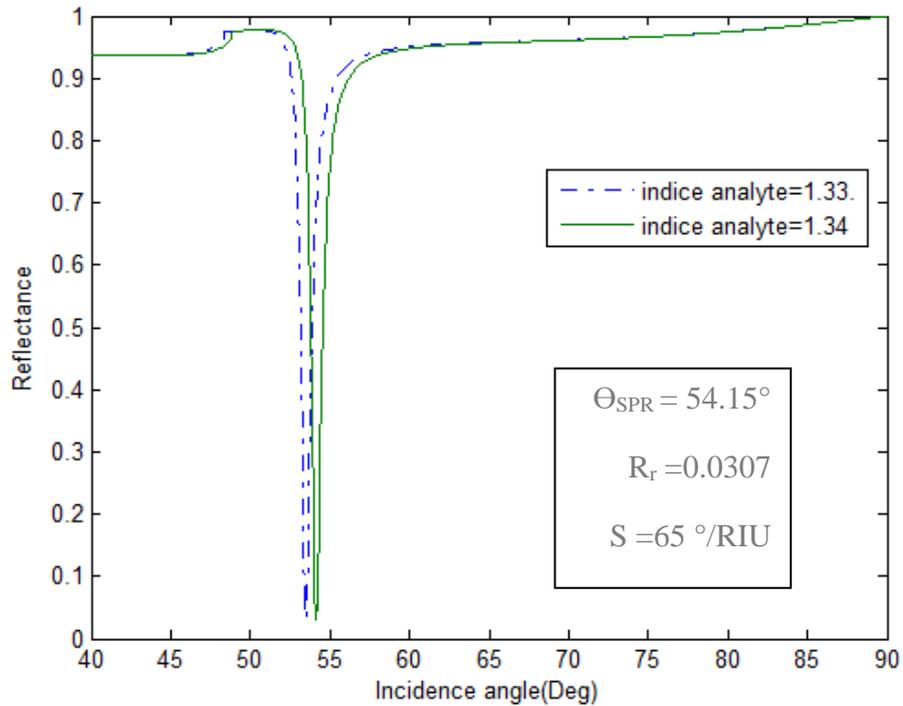
Nous suggérerons trois prismes différents sur la structure choisi : BK7, FK51A, SF11.



**Fig. IV.7:** structure avec le prisme BK7



**Fig. IV.8:** structure avec le prisme FK51A.



**Fig. IV.9:** structure avec le prisme SF11.

Une sensibilité plus élevée est obtenue avec un prisme à indice de réfraction inférieur [25], nous utiliserons donc FK51A comme prisme de couplage dans le biocapteur proposé (voir. IV.8) qui nous donne une sensibilité supérieure d'environ 180°/RIU en comparaison BK7 et SF11.

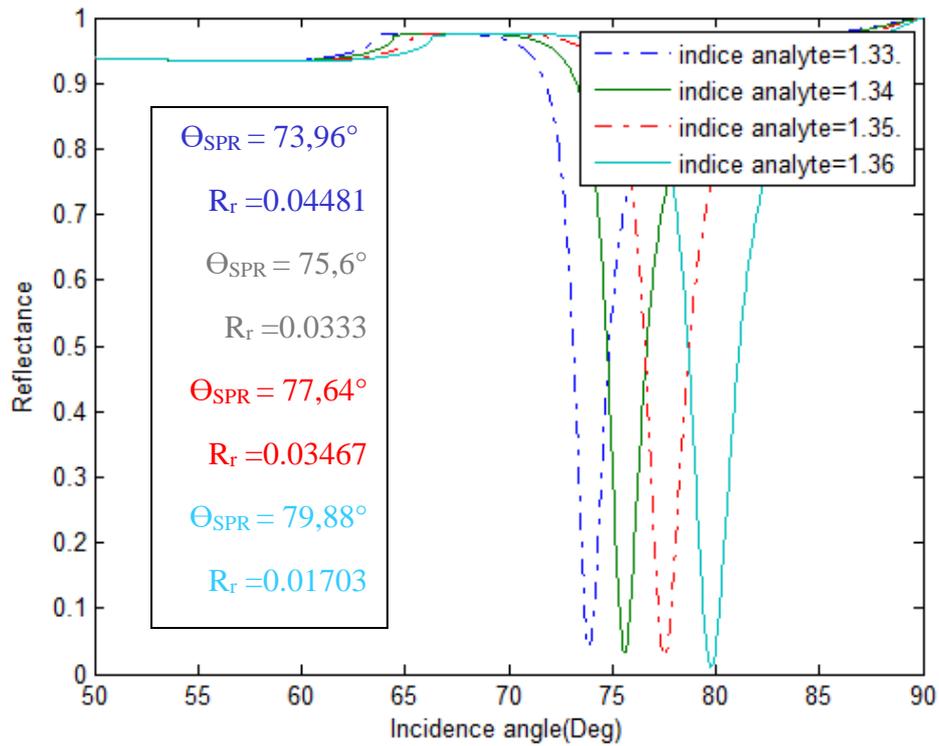
Configuration	S (°/RIU)	Reference
BK7-ZnO-Ag-Au-1L graphene	76	[61]
FK51A-Ag-SiC-2L WSe <sub>2</sub>	208	[61]
FK51A-Ag-TiO <sub>2</sub>	180	Biocapteur proposé

**Tab.IV.2 :** la comparaison de la sensibilité entre différent biocapteurs.

On note dans le Tab.IV.2 qui représente la comparaison de la sensibilité entre différent biocapteurs. Lors de l'ajout SiC-2L WSe<sub>2</sub> améliore la sensibilité 28°/RIU du biocapteur.

#### IV.3.4. Milieu d'analyte :

Nous allons discuter milieux d'indices différents pour structure Ag/TiO<sub>2</sub>/FK51A.

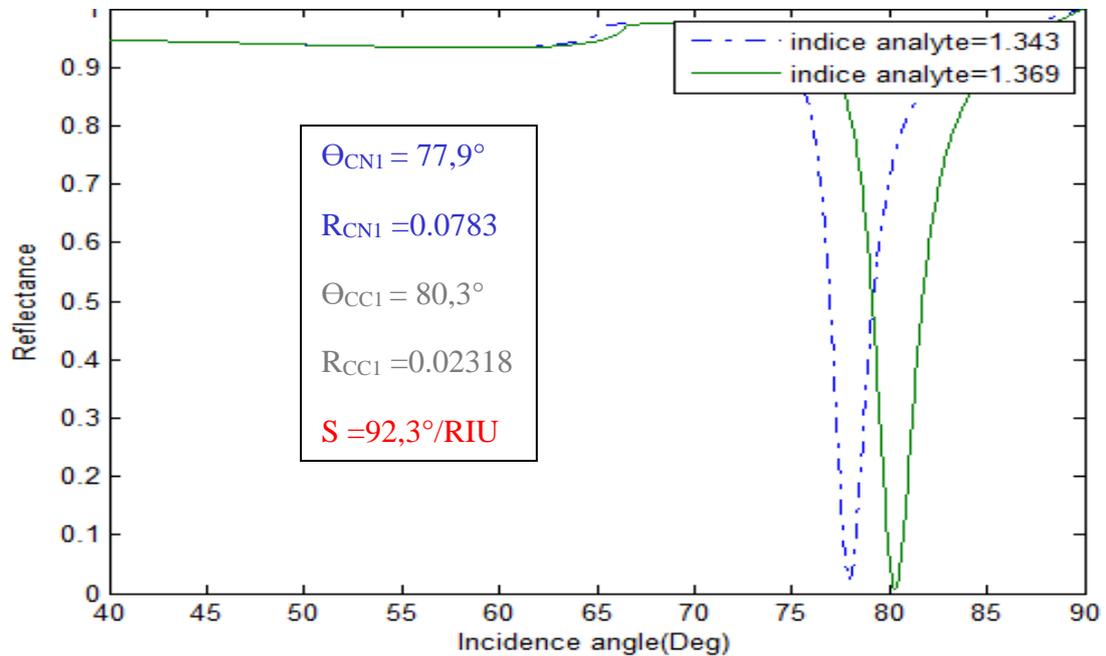


**Fig. IV.10:** structure du biocapteur proposé avec différent d'indices.

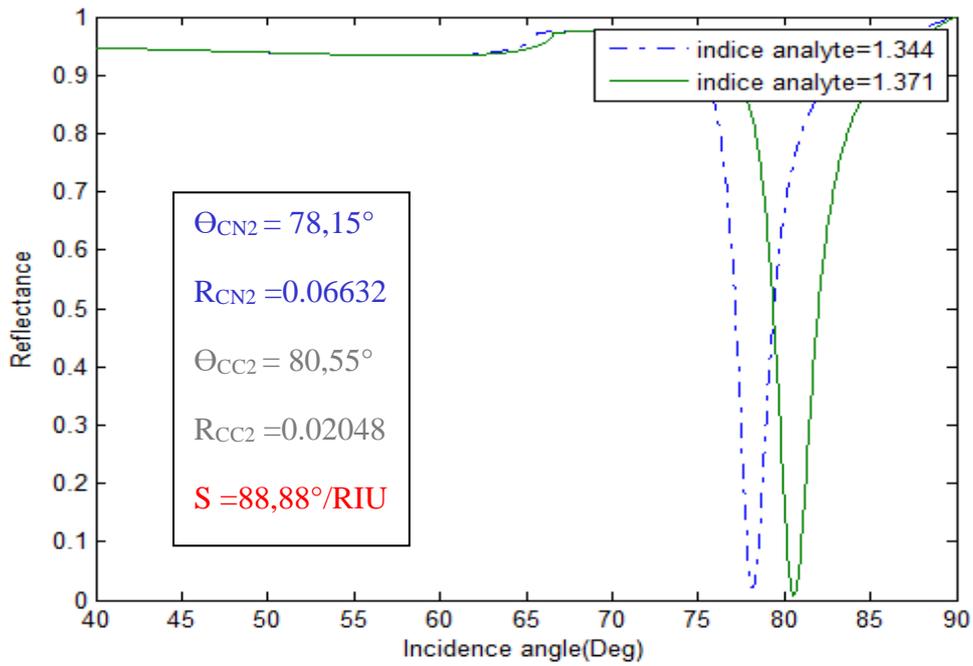
Nous remarquons Fig. IV.10 plus l'indice de réfraction est élevé, plus l'angle de résonance est grand et la réflectance décroissante.

#### IV.4. Structure du biocapteur proposé application pour la détection :

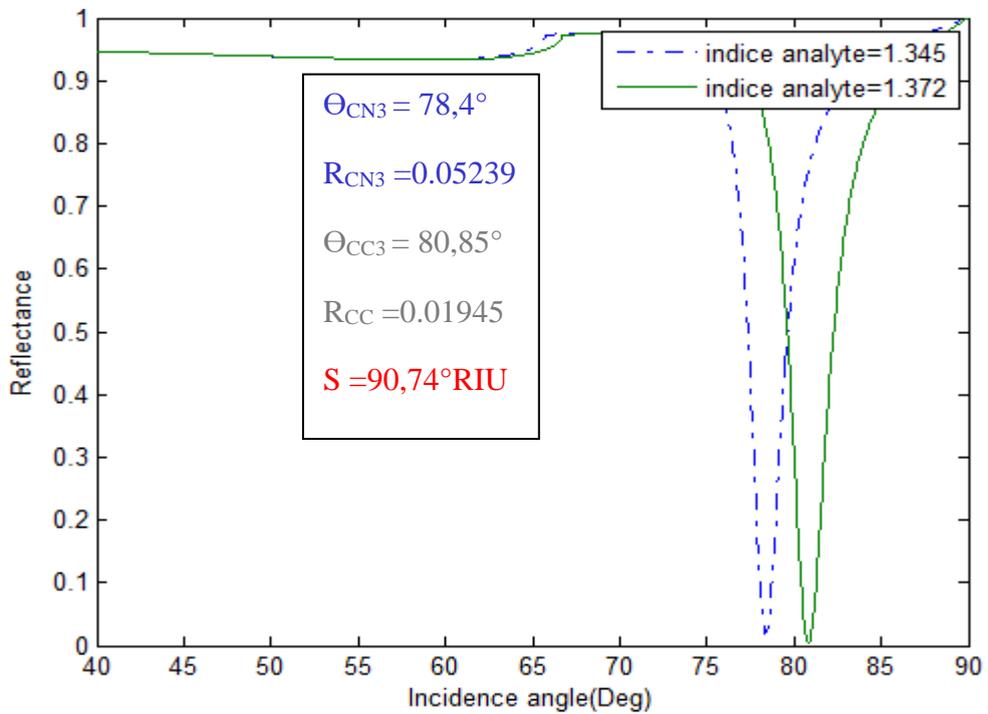
La structure Ag/TiO<sub>2</sub>/FK51A peut être utilisée mais avec des cellules cancéreuses comme milieu environnant, l'étude se poursuivra exactement en comparant l'énergie réfléchie à la résonance pour cinq types de cellules cancéreuses, et la comparer avec celle d'une cellule normale (Voir Tab.II.1).



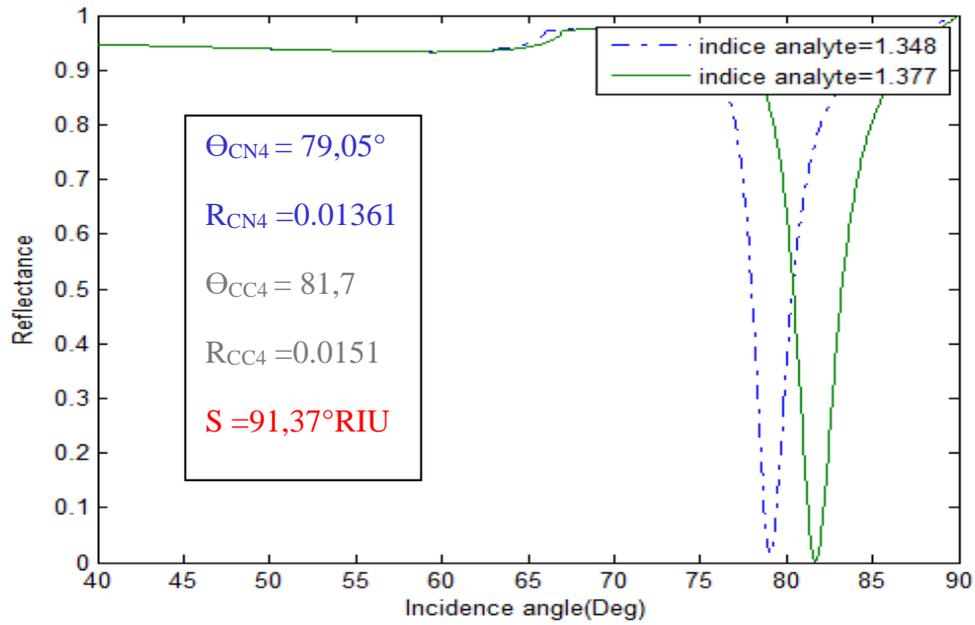
**Fig. IV.11:** Variation de réflexion du biocapteur Ag/TiO<sub>2</sub>/FK51A  
Pour les cellules normales CN<sub>1</sub> et les cellules cancéreuses CC<sub>1</sub>



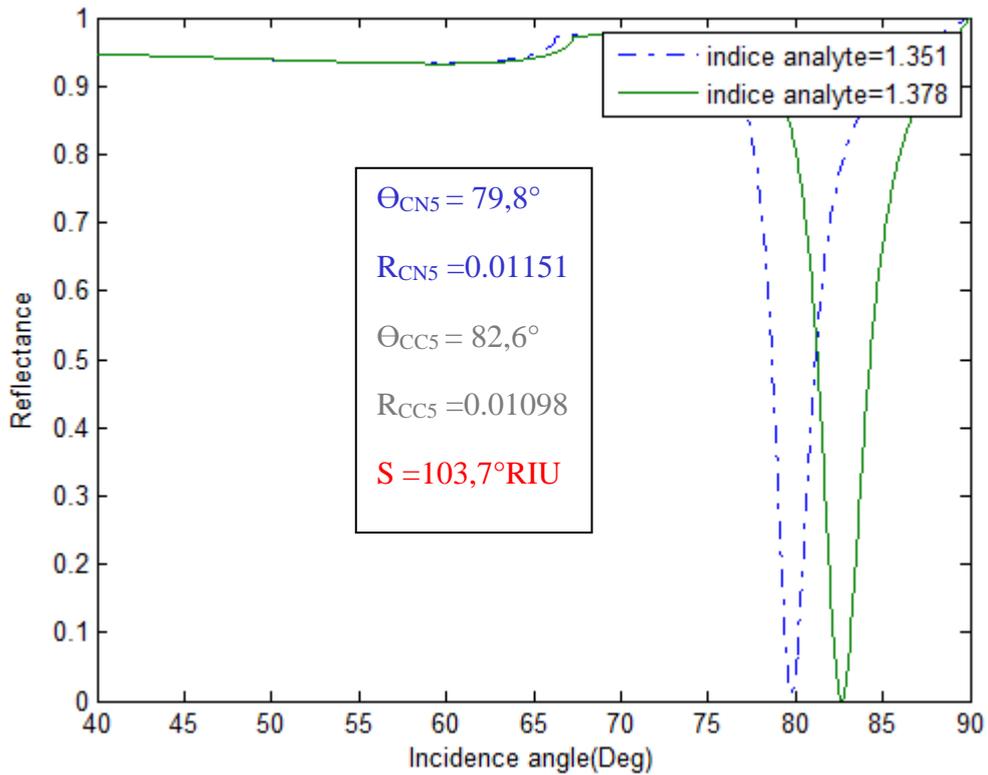
**Fig. IV.12 :** Variation de réflexion du biocapteur Ag/TiO<sub>2</sub>/FK51A Pour les cellule normales CN<sub>2</sub> et les cellules cancéreuses CC<sub>2</sub>.



**Fig. IV.13:** Variation de réflexion du biocapteur Ag/TiO<sub>2</sub>/FK51A Pour les cellules normales CN<sub>3</sub> et les cellules cancéreuses CC<sub>3</sub>.



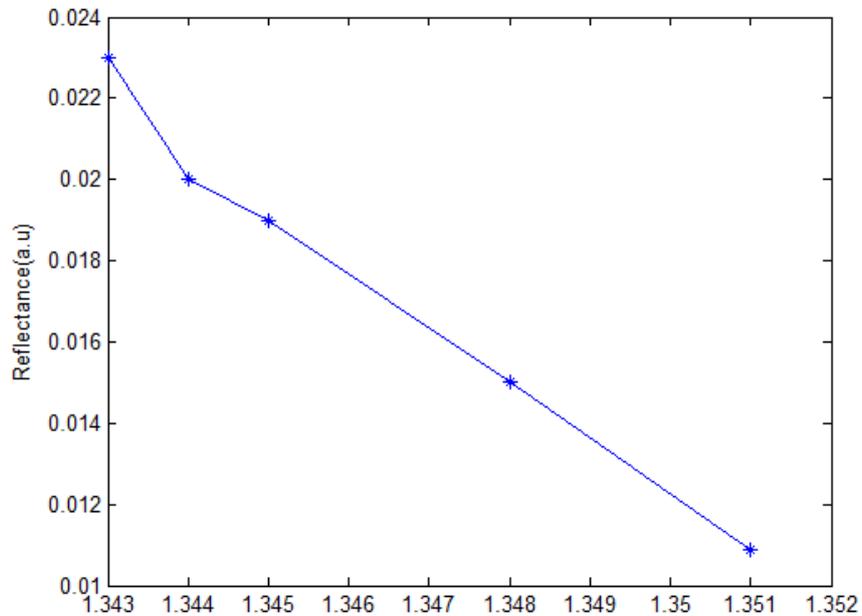
**Fig. IV.14:** Variation de réflexion du biocapteur Ag/TiO<sub>2</sub>/FK51A Pour les cellules normales CN<sub>4</sub> et les cellules cancéreuses CC<sub>4</sub>.



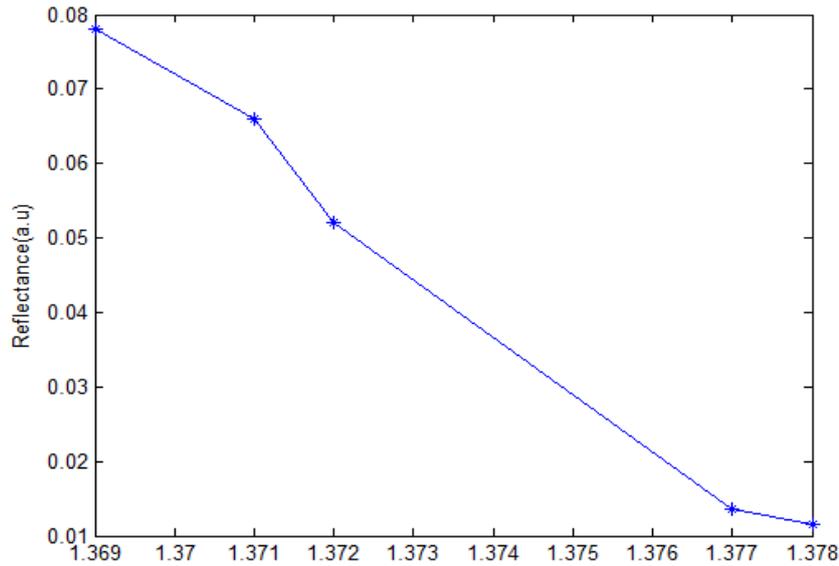
**Fig. IV.15:** Variation de réflexion du biocapteur Ag/TiO<sub>2</sub>/FK51A Pour les cellules normales CN<sub>5</sub> et les cellules cancéreuses CC<sub>5</sub>

Groupe de cellules	Ligne cellulaire	Pic Intensité de Champ électrique	Indice de réfraction	Réflectance	Angle
Cellules normales	1	2.686	1.343	0.0783	77,9°
	2	2.689	1.344	0.06632	78,15°
	3	2.703	1.345	0.05239	78,4°
	4	2.715	1.348	0.01361	79,05°
	5	2.724	1.351	0.01151	79,8°
Cellules cancéreuses	1	2.785	1.369	0.02318	80,3°
	2	2.792	1.371	0.02048	80,55°
	3	2.798	1.372	0.01945	80,85°
	4	2.813	1.377	0.0151	81,7
	5	2.816	1.378	0.01098	82,6°

**Tab. IV.3:** Paramètres optiques des Cellules normales et Cellules cancéreuses.



**Fig. IV.16:** Variation de la réflectance en fonction de l'indice de réfraction des cellules normal.



**Fig. IV.17:** Variation de la réflectance en fonction de l'indice de réfraction des cellules cancéreuses.

Nous notons dans le tableau Tab. IV.3 avec des cellules saines que le gradient de réflexion se déplace vers des énergies plus petites à mesure que l'indice de réfraction augmente pour différents échantillons de cellules, contrairement aux cellules cancéreuses où l'énergie est presque complètement réfléchi.

#### **IV.5. Conclusion:**

Dans ce chapitre nous avons proposé différentes structures la meilleure structure proposée est Ag/TiO<sub>2</sub>/FK51A qui nous donne une sensibilité d'environ 180°/RIU de 50nm d'épaisseur pour l'argent métallique et de 5nm pour l'isolant TiO<sub>2</sub> et nous l'avons utilisée pour tester différentes cellules.

Les résultats du biocapteur proposé ont montré une sensibilité même à la plus petite réflectance des cellules cancéreuses, et c'est ce qui caractérise la structure pour sa bonne sensibilité à la détection des cellules cancéreuse.

## Conclusion Générale :

L'objectif principal de ce travail est de détecter des cellules cancéreuses en utilisant les propriétés des plasmons de surface sur des membranes métalliques de géométrie plane similaire à la configuration classique de Kritchmann. Les plasmons sont des ondes de surface qui se propagent parallèlement à l'interface et leur amplitude de champ diminue considérablement à mesure qu'ils s'éloignent de l'interface.

La découverte du capteur de cancer dépend du contraste de l'indice de réfraction. Indice de réfraction cellules cancéreuses supérieure a cellules saines ce facteur conduit à un décalage du spectre angle d'incidence.

Avec les cellules saines, l'énergie est presque totalement transmise, contrairement aux cellules cancéreuses où l'énergie est presque totalement réfléchi. Le réflectance elle est diminuée avec l'augmentation de l'indice de réfraction de différents des cellules cancéreuses. Réfléchi à la résonance est de 0.02318, 0.02048, 0.01945, 0.0151, 0.01098 pour cellules cancéreuse1, cellules cancéreuse, 2cellules cancéreuse, 3cellules cancéreuse, 4cellules cancéreuse, 5cellules cancéreuse. C'est un plus pour nous cela nous donne meilleure sensibilité. Et ouvriront une nouvelle fenêtre importante sur l'amélioration de la sensibilité du biocapteur SPR.

## Reference:

- [1] **R. Verma, B. D. Gupta, and R. Jha**, “Sensitivity enhancement of a surface plasmon resonance based biomolecules sensor using graphene and silicon layers,” *Sens. Actuators. B*16.(2011)631–623 ,
- [2] **G. Gupta and J. Kondoh**, “Tuning and sensitivity enhancement of surface plasmon.  
Leland Clark, Mont
- [3] **Leland Clark, Monitor and control** of blood and tissue oxygen tensions, *Trans. - Am. Soc. Artif. Intern. Organs.* 2 (1956) 41.
- [4] **W.R. Heineman, W.B. Jensen, Obituary L. Clark.** (1918-2005), *Biosens. Bioelectron.* 8 (2006) 1403-1404.
- [5] **L.C. Clark, C. Lyons**, Electrode systems for continuous monitoring in cardiovascular surgery, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 102 (1962) 29-45.
- [6] **G.G. Guilbault, J.G. Montalvo**, A urea-specific enzyme electrode, *J. Am. Chem. Soc.* 91 (1969) 2164-2165.
- [7] **G.G. Guilbault, J.G. Montalvo**, An improved urea specific enzyme electrode, *Anal. Lett.* 2 (1969) 283-293.
- [8] **S. Suzuki, F. Takahashi, I. Satoh, N. Sonobe**, Ethanol and lactic acid Sensors using electrodes coated with dehydrogenase-collagen membranes, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 48 (1975) 3246-3249.
- [9] **C. Tran-Minh**. *Les biocapteurs. Principe, constructions et applications.* Masson , (1991)
- [10] **A.A. Ensafi, M. Taei, H.R. Rahmani, T. Khayamian**, Sensitive DNA impedance biosensor for detection of cancer (2011) pp. 8176–8183.
- [11] **M. Tichoniuk, D. Gwiazdowska, M. Ligaj, M. Filipiak**, Electrochemical detection of foodborne pathogen *Aeromonas hydrophila* by DNA hybridization biosensor, *Biosens* (2010) .pp. 1618–1623.
- [12] **Cosnier S., Nova A., Mousty**, et al. Biotinylated alginate immobilisation matrix in the construction of an amperometric biosensor: application for the determination of glucose. *Analytica Chimica Acta.* Vol. 453 (2002) pp.71-79.
- [13] **Dzyadevych S. V. and Chovelon J.-M.** A comparative photodegradation studies of methyl parathion by using Lumistox test and conductometric biosensor technique. *Material Science and Engineering C*, Vol. 21 (2002) pp.55-60

- [15] **Matthieu Guirardel**, “ Conception, réalisation et caractérisation de biocapteurs micromécaniques résonants en silicium avec actionnement piézoélectrique intégré : détection de l’adsorption de nanoparticules d’or”, thèse de doctorat, l’Université Paul Sabatier – Toulouse III, 9 octobre 2003.
- [15] **S. Sukanuma, M. Watanabe, T. Kobayashi, and S. Wakabayashi**, “SO<sub>2</sub> gas sensor utilizing stabilized zirconia and sulfate salts with a new working mechanism”, *Solid State Ionics*, 126(1-2) :175-179, November 1999.
- [16] **Isabelle Zdanevitch**, “ Veille technologique capteurs de gaz ”, Laboratoire Central de Surveillance de la qualité de l’Air. INERIS DRC - 00-23446- AIRE - rap567-3.doc IZd.
- [17] **Benoît Torbiero**, “Développement de microcapteurs électrochimiques pour l’analyse en phase liquide ”, thèse de doctorat, Laboratoire d’Analyse et d’Architecture des Systèmes du CNRS De Toulouse, 21 novembre 2006.
- [18] **Iryna Humenyuk**, “ Développement des microcapteurs chimiques Chemfets pour l’analyse de l’eau”, thèse de doctorat, Laboratoire d’Analyse et d’Architecture des Systèmes du CNRS de Toulouse, 7 juillet 2005
- [19] **Adam Heller**, “Amperometric biosensors”, *Current Opinon in Biotechnology*, 7, 1996, Pages 50–54.
- [20] **Céline Chouteau**, “ Développement d’un biocapteur conductimétriques bi-enzymatique à cellules algales ”, thèse de doctorat, l’Institut National des Sciences Appliquées de Lyon, 5 Novembre 2004.
- [21] **H. H. van den Vlekkert and N. F. de RooijA. Van den Berg and A. Grisel**, “Multi-ion sensing system based on glass-encapsulated pH-ISFETs and a pseudo-REFET”, *Sensors and Actuators B* 1 (1990) 395-400.
- [22] **D. Xie, Y. Jiang, W. Pan and Y. Li**, “A novel microsensor fabricated with charge-flow transistor and a Langmuir–Blodgett organic semiconductor film”, *Thin Solid Films*, 424 (2003) 247-252.
- [23] **Mohsen Erouel**, “Etude sur les transistors organiques à vocation capteur de gaz: Application à la détection de gaz nitrés”, thèse de doctorat, Institut des nanotechnologies de Lyon, 8 juillet2008.
- [24] **Nicole Jaffrezic-Renault, Claude Martelet, Paul Clechet** “Capteurs chimiques et biochimiques”, *Techniques de l’Ingénieur*, Doc. R 420 ; P 360 .
- [25] [www.scei-concours.fr/tipe/sujet\\_2002/si\\_tsi\\_2002.pdf](http://www.scei-concours.fr/tipe/sujet_2002/si_tsi_2002.pdf)

- [26] **T. Thundat, E. A. Wachter, S. L. Sharp, et R. J. Warmack.** “Detection of mercury vapor using resonating microcantilevers”, *Applied Physics Letters*, 66(13):1695–1697, 1995.
- [27] **M. Su, S. Li, V.P. Dravid.** “Microcantilever resonance-based adn detection with nanoparticle probes”, *Applied Physics Letters*, 82(20), 2003, Pages 3562–3564.
- [28] Sauerbrey, G. *Z. Phys.* 1959, 206.
- [29] **Jean-Michel FRIEDT.** “Introduction à la microbalance à quartz : aspects théoriques et expérimentaux”, IMEC - 3001 Leuven – Belgique.
- [30] <http://www.q-sense.com/>
- [31] **WARD M.D. et BUTTRY D.A.** “In situ interfacial mass detection with piezoelectric transducers”, *Science*, 31 août 1990, vol. 249, p.1000-1007.
- [32] **W.A.Challener, J.D.Edwards, R.W.McGowan, J.Skorjanec et Z.Yang.** **A multilayergratingbased** wave sensing technique. *Sensors and Actuators B*, 14, (2000) pp. 42–46.
- [33] **J.H.Lakey et E.M.Raggett.** Measuring protein-protein interactions. *Curr. Opin Struc. Biol* ,(1998) pp. 119–123.
- [34] **Marion Devillers.** Conception, évaluation et modélisation de biocapteurs pour la détection électrochim-ique du facteur de motilité autocrine : biomarqueur potentiel de cancers métastatiques. *Chimie or-ganique. Université Paris Saclay (COMUE)*, 2016. Français.
- [35]**Bendjebbour Mohamed** .“Caractérisation d’une structure hétérogène multicouche Application à la génération multicouche Application à la génération des modes plasmoniques.magister optique physique théorique.Tlemcen. 05\04\2011
- [36] **A. Otto,** Excitation of nonradiative surface plasma waves in silver by the method of frustated total reflection, *Zeitschrift für Physik* 216, 398 (1968)
- [37] **E. Kretschmann et H. Raether,** *Zeitschrift Naturforsch* 23a, 2135 (1968)
- [38] **P. B. Johnson and R. W. Christy,** "Optical Constants of the Noble Metals," *Physical Review B*, vol. 6, p. 4370, 1972.
- [39] R e g istre DES TUMEURS D’ALGER Année 2019
- [40]<https://www.cancer.be/le-cancer/cellule-canc-reuse>
- [41][https://www.ligue-cancer.net/article/26088\\_quest-ce-que-le-cancer](https://www.ligue-cancer.net/article/26088_quest-ce-que-le-cancer)
- [42] **HAS-INCa.** Guide ALD 2010, Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique (Cancer du sein)
- [43] INCa. *Cancers En Fr.* 2014, Les Données

- [44] **Mahmoud al Ahmad, Eina al Natour, Farah Mustafa, Tahir A. Rizvi**, Electrical Characterization of Normal and Cancer Cells, *IEEE Access* 6 (2018) 25979–25986.
- [45] **Woo June Choi, Do In Jeon, Sang-Gun Ahn, Jung-Hoon Yoon, Sungho Kim, Byeong Ha Lee**, Full-field optical coherence microscopy for identifying live cancer cells by quantitative measurement of refractive index distribution, *Opt. Express* 18 (22) (2010) 23285–23295.
- [46] **Abinash Panda, Pukhrambam Puspa Devi**. Photonic crystal biosensor for refractive index based cancerous cell. Department of Electronics and Communication Engineering, National Institute of Technology, Silchar, Assam 788010, India 2020.
- [47] Conception et réalisation de biocapteurs électromagnétiques pour l'analyse cellulaire aux fréquences micro-ondes. Thèse dirigée par **Arnaud POTHIER** et **Pierre BLONDY**
- [48] **S. Szunerits, V. G. Praig, M. Manesse, R. Boukherroub**, *Nanotechnology*. 19, 195712 195719 (2008).
- [49] **S. Szunerits, M. R. Das, R. Boukherroub**. *J. Phys. ChemC*. 12, 8239 8243 (2008). C. R. Yonzon, D. A. Stuart, X. Zhang, A. D. MacFarland. C. L. Haynes, R. P. Van Duyne. *Talanta*. 67, 438 (2005).
- [50] **I. Doron-Mor, Z. Barkay, N. Filip-Granit, A. Vaskevich, I. Rubinstein**. *Chem. Mater* 16, 3476 (2004).
- [51] **M. D. Malinsky, K. L. Kelly, G. C. Schatz, R. P. Van Duyne**. *J. Am. Chem. Soc* 123, 14711482 (2001).
- [52] **Lagakos N, Cole JH, Bucaro JA** « Microbend fiber-optic sensor ». *Appl Opt*. 26(11):2171 .1. juin 1987;
- [53] **Yunming W, Jingcao D, Mingde Z, Xiaohan S** « Theoretical and experimental study on multimode optical fiber grating » *Opt Commun*. 250(1–3):54 62. 1 juin 2005;
- [54] **Fan X, White IM, Shopova SI, Zhu H, Suter JD, Sun Y** « Sensitive optical biosensors for unlabeled targets: A review. *Anal Chim Acta*. 620(1–2):8 26.14 juill 2008;
- [55] **Camille Delezoide** « Microrésonateurs en anneau polymères pour capteurs optofluidiques à champ évanescent, Thèse de doctorat de l'ENS Cachan, soutenue en décembre 2012.

- [56] **Yacouba Sanogo** « Conception et fabrication de capteurs et de leur technique d'interrogation pour des applications dans le domaine de la santé et de l'environnement », Thèse de doctorat de l'ENS Cachan, soutenue en décembre 2012.
- [57] **F. Benkabou, M. Chikhi** Theoretical investigation of sensitivity enhancement in dielectric multilayer surface plasmon sensor *Physica Status Solidi (A)* Vol 211, Issue 3, 700–704, (2014).
- [58] **M. Chikhi, F. Benkabou**, Theoretical Analysis of Multilayer Surface Plasmon Resonance Sensors Using Thin-Film Optical Admittance Formalism *Plasmonic* (2015); DOI: 10.1007/s11468-015-9945-y.
- [59] J. B. Pendry, Calculating Photonic Band Structure, *J. Phys : Condens Matter* 8, 1085(1996).
- [60] A. L. Reynolds, *Translight Software Manual*, University of Glasgow(2000).
- [61] **Jili Liu, Mei Wang, Lipeng Jiao, Ting Wu, Feng Xia, Meijie Liu, Weijin Kong, Lifeng Dong, and Maojin Yun**, "Sensitivity enhancement of a graphene–barium titanate-based surface plasmon resonance biosensor with an Ag–Au bimetallic structure in the visible region," *J. Opt. Soc. Am.* 1108-1116 (2019)
- [61] [https://www.mathworks.com/help/pdf\\_doc/matlab/rn.pdf](https://www.mathworks.com/help/pdf_doc/matlab/rn.pdf)