(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATIONEN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
26 novembre 2009 (26.11.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/141516 A1

(51) Classification internationale des brevets : *G01G 17/04* (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR2009/000487

(22) Date de dépôt international : 24 avril 2009 (24.04.2009)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
08 02743 20 mai 2008 (20.05.2008) FR

(71) Déposant *(pour tous les États désignés sauf US)* : **COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE** [FR/FR]; 25, rue Leblanc, Bâtiment « Le Ponant D », F-75015 Paris (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant *(pour US seulement)* : **AGACHE, Vincent** [FR/FR]; 674 chemin du Canet, F-38950 St Martin Le Vinoux (FR).

(74) Mandataires : **CABINET ORES** et al.; 36, rue de St.-Pétersbourg, F-75008 Paris (FR).

(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))*

[Suite sur la page suivante]

(54) **Title** : DEVICE FOR THE GRAVIMETRIC DETECTION OF PARTICLES IN A FLUID MEDIUM, COMPRISING AN OSCILLATOR OVER WHICH A FLUID STREAM FLOWS, PRODUCTION PROCESS AND METHOD OF EMPLOYING THE DEVICE

(54) **Titre** : DISPOSITIF POUR LA DETECTION GRAVIMETRIQUE DE PARTICULES EN MILIEU FLUIDE, COMPRENANT UN OSCILLATEUR TRAVERSE PAR UNE VEINE FLUIDIQUE, PROCEDE DE REALISATION ET METHODE DE MISE EN OEUVRE DU DISPOSITIF.

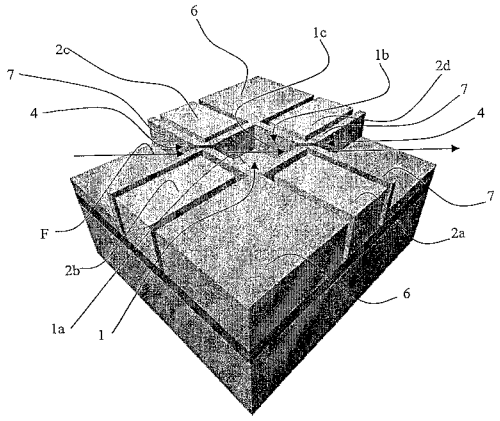


Fig. 1

(57) **Abstract** : The invention provides a device for the gravimetric detection of particles in a fluid medium, simultaneously providing a high quality factor, easier operating conditions, small size and low production costs. For this purpose, the subject of the invention is a device for the gravimetric detection of particles in a fluid medium, comprising a flat electromechanical oscillator (1), means for supporting the oscillator and means for actuating said oscillator, said means being designed to ensure that the oscillator (1) vibrates in its plane, said device further including a channel (4) for passage of the fluid, said channel being in fluid communication with a through-cavity (1b) made in said oscillator.

(57) **Abrégé** :

[Suite sur la page suivante]

WO 2009/141516 A1

— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h))*

L'invention propos un dispositif pour la détection gravimétrique de particules en milieu fluide assurant à la fois un facteur de qualité important, des conditions d'utilisation facilitées, un encombrement réduit et un coût de production faible. A cette fin, l'invention a pour objet un dispositif pour la détection gravimétrique de particules en milieu fluide, comprenant un oscillateur électromécanique (1) plan, des moyens de support de l'oscillateur et des moyens d'actionnement dudit oscillateur, lesdits moyens étant agencés pour assurer la vibration de l'oscillateur (1) dans son plan, ledit dispositif comportant en outre un canal (4) pour le passage du fluide, ledit canal étant en communication fluidique avec une cavité traversante (1b) ménagée dans ledit oscillateur.

DISPOSITIF POUR LA DÉTECTION GRAVIMÉTRIQUE DE PARTICULES EN MILIEU FLUIDE, COMPRENANT UN OSCILLATEUR TRAVERSE PAR UNE VEINE FLUIDIQUE, PROCÉDÉ DE RÉALISATION ET MÉTHODE DE MISE EN ŒUVRE DU DISPOSITIF

La présente invention concerne le domaine technique de la détection gravimétrique en milieu fluide (liquide, gazeux) à partir de structures résonantes de types NEMS/MEMS (Nano Electro Mechanical System/Micro Electro Mechanical System).

Cette détection gravimétrique repose, de façon générale, sur la détection de variations de la fréquence de vibration d'un oscillateur électromécanique lorsqu'une molécule se dépose à sa surface.

Tout oscillateur soumis à une force de vibration entre lui-même en vibration. A certaines fréquences, propres à chaque oscillateur, l'amplitude de vibration est maximale. Ces fréquences sont appelées « fréquences de résonance ». Ainsi, soumettre un oscillateur à une vibration de fréquence égale à l'une de ses fréquences de résonance permet de détecter le dépôt d'une particule sur l'oscillateur. En effet, ce dépôt modifie la fréquence de vibration de l'oscillateur qui ne vibre donc plus à une fréquence de résonance. L'amplitude de vibration est alors réduite et peut être détectée facilement. La différence minimale d'amplitude pouvant être détectée détermine la résolution du dispositif de détection, c'est-à-dire le poids minimal détectable d'une particule se déposant sur l'oscillateur.

Cette méthode peut être utilisée pour :

- détecter la présence d'une molécule,
- détecter la masse de la molécule,
- caractériser la cinétique d'association/dissociation d'une molécule avec un élément de reconnaissance moléculaire complémentaire (anticorps, sondes d'acides nucléiques ou encore polymère imprimé) greffé préalablement à dessein sur la surface dudit oscillateur.

Cette invention concerne donc le domaine des méthodes de détection directe, sans marquage des événements biologiques ou chimiques.

De nombreux documents décrivent des capteurs à détection gravimétrique à base d'oscillateurs NEMS/MEMS.

On peut ainsi citer des travaux dans lesquels a été utilisé un capteur de masse sous la forme d'une poutre bi-encastrée en carbure de silicium, mise en vibration par transduction magnétostatique.

Dans l'ensemble de la description, on entendra par poutre, une pièce allongée, sensiblement horizontale, dont l'épaisseur et la largeur sont du même ordre de grandeur (ratio compris entre environ 0,8 et 1,2), lesquelles sont relativement faibles par rapport à la longueur de la poutre.

Ce capteur a permis de détecter et de peser des atomes de Xénon, déposés sous vide élevé (10^{-10}Torr) et à très basse température (4,2°K), à la surface du capteur. Un tel capteur présente une résolution de l'ordre de sept zeptogrammes (zg) et une sensibilité massique de l'ordre de 0,96 Hz/zg.

Les conditions très contraignantes de fonctionnement de ce capteur rendent difficile, voire impossible, son exploitation à des fins biologiques car la transduction magnétostatique est faible en milieu aqueux et le vide poussé est incompatible avec des mesures *in vivo*.

On connaît également quelques travaux concernant la détection gravimétrique avec des oscillateurs électromécaniques opérant en milieu aqueux. On peut ainsi citer l'article de T. Adrega et al., "Resonance of electrostatically actuated thin-film amorphous silicon microelectromechanical systems microresonators in aqueous solutions: Effect of solution conductivity and viscosity", *J. Appl. Phys.* 2007, 101, 094308. Cet article décrit une poutre bi-encastrée mise en vibration hors-plan, et dont la fréquence de résonance est mesurée par le biais d'une détection optique. Le facteur de qualité d'une telle structure est relativement faible puisqu'il est de l'ordre de 3, compte tenu du volume de liquide qui est déplacé par la structure mise en mouvement et de la sollicitation mécanique importante des points d'ancrage. Par ailleurs, cette structure est encombrante car la poutre bi-encastrée se présente sous la forme d'un pont sous lequel est disposée une électrode d'actionnement. Cet

encombrement est encore augmenté par la présence des moyens de détection, en l'occurrence, une source laser et une photodiode.

On citera encore des travaux concernant la mise en œuvre d'un oscillateur électromécanique de type poutre en porte-à-faux. Les résultats de ces travaux sont expliqués en détail dans l'article de J. Teva et al., "A femtogram resolution mass sensor platform based on SOI electrostatically driven resonant cantilever. Part II: Sensor calibration and glycerine evaporation rate measurement", *Ultramicroscopy* 2006, 106, 808-814. Une microgoutte de glycérine est déposée avec précision sur cet oscillateur, puis des mesures de fréquence de résonance sont effectuées pour suivre la vitesse d'évaporation de la goutte. Cette méthode qui consiste à extraire une variation de masse à partir d'une mesure de fréquence, nécessite une étape de calibrage préalable de la sensibilité massique à partir de billes en latex.

On ne peut pas considérer que l'oscillateur est placé dans un milieu liquide lors de la mesure, puisque seule une goutte est déposée à l'extrémité de l'oscillateur, le reste du détecteur étant maintenu en milieu sec. L'utilisation du dispositif décrit dans cet article de Teva n'a donc jamais été validée en milieu aqueux. L'utilisation d'un tel oscillateur à des fins biologiques n'est donc pas envisageable car il est nécessaire, dans ce cas, d'extraire une cinétique de réaction en temps réel et donc, en général, en milieu aqueux.

On peut enfin citer d'autres travaux qui ont consisté à intégrer une solution biologique à analyser au sein même de l'oscillateur. Ces travaux sont expliqués en détails dans l'article de S. Manalis et al., "Weighing of biomolecules, single cells and single nanoparticles in fluid", *Nature 446*, Apr 26 2007, (7139): 1066-1069.

L'oscillateur se présente sous la forme d'une poutre en porte-à-faux dans laquelle est prévue une veine fluidique isolée de manière étanche du milieu dans lequel l'oscillateur, dont elle fait partie, est actionné. Cet oscillateur est mis en vibration par couplage électrostatique à 220 kHz et sous un vide poussé, tandis que la solution biologique à analyser circule au sein de la veine fluidique intégrée. Dans cette configuration, un facteur de qualité de

15000 est obtenu, et reste invariable selon que les canaux soient remplis d'air ou de liquide. Ces travaux ont permis de suivre la cinétique de réaction d'une reconnaissance anticorps-antigènes, pour une concentration en antigènes de 100 $ng.ml^{-1}$, ce qui place ce type de dispositif au même rang que les meilleures balances à quartz en termes de résolution.

Ces travaux présentent cependant des limites, résidant notamment dans la méthode de détection employée. En effet, elle met en œuvre une détection optique à l'aide d'un laser et d'une photodiode externe, lesquels contribuent à l'encombrement global du système.

Il résulte de cette présentation qu'il n'existe à ce jour aucun dispositif pour la détection gravimétrique mettant en œuvre un oscillateur NEMS/MEMS économique, permettant une détection de particules en milieu liquide, dans des conditions compatibles avec des analyses biologiques, présentant un facteur de qualité élevé et un encombrement réduit.

L'invention a pour objet de pallier ces inconvénients en proposant un dispositif pour la détection gravimétrique de particules en milieu fluide assurant à la fois un facteur de qualité important, des conditions d'utilisation facilitées, un encombrement réduit et un coût de production faible.

L'invention a pour objet de pallier ces inconvénients en proposant un dispositif pour la détection gravimétrique de particules en milieu fluide assurant à la fois un facteur de qualité important, des conditions d'utilisation facilitées, un encombrement réduit et un coût de production faible. Ce dispositif peut, notamment, être utilisé pour la formation d'un diagnostic au chevet même du malade, le suivi en temps réel de paramètres physiologiques dans le cas d'une implantation in-vivo (par exemple : dosage de l'hémoglobine glycosylée HbA1c pour le traitement du diabète et prévenir ou stopper l'évolution des complications oculaires, rénales et neurologiques), ou pour la détection d'espèces toxiques et pathogènes dans l'air ou dans l'eau.

A cette fin, l'invention a pour objet un dispositif pour la détection gravimétrique de particules en milieu fluide, comprenant un oscillateur électromécanique plan, des moyens de support de l'oscillateur et des moyens d'actionnement dudit oscillateur, lesdits moyens étant agencés

pour assurer la vibration de l'oscillateur dans son plan, ledit dispositif comportant en outre un canal pour le passage du fluide, ledit canal étant en communication fluidique avec une cavité traversante ménagée dans ledit oscillateur.

Dans l'ensemble de la description, on entendra par oscillateur plan, une plaque présentant une longueur et une largeur importantes par rapport à son épaisseur (ratio supérieur à 2), la longueur et la largeur étant du même ordre de grandeur préférentiellement.

Selon d'autres caractéristiques de l'invention :

- l'oscillateur électromécanique peut présenter une forme prise parmi un disque, un anneau et un polygone, de préférence un carré.
- lesdits moyens d'actionnement peuvent se présenter sous la forme d'au moins une électrode disposée dans le même plan que celui de l'oscillateur, et à une distance déterminée de l'oscillateur ;
- l'oscillateur peut être de forme carrée et présenter une largeur et une épaisseur telles que le rapport de la largeur sur l'épaisseur est compris entre 10 et 30, de préférence 10 ;
- l'oscillateur peut être un polygone et les moyens de support disposés à au moins un sommet de l'oscillateur ;
- dans le cas d'un l'oscillateur électromécanique carré, les moyens de support peuvent être disposés aux quatre sommets dudit oscillateur ;
- les moyens de support peuvent se présenter sous la forme de pièces massives, telles que des pavés ;
- à chaque sommet de l'oscillateur, les moyens de support peuvent comprendre une fourche comprenant un manche et deux dents, orientés dans le prolongement d'une diagonale de l'oscillateur passant par ledit sommet, les dents étant reliées à une pièce massive ;
- à chaque sommet de l'oscillateur, les moyens de support peuvent comprendre une poutre orientée dans le prolongement d'une

diagonale de l'oscillateur passant par ledit sommet, la poutre étant reliée à une pièce massive ;

- ledit oscillateur électromécanique peut être obtenu à partir d'un substrat métallique ;
- ledit oscillateur électromécanique peut être obtenu à partir d'un substrat polycristallin ;
- ledit oscillateur électromécanique peut être obtenu à partir d'un substrat monocristallin ;
- le substrat peut être à base de silicium ;
- ledit substrat monocristallin peut être orienté selon le plan cristallographique (100) ou, alternativement, selon le plan cristallographique (110) ;
- ladite cavité traversante de l'oscillateur peut être au moins partiellement recouverte par des éléments de reconnaissance moléculaire ; et/ou
- ladite cavité traversante de l'oscillateur et/ou le canal peu(ven)t contenir des piliers dont la section transversale est de forme prise parmi un cercle, une ellipse, et un polygone.

Ce dispositif peut, notamment, être utilisé pour la formation d'un diagnostic au chevet même du malade, le suivi en temps réel de paramètres physiologiques dans le cas d'une implantation in-vivo (par exemple : dosage de l'hémoglobine glycosylée HbA1c pour le traitement du diabète et prévenir ou stopper l'évolution des complications oculaires, rénales et neurologiques), ou pour la détection d'espèces toxiques et pathogènes dans l'air ou dans l'eau.

L'invention se rapporte également à un procédé de réalisation d'un dispositif précédent, comprenant les étapes suivantes :

- la sélection d'un substrat approprié à la détection gravimétrique envisagée,
- la réalisation à partir dudit substrat d'un oscillateur électromécanique plan, et étant suspendu entre deux ouvertures,

- la réalisation d'une cavité traversante dans ledit oscillateur,
- la réalisation d'un canal pour le passage du fluide, ledit canal étant en communication fluidique avec ladite cavité traversante ménagée dans l'oscillateur.

L'invention se rapporte également à une méthode de détection gravimétrique de particules en milieu fluide, mise en œuvre avec un oscillateur électromécanique plan, comprenant les étapes suivantes :

a) générer un flux de fluide pour amener du fluide au contact de l'oscillateur; dans la cavité traversante ;

b) mettre en vibration l'oscillateur à une fréquence initiale et selon un mode vibratoire déterminé ;

c) détecter la fréquence de vibration de l'oscillateur ;

d) détecter une modification de la fréquence par rapport à la fréquence de vibration initiale de l'oscillateur.

Par convention, les étapes de ce procédé sont faites dans l'ordre alphabétique.

Selon d'autres caractéristiques de l'invention :

- la méthode de détection gravimétrique peut comprendre une étape e) de récupération et de traitement de données de détection générées aux étapes c) et d) ;
- la fréquence de vibration initiale peut être une fréquence de résonance de l'oscillateur ;
- le mode vibratoire peut être pris dans le groupe constitué par le mode vibratoire de Lamé, le mode vibratoire d'extension volumique, le mode vibratoire dit de « verre à vin », un mode vibratoire hors-plan, et un mode de flexion ;
- les étapes b) à d) peuvent être mises en œuvre par des électrodes disposées dans le même plan que l'oscillateur et à une distance déterminée de l'oscillateur ;
- la méthode de détection gravimétrique peut mettre en œuvre un oscillateur carré et quatre électrodes disposées chacune en regard

de l'un des côtés de l'oscillateur, la mise en vibration de l'oscillateur prévue à l'étape b), étant précédée d'une étape b1) dans laquelle au moins deux électrodes consécutives sont alimentées en champ sinusoïdal en opposition de phase et à une fréquence déterminée caractéristique des particules à détecter ;

- l'étape b1) peut être précédée d'une étape b0) dans laquelle le flux de fluide est arrêté ;
- la méthode de détection gravimétrique peut comprendre une étape a0) préalable à l'étape a), dans laquelle la surface de la cavité ménagée dans l'oscillateur est recouverte au moins partiellement par des éléments de reconnaissance moléculaire ; et/ou
- les étapes b) à d) peuvent être mises en œuvre par des moyens intégrés à l'oscillateur.

L'invention se rapporte également à une méthode de détermination de cinétique d'interaction entre une molécule et un élément de reconnaissance moléculaire complémentaire, utilisant la méthode de détection gravimétrique précédente, et comprenant une étape d') de détection d'une nouvelle modification de la fréquence correspondant à un retour à la valeur de la fréquence de résonance de l'oscillateur, cette étape d') étant réalisée après l'étape d).

Selon une autre caractéristique, les étapes b), c), d) et d') peuvent être mises en œuvre par des électrodes disposées dans le même plan que l'oscillateur.

Enfin, l'invention se rapporte à un oscillateur électromécanique pour un dispositif de détection gravimétrique selon l'invention, ledit oscillateur étant plan, une cavité traversante étant ménagée dans ledit oscillateur.

D'autres caractéristiques de l'invention seront énoncées dans la description détaillée ci-après faite en référence aux figures qui représentent, respectivement :

- la figure 1, une vue schématique en perspective d'une partie inférieure d'une fraction d'un détecteur gravimétrique selon l'invention ;

- la figure 2, une vue schématique en perspective du détecteur de la figure 1 et complété en partie ;

- la figure 3, une vue schématique en plan d'un détecteur selon l'invention muni de moyens de suspension de l'oscillateur selon un premier mode de réalisation ;

- la figure 4, une vue schématique en perspective d'un détecteur selon l'invention muni de moyens de suspension de l'oscillateur selon un deuxième mode de réalisation ;

- les figures 5 à 11, des vues schématiques de substrats pour un mode de fabrication préféré d'un détecteur selon l'invention à différentes étapes de la réalisation ;

- la figure 12, une représentation schématique de la commande des électrodes pour la mise en œuvre d'une méthode de détection gravimétrique selon l'invention ; et

- la figure 13, une vue schématique en perspective d'un détecteur selon l'invention muni de piliers.

Un dispositif de détection gravimétrique selon l'invention, représenté en figure 1, comprend un oscillateur électromécanique plan 1 comportant un fond 1a carré et des flancs 1c définissant une cavité traversante 1b. En regard de chacun des flancs, et à une distance g déterminée (voir figure 3), une électrode 2a, 2b, 2c et 2d est disposée dans le même plan que l'oscillateur. Dans l'ensemble de la demande, on entend par une disposition dans le même plan, le fait que les électrodes sont en regard des flancs de l'oscillateur, parallèles à son fond et sensiblement de même épaisseur. D'autre part, la distance g doit être aussi petite que possible, sa valeur étant limitée principalement par la résolution des outils de lithographie ainsi que par l'épaisseur T_{SQ} de la plaque 1 (typiquement g est de l'ordre de $T_{SQ}/10$ et supérieur à 100nm).

En référence à la figure 2, est illustrée la paroi 1d, opposée au fond 1a.

En outre, l'oscillateur 1 est supporté par des moyens de support au-dessus d'une ouverture 3 (voir figure 11) de telle sorte qu'il puisse

entrer en vibration, de préférence à sa fréquence de résonance (selon un mode de lamé, ou d'extension volumique par exemple), sensiblement dans son plan, par couplage électrostatique par l'intermédiaire des électrodes. Ce faisant, le détecteur gravimétrique selon l'invention présente un coefficient de qualité élevé puisque le volume de fluide déplacé est localisé à l'intérieur de la cavité traversante de l'oscillateur.

Cette mise en vibration est rendue possible non seulement par l'ouverture 3 mais également par une ouverture 61 (figure 10) ménagée au-dessus de l'oscillateur et par les distances g séparant l'oscillateur des électrodes.

Le dispositif comporte en outre, un canal 4 de passage d'un fluide agencé pour être en communication fluidique avec la cavité traversante 1b de l'oscillateur 1. Ainsi, comme illustré par la flèche F en figure 2, le fluide entre dans le dispositif par une entrée fluidique E, traverse la cavité de l'oscillateur puis ressort du dispositif par la sortie fluidique S.

Ainsi, le fluide analysé par le dispositif est isolé de manière étanche de l'environnement dans lequel l'oscillateur est actionné et qui est, préférentiellement, un milieu sec.

Selon un mode préféré de réalisation, l'oscillateur électromécanique plan se présente sous la forme d'une plaque avec une largeur L_{sq} et une épaisseur T_{sq} telle que le rapport L_{sq} / T_{sq} de la largeur sur l'épaisseur est compris entre 10 et 30, de préférence 10. De cette manière, la plaque présente un comportement vibratoire différent d'une membrane.

Dans un mode préféré de réalisation, les moyens de support sont répartis aux quatre sommets de l'oscillateur. Ils peuvent se présenter sous la forme de pièces massives telles que des pavés 6 et des paires de bras 7, comme illustré sur la figure 1. Sur cette figure, on voit que les deux pièces 6 et respectivement les deux paires de bras 7 sont dans le prolongement des diagonales de l'oscillateur 1. Lesdites paires de bras sont usinées de sorte à permettre la circulation de fluide au sein de la cavité 1b traversant l'oscillateur 1. Alternativement, les moyens de support peuvent se limiter à deux paires de bras 7 qui peuvent être disposées de façon

diamétralement opposée dans le prolongement des diagonales de l'oscillateur 1, ou disposées à deux sommets adjacents de ce dernier. Enfin, une dernière configuration consiste à n'utiliser qu'un seul pavé 6 et deux paires de bras 7 comme moyens de support.

Comme illustré sur la figure 4, les moyens de support peuvent également se présenter sous la forme de paires de bras 7 et de fourches 10 comprenant un manche 11 et deux dents 12, les bras et les fourches étant dans le prolongement des diagonales de l'oscillateur et les dents de la fourche étant reliées à une pièce massive 13.

La longueur L_m du manche 11 de la fourche est choisie de telle sorte que le manche puisse vibrer de préférence en extension longitudinale, alternativement en flexion latérale, lorsque l'oscillateur vibre, de préférence à une fréquence de résonance de l'oscillateur (mode de Lamé, mode d'extension volumique, ou « verre à vin » s'il s'agit d'un anneau ou d'un disque par exemple).

Par ailleurs, la largeur l_m du manche équivaut à $L_{sq}/10$, où L_{sq} désigne la largeur de l'oscillateur 1. La largeur "a" de contact entre les pavés 6 ou les bras 7 et l'oscillateur 1 est choisie, quant à elle, pour que ces moyens de support soutiennent solidement l'oscillateur, tout en altérant le moins possible la vibration de l'oscillateur selon les modes vibratoires souhaités. Pour ce faire, les règles de dimensionnement respectent la condition suivante: $a \leq L_{sq}/10$.

Les moyens d'actionnement sont mis en œuvre et agencés par rapport à l'oscillateur pour que celui-ci puisse entrer en vibration, dans son plan, selon un mode de vibration déterminé. Selon la manière dont sont activés les moyens d'actionnement, l'oscillateur peut vibrer selon différents modes, tels que le mode de Lamé, le mode d'extension volumique ou, selon le mode dit « du verre à vin » (en particulier pour un oscillateur circulaire ou annulaire).

L'oscillateur 1 peut être mis en vibration, dans son plan, par couplage électrostatique, par l'intermédiaire d'au moins une des quatre électrodes 2a à 2d, ou, dans un mode préféré, de deux électrodes adjacentes.

L'oscillateur 1 peut également être mis en vibration hors de son plan et selon un mode de flexion. Cependant, une telle mise en œuvre diminuera le facteur de qualité de l'oscillateur.

Afin de miniaturiser les différents éléments du dispositif de détection gravimétrique, il est souhaitable de les réaliser à l'aide de techniques de micro ou nanostructuration d'un substrat pouvant être constitué soit d'une couche de polysilicium déposé sur un oxyde thermique, soit d'un substrat de SOI (Silicon On Isolator). Ce dernier substrat est constitué de deux couches de silicium monocristallin entre lesquelles est disposée une couche de dioxyde de silicium (SiO_2).

Dans la suite de la présente description, les exemples de réalisation seront décrits pour un dispositif de détection gravimétrique usiné sur des substrats SOI d'orientation cristallographique (100). Alternativement, les substrats SOI utilisés peuvent être orientés selon le plan cristallographique (110). L'un des avantages de cette technologie repose sur la plus faible sujétion aux mécanismes de dissipation mécanique que celle des matériaux polycristallins (par exemple le polysilicum) dans lesquels sont souvent observés des phénomènes de relaxation des joints de grain.

Ainsi, lorsque qu'un substrat SOI est utilisé, l'oscillateur illustré en figure 4 est fabriqué pour que les flancs 1c de la plaque et les électrodes 2a à 2d présentent une orientation cristallographique dans la direction <110>. Les flancs d'un manche et des deux dents de chaque fourche des moyens de suspension présentent, alors, une orientation cristallographique dans la direction <100>.

La réalisation d'un dispositif de détection gravimétrique selon l'invention comprend, d'une manière générale, les étapes suivantes :

- sélection d'un substrat approprié à la détection gravimétrique envisagée,
- réalisation à partir dudit substrat d'un oscillateur électromécanique plan, et suspendu entre deux ouvertures,
- réalisation d'une cavité traversante dans l'oscillateur, et

- réalisation d'un canal pour le passage du fluide, le canal étant en communication fluidique avec la cavité traversante ménagée dans l'oscillateur.

Un mode de réalisation d'un dispositif selon l'invention est illustré dans les figures 5 à 12.

Pour une détection gravimétrique de masse à l'échelle du kilo-dalton (kDa), voire en dessous de cette échelle, un substrat approprié peut être un substrat de silicium SOI. Selon le mode de réalisation décrit, le procédé de fabrication consiste à réaliser l'oscillateur en deux parties, à savoir une première partie réalisée sur un premier substrat de SOI 20 et une deuxième partie réalisée par un deuxième substrat de SOI 30 scellé sur le premier substrat. Par ailleurs, les autres composants (moyens de support, ouverture, électrodes, canal) du dispositif de détection gravimétrique sont également structurés sur ces substrats 20-30 de SOI.

Plus précisément, le premier substrat de SOI 20, illustré en figure 5, comprend une couche 21 de silicium monocristallin, qui peut être fortement dopé (la concentration des porteurs de charge pouvant être supérieure à 5.10^{18} atomes par cm^3), de type P ou N, d'une épaisseur comprise entre 1 et 5µm, et plus particulièrement 3µm dans un mode préféré de réalisation. Sous cette couche 21, est disposée une couche 22 de dioxyde de silicium isolant (SiO_2) enterrée, d'une épaisseur d'environ 1 à 3 µm. Sous cette couche 22, est disposée une couche 23 de silicium monocristallin, à haute résistivité (ρ >1000 ohm.cm), dans un mode préféré de réalisation, et orientée selon le plan cristallographique (100). Cette couche 23 présente une épaisseur d'environ 725 µm.

Dans une première étape facultative, illustrée en figure 6, des marques d'alignement 24 peuvent être réalisées sur la surface extérieure de la couche 21. Ces marques permettront un alignement plus précis des deux substrats 20 et 30 lors de la deuxième étape.

Dans une deuxième étape, la cavité traversante 1b de l'oscillateur 1 est gravée dans la couche supérieure 21 de silicium dopé du substrat SOI 20. Cette cavité 1b présente, de préférence, une profondeur e_1

de 1,5μm et une largeur l_1 de 3μm. Dans un mode de réalisation particulier, ladite cavité peut inclure des piliers 70 (voir figure 13), espacés entre eux à intervalle régulier ou non, selon leur position dans la cavité traversante. Le canal 4 de circulation du fluide est également structuré dans la couche supérieure 21 de silicium dopé, en communication fluidique avec la cavité 1b du futur oscillateur. De préférence, comme illustré en figure 7, le canal présente une largeur l_{2max} maximale d'environ 110 μm, cette largeur diminuant progressivement jusqu'à atteindre une largeur minimale l_{2min} égale à la largeur l_1 de la cavité, c'est-à-dire, dans le mode de réalisation illustré, 3μm. Ce canal 4 peut également contenir des piliers.

Lesdits piliers peuvent être disposés en amont et/ou en aval de la cavité 1b usinée dans l'oscillateur (c'est-à-dire avant et/ou après le passage des bras 7 indiqués en figure 1). En amont de l'oscillateur, ils peuvent servir à capturer les molécules qui ne sont pas d'intérêt et qui sont amenées par l'entrée fluidique E. Pour cela, l'espacement entre ces piliers est ajusté de sorte à laisser circuler de l'entrée E à la sortie S les molécules d'intérêt mais pas les autres molécules. Disposer des piliers en aval de l'oscillateur permet d'intervertir le sens de circulation du fluide et, ainsi de faciliter l'utilisation du dispositif de détection selon l'invention qui ne dépend pas du sens d'écoulement du fluide.

Lorsque les piliers sont intégrés dans l'oscillateur, ils servent à supporter et à renforcer la paroi 1d recouvrant la cavité 1b ménagée au sein de l'oscillateur. Ils servent également à augmenter l'aire de capture disponible pour le greffage des objets biologiques d'intérêt, afin d'accroître la probabilité de capture et la sensibilité du capteur.

Les piliers ont une section transversale de forme circulaire, elliptique ou polygonale.

Le second substrat de SOI 30, illustrée en figure 8, comprend une couche 31 de silicium monocristallin qui peut être fortement dopé (la concentration des porteurs de charge pouvant être supérieure à 5.10^{18} atomes par cm^3), de type P ou N, d'une épaisseur comprise entre 100 et 340 nm, et plus particulièrement 160 nm dans un mode préféré de réalisation. Sur cette

couche 31 est disposée une couche 32 de dioxyde de silicium isolant (SiO_2) enterrée, d'une épaisseur d'environ 1 à 3 µm. Sur cette couche 32, est disposée une couche 33 de silicium monocristallin, à haute résistivité (ρ >1000 ohm.cm) dans un mode préféré de réalisation, et orientée selon le plan cristallographique (100). Cette couche 33 présente une épaisseur d'environ 725 µm.

Le substrat SOI 30 peut être lui aussi structuré afin d'y définir des marques d'alignement 34 sur la surface extérieure de sa couche 31, ainsi que des ouvertures E et S (voir figure 2) pour permettre d'accéder au canal 4 de circulation du fluide usiné dans la couche supérieure 21 du substrat 20, une fois que les deux substrats seront assemblés. Le deuxième substrat 30 a également été structuré en vue des étapes de lithographie ultérieures nécessaires à la réalisation dans le dispositif final des électrodes, des moyens de support et de l'oscillateur et, plus particulièrement, leur alignement par rapport au canal 4 de circulation du fluide usiné dans la couche supérieure 21 du substrat 20.

Dans une troisième étape, illustrée en figure 8, le second substrat de SOI 30 est aligné, déposé et scellé sur le premier substrat 20, de sorte que la couche 31 de silicium monocristallin fortement dopée, identique à celle 21 du premier substrat 20, recouvre la cavité 1b qui a été structurée lors de la première étape.

Dans une quatrième étape, illustré à la figure 9, la couche 33 en silicium du deuxième substrat de SOI 30 est amincie, par exemple une gravure chimique avec du TMAH (Tetramethylammonium hydroxide). Puis la couche de dioxyde de silicium enterrée 32 est retirée par gravure chimique de sorte qu'il ne subsiste plus que la couche 31 de silicium fortement dopée.

Par ailleurs, l'ensemble 20-30 subit une lithographie et une gravure sèche de manière à délimiter les flancs 1c de l'oscillateur 1 (voir figure 10). D'autre part, une couche 40 de matériau isolant électrique est formée par oxydation thermique ou dépôt conforme ALD (Atomic Layer Deposition) d'un oxyde « high-k » (haute permittivité) de type Al_2O_3 ou HFO_2

sur les zones destinées à rentrer en contact avec le fluide, pour éviter l'apparition de courants de fuite en milieu aqueux.

Une résine est ensuite étalée sur cette face puis exposée à travers un masque pour graver localement, par photolithographie, ce dépôt de matériau isolant, afin de dégager ce dernier sur les futurs plots de contact électrique.

Après retrait de la résine, une couche de métal 41 est déposée en face avant de l'ensemble 20-30. Une résine est ensuite étalée sur cette face puis exposée à travers un masque pour y définir un moule qui servira à la définition des électrodes par électrolyse. Cette croissance électrolytique (à base d'Or préférentiellement) est suivie du retrait chimique de la résine, et de la couche de métal déposée au préalable.

Enfin, un capot 50, sous lequel est déposée une couche structurée 60 d'un matériau biocompatible, est déposé sur l'ensemble 20-30 de sorte à ménager une ouverture 61 au dessus de l'oscillateur 1. Le capot 50 est transparent, de préférence, en verre ou en Pyrex®. Il peut être usiné de façon à pouvoir réaliser des tests sous pointes et reprendre les contacts sur des plots de polarisation de l'oscillateur situés en périphérie de l'ensemble 20-30 et reliés électriquement à l'oscillateur via les moyen de support. La couche 60 est, de préférence, constituée d'un polymère biocompatible ou d'une couche en silicium hautement résistif.

Enfin, une ouverture 3 est gravée sous l'oscillateur 1, dans les couches 22 et 23, pour lui permettre d'entrer en vibration selon un mode vibratoire déterminé (figure 11).

Une méthode de détection gravimétrique de particules en milieu fluide selon l'invention consiste à mettre en œuvre l'oscillateur électromécanique décrit précédemment. Cette mise en œuvre comprend les étapes suivantes :

(a) générer un flux de fluide pour amener du fluide au contact de l'oscillateur dans la cavité traversante 1b ;

b) mettre en vibration l'oscillateur 1 à une fréquence initiale et selon un mode vibratoire déterminé ;

c) détecter la fréquence de vibration de l'oscillateur 1 ;

d) détecter une modification de la fréquence par rapport à la fréquence de vibration initiale de l'oscillateur 1.

La mise en vibration de l'oscillateur à sa fréquence initiale peut être faite selon plusieurs modes vibratoires. Dans un mode préférentiel de réalisation de l'invention, pour lequel l'oscillateur serait constitué d'une plaque carrée, grâce à la disposition des électrodes en face de chaque bord de l'oscillateur et dans le même plan que la plaque, les modes vibratoires qui peuvent être utilisés, avec de bons résultats, sont le mode vibratoire de Lamé, le mode vibratoire d'extension volumique (ou mode dit de respiration), et le mode dit de « verre à vin » lorsque l'oscillateur est un disque ou un anneau circulaire.

De préférence, la fréquence de vibration initiale est une fréquence de résonance de l'oscillateur.

Selon le mode vibratoire de Lamé, les quatre coins de l'oscillateur et son centre constituent des nœuds de vibration (déplacement nul et perte d'énergie minimale). L'onde de cisaillement qui est associée à ce mode de vibration se propage selon les diagonales du carré, de sorte qu'au mode fondamental, les déformés de deux côtés consécutifs du carré sont déphasés de π l'un par rapport à l'autre. Il en résulte un mode isochore, ce qui permet une réduction significative des pertes thermo-élastiques à travers la structure mise en vibration, contrairement aux poutres encastrées (bi-encastrées ou en porte-à-faux) qui sont sollicitées en flexion. Autrement dit, le mode de Lamé permet une amélioration significative du facteur de qualité car les coins de la plaque carrée constituent les nœuds de vibration. Ils ne subissent, ainsi, quasiment aucune contrainte mécanique lors de la vibration, de sorte que cette vibration n'est pas dissipée au reste du dispositif. Toute la vibration est concentrée sur l'oscillateur de sorte que le moindre dépôt d'une molécule sur sa surface ou retrait d'une molécule de sa surface peut être détecté.

Pour obtenir une vibration de l'oscillateur selon le mode de Lamé, au moins une électrode disposée en face d'un bord de l'oscillateur est

alimentée à l'aide d'un signal alternatif v_{in}, de fréquence de résonnance f_{in} correspondant au mode de Lamé attendu. L'oscillateur est polarisé par l'intermédiaire de l'un de ses moyens de support qui est alimenté par un signal de tension continue V_{DC} dont le rôle est d'agir sur l'amplitude de la force électrostatique de mise en vibration, et sur la valeur de la fréquence de résonance de l'oscillateur. Dans un mode préférentiel, pour faire vibrer l'oscillateur selon le mode de lamé, deux électrodes (2a et 2b par exemple), situées en face de deux bords consécutifs de la plaque, sont polarisées avec le même signal v_{in}, mais déphasé de π l'une par rapport à l'autre, tandis que l'oscillateur reste polarisé à l'aide du signal de tension continue V_{DC}.

La détection de la fréquence de vibration se fait préférentiellement par couplage capacitif par l'intermédiaire d'un courant I_{out} généré par la modulation de la capacité de transduction entre l'oscillateur mis en vibration et au moins l'une des électrodes qui ne serait pas alimentée par le signal alternatif v_{in} (voir figure 12). Ainsi, le courant capacitif de sortie I_{out} est mesuré au moins sur l'une des électrodes 2c ou 2d qui n'est pas commandée par le signal d'excitation v_{in}. Dans un mode préféré de l'invention, ce courant I_{out} résulte de la somme de deux courants I_{out1} et I_{out2}, issus du couplage capacitif entre la plaque en mouvement et de deux électrodes adjacentes 2c ou 2d qui ne sont pas alimentées par le signal alternatif v_{in}. Le courant I_{out1} est inversé avant addition avec le courant I_{out2}.

Pour obtenir une vibration selon le mode d'extension volumique, au moins une électrode disposée en face d'un bord de l'oscillateur est alimentée par un signal alternatif v_{in} de fréquence de résonnance f_{in} correspondant au mode d'extension volumique attendu, se superposant à un signal de tension continue V_{DC} dont le rôle est d'agir sur l'amplitude de la force électrostatique de mise en vibration, et sur la valeur de la fréquence de résonance de l'oscillateur. Dans un mode préférentiel, pour exciter le mode d'extension volumique, on polarisera les quatre électrodes en face des bords de la plaque avec le même signal v_{in}, se superposant à un signal de tension continue V_{DC}. La détection de la fréquence de vibration se fait par

l'intermédiaire d'un courant I_{out} détecté au niveau de l'un des moyens de support 6 (voir figure 12).

Dans le mode vibratoire d'extension volumique, la forme de la plaque est conservée (carrée) et ses flancs vibrent en phase (dilatation et contraction) par opposition au mode de Lamé pour lequel deux côtés voisins vibrent en déphasage de π l'un par rapport à l'autre.

Ainsi, lorsque le fluide circule à l'intérieur du canal 4 et dans la cavité 1b, et que l'oscillateur vibre à sa fréquence de résonance, il est possible d'observer une variation de la fréquence de résonance lors du dépôt de particules sur les parois de la cavité 1b de l'oscillateur 1 ou, au contraire, lorsque des particules se sont détachées de ces parois et sont de nouveau en solution.

La méthode de détection gravimétrique selon l'invention comprend une étape e) de récupération et de traitement de données de détection générées aux étapes c) et d), ces données permettant de déduire, par exemple, la masse des particules qui se sont déposées sur l'oscillateur, ou qui se sont détachées de ce dernier et sont de nouveau dans le fluide.

Deux méthodes peuvent être utilisées pour améliorer la détection de particules avec le dispositif de détection selon l'invention. Ces méthodes peuvent être combinées entre elles.

Une première méthode consiste à recouvrir au moins partiellement la surface de la cavité 1b au sein de l'oscillateur avec des éléments de reconnaissance moléculaire. En présence de piliers au sein de la cavité traversante 1b, ces éléments pourront également recouvrir ces derniers. Les éléments se lient spécifiquement avec les molécules que l'on souhaite détecter et permettent une détection ciblée de ces molécules dans un fluide comportant des molécules de types différents.

Une deuxième méthode, illustrée en figure 12, est basée sur l'effet diélectrophorétique. Elle est permise par la configuration quadripolaire des électrodes du dispositif.

Ainsi, lorsque la mise en vibration de l'oscillateur prévue à l'étape b), est précédée d'une étape b1) dans laquelle au moins deux

électrodes consécutives sont alimentées en champ sinusoïdal en opposition de phase et à une fréquence déterminée *f* caractéristique des particules à détecter, et ce pendant l'intervalle de temps [0 ; T_S], un phénomène de piégeage est obtenu en maintenant en "lévitation" les particules que l'on souhaite détecter au-dessus du fond 1a de la cavité 1b de l'oscillateur.

De préférence, deux électrodes en regard sont alimentées en champ sinusoïdal à une fréquence déterminée (f) caractéristique des particules à détecter, au même potentiel $+V_0$, les deux autres électrodes étant en opposition de phase, au potentiel $-V_0$ (configuration dite « à champ alterné »). Ce faisant, le phénomène de piégeage est obtenu au-dessus du centre du fond 1a de la cavité 1b de l'oscillateur.

L'étape b1) est préférentiellement précédée d'une étape b0) dans laquelle le flux de fluide dans le canal est arrêté. Cette étape b0) améliore ainsi le piégeage.

Ensuite, les électrodes sont alimentées pendant l'intervalle de temps [T_S ; $2T_S$], de manière à faire vibrer l'oscillateur selon un mode vibratoire déterminé (mode de Lamé, mode d'extension volumique, mode du verre à vin s'il s'agit d'un disque ou anneau par exemple, ou autre). Durant cet intervalle, les molécules se déposent sur le fond 1a de la cavité 1b de l'oscillateur puisqu'elles ne sont plus ni entraînées par le fluide, ni maintenues en lévitation par l'effet diélectrophorétique.

La méthode de détection gravimétrique selon l'invention peut être utilisée pour déterminer une cinétique d'interaction entre une molécule et un élément de reconnaissance moléculaire complémentaire disposé sur une paroi quelconque de la cavité. Dans ce cas, la méthode consiste, dans une étape d), à détecter une première modification de fréquence de vibration de l'oscillateur lorsque la molécule se fixe sur l'élément de reconnaissance moléculaire disposé à la surface de la cavité de l'oscillateur, puis, dans une étape d'), à détecter une nouvelle modification de la fréquence, correspondant à un retour à la valeur de la fréquence de résonance de l'oscillateur, lorsque la molécule se détache de l'élément de reconnaissance moléculaire. Cette étape d') est réalisée après l'étape d) de la méthode de détection gravimétrique.

Cette méthode de détermination de cinétique d'interaction pourra être mise à profit dans le contexte de la dynamique moléculaire pour évaluer, par exemple, les constantes d'association/dissociation entre biomolécules très variées (protéines, DNA, RNA, polysaccharides, lipides, voire virus et cellules). Citons les interactions antigène-anticorps, anticorps-anticorps, hormone-récepteur, drogue-récepteur, enzyme-cofacteur/inhibiteur, protéine-ADN, protéine-ARN, ADN-ADN, lipoprotéine-enzyme, protéine-peptide, phages-anticorps, etc.

Le dispositif de détection gravimétrique selon l'invention peut permettre également le suivi de trajectoire de particules circulant au sein de la cavité traversante par le biais de la mesure en continu de la fréquence de vibration de l'oscillateur. En effet, outre la masse des particules d'intérêt, leur position au sein de la cavité ménagée dans l'oscillateur va influer sur le décalage de la fréquence de vibration de ce dernier (comme il expliqué en détails pour une poutre en porte-à-faux dans l'article de S. Manalis et al., "Weighing of biomolecules, single cells and single nanoparticles in fluid", *Nature 446*, Apr 26 2007, (7139): 1066-1069). Ce mode de fonctionnement implique qu'il n'y ait pas de capture d'objets d'intérêt sur les parois de l'oscillateur et donc il convient de ne pas greffer d'éléments de reconnaissance moléculaire dans la cavité de l'oscillateur.

Le dispositif de détection gravimétrique selon l'invention présente de nombreux avantages par rapport aux dispositifs de l'état de la technique constitué par des poutres encastrées (bi-encastrées ou en porte-à-faux).

Le dispositif de détection gravimétrique selon l'invention est plus sensible et plus efficace qu'une poutre équivalente munie d'une veine fluidique. Il permet également d'utiliser des techniques de structuration de taille supérieure et donc moins chères.

Par ailleurs, son encombrement est réduit car les moyens d'actionnement et de détection sont intégrés à l'oscillateur, en ce sens qu'ils sont réalisés dans le même substrat et le même plan que ce dernier. D'autre part, les techniques de fabrication utilisées sont compatibles avec une

intégration de l'électronique de conditionnement (amplificateur trans-impédance, déphaseur ...) et de mise en forme du signal au voisinage de l'oscillateur.

La structure de l'oscillateur selon l'invention permet une détection gravimétrique de particules dont la masse minimale détectable est d'environ trente deux fois plus faible que celle détectée à l'aide des dispositifs de l'état de la technique sous forme de poutre munie d'une veine fluidique.

En outre, la mise en œuvre du dispositif selon l'invention peut être faite *in vivo* et ne nécessite pas un dépôt précis des particules sur l'oscillateur. Dans ce cas, le dispositif peut être implanté chez l'homme ou l'animal et les données sont émises par ondes radio vers un serveur externe.

D'autre part, le fait de faire circuler le fluide à l'intérieur de l'oscillateur permet de s'affranchir des forces hydrodynamiques et optimise la sensibilité du capteur. Son coefficient de qualité est également amélioré par rapport à un oscillateur sous forme d'une plaque vibrant entre deux canaux fluidiques, car ce dernier déplace une quantité de liquide supérieure à celle déplacée par un dispositif selon l'invention.

Enfin, l'oscillateur selon l'invention ne nécessite aucune étape de calibrage, contrairement au dispositif de TEVA.

Selon d'autres modes de réalisation, l'oscillateur peut être un polygone et les moyens de support disposés à au moins un sommet de l'oscillateur.

REVENDICATIONS

1. Dispositif pour la détection gravimétrique de particules en milieu fluide, comprenant un oscillateur électromécanique (1) plan, des moyens de support de l'oscillateur et des moyens d'actionnement dudit oscillateur, lesdits moyens étant agencés pour assurer la vibration de l'oscillateur (1) dans son plan, ledit dispositif comportant en outre un canal (4) pour le passage du fluide, ledit canal étant en communication fluidique avec une cavité traversante (1b) ménagée dans ledit oscillateur.

2. Dispositif selon la revendication 1 dans lequel l'oscillateur électromécanique présente une forme prise parmi un disque, un anneau et un polygone, de préférence un carré.

3. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, dans lequel lesdits moyens d'actionnement se présentant sous la forme d'au moins une électrode (2a, 2b, 2c, 2d) disposée dans le même plan que celui de l'oscillateur, et à une distance déterminée (g) de l'oscillateur.

4. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel l'oscillateur est de forme carrée et présente une largeur (Lsq) et une épaisseur (Tsq) telles que le rapport de la largeur sur l'épaisseur (Lsq/Tsq) est compris entre 10 et 30, de préférence 10.

5. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, dans lequel l'oscillateur est un polygone et les moyens de support sont répartis sur au moins un sommet de l'oscillateur.

6. Dispositif selon la revendication 5, dans lequel dans le cas d'un l'oscillateur électromécanique carré, les moyens de support sont disposés aux quatre sommets dudit oscillateur.

7. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel les moyens de support se présentent sous la forme de pièces massives, telles que des pavés (6).

8. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 5 ou 6, dans lequel à chaque sommet de l'oscillateur, les moyens de support comprennent une fourche (10) comprenant un manche (11) et deux dents

(12), orientés dans le prolongement d'une diagonale de l'oscillateur passant par ledit sommet, les dents étant reliées à une pièce massive (13).

9. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 5 ou 6, dans lequel à chaque sommet de l'oscillateur, les moyens de support comprennent une poutre orientée dans le prolongement d'une diagonale de l'oscillateur passant par ledit sommet, la poutre étant reliée à une pièce massive.

10. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans lequel ledit oscillateur électromécanique est obtenu à partir d'un substrat métallique.

11. Dispositif selon l'une des revendications 1 à 9, dans lequel ledit oscillateur électromécanique est obtenu à partir d'un substrat polycristallin.

12. Dispositif selon l'une des revendications 1 à 9, dans lequel ledit oscillateur électromécanique est obtenu à partir d'un substrat monocristallin.

13. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 11 ou 12, dans lequel le substrat est à base de silicium.

14. Dispositif selon la revendication 12, dans lequel ledit substrat monocristallin est orienté selon le plan cristallographique (100) ou, alternativement, selon le plan cristallographique (110).

15. Dispositif selon les revendications 1 à 14, dans lequel ladite cavité traversante de l'oscillateur est au moins partiellement recouverte par des éléments de reconnaissance moléculaire.

16. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, dans lequel ladite cavité traversante de l'oscillateur et/ou le canal contient des piliers dont la section transversale est de forme prise parmi un cercle, une ellipse, et un polygone.

17. Procédé de réalisation d'un dispositif selon l'une des revendications 1 à 16, comprenant les étapes suivantes :

- la sélection d'un substrat approprié à la détection gravimétrique envisagée,

- la réalisation à partir dudit substrat d'un oscillateur (1) électromécanique plan, et étant suspendu entre deux ouvertures (3, 61),
- la réalisation d'une cavité traversante (1b) dans ledit oscillateur,
- la réalisation d'un canal (4) pour le passage du fluide, ledit canal étant en communication fluidique avec ladite cavité traversante (1b) ménagée dans l'oscillateur.

18. Méthode de détection gravimétrique de particules en milieu fluide, mise en œuvre avec un oscillateur électromécanique plan comportant une cavité traversante et comprenant les étapes suivantes :

a) générer un flux de fluide pour amener du fluide au contact de l'oscillateur; dans la cavité traversante (1b),

b) mettre en vibration l'oscillateur à une fréquence initiale et selon un mode vibratoire déterminé ;

c) détecter la fréquence de vibration de l'oscillateur ;

d) détecter une modification de la fréquence par rapport à la fréquence de vibration initiale de l'oscillateur.

19. Méthode de détection gravimétrique selon la revendication 18, comprenant une étape e) de récupération et de traitement de données de détection générées aux étapes c) et d).

20. Méthode de détection gravimétrique selon l'une quelconque des revendications 18 ou 19, dans laquelle la fréquence de vibration initiale est une fréquence de résonance de l'oscillateur.

21. Méthode de détection gravimétrique selon l'une quelconque des revendications 18 à 20, dans laquelle le mode vibratoire est pris dans le groupe constitué par le mode vibratoire de Lamé, le mode vibratoire d'extension volumique, le mode vibratoire dit de « verre à vin », un mode vibratoire hors-plan, et un mode de flexion.

22. Méthode détection gravimétrique selon l'une quelconque des revendications 18 à 21, dans laquelle les étapes b) à d) sont mises en œuvre par des électrodes (2a à 2d) disposées dans le même plan que l'oscillateur et à une distance déterminée (g) de l'oscillateur.

23. Méthode de détection gravimétrique selon la revendication 22, mettant en œuvre un oscillateur carré et quatre électrodes disposées chacune en regard de l'un des côtés de l'oscillateur, dans laquelle la mise en vibration de l'oscillateur prévue à l'étape b), est précédée d'une étape b1) dans laquelle au moins deux électrodes consécutives sont alimentées en champ sinusoïdal en opposition de phase et à une fréquence déterminée (*f*) caractéristique des particules à détecter.

24. Méthode de détection gravimétrique selon la revendication 23, dans laquelle l'étape b1) est précédée d'une étape b0) dans laquelle le flux de fluide est arrêté.

25. Méthode de détection gravimétrique selon l'une des revendications 18 à 24, comprenant une étape a0) préalable à l'étape a), dans laquelle la surface de la cavité dudit oscillateur est recouverte au moins partiellement par des éléments de reconnaissance moléculaire.

26. Méthode détection gravimétrique selon les revendications 18 à 25, dans laquelle les étapes b) à d) sont mises en œuvre par des moyens intégrés à l'oscillateur.

27. Méthode de détermination de cinétique d'interaction entre une molécule et un élément de reconnaissance moléculaire complémentaire, utilisant la méthode de détection gravimétrique selon l'une des revendications 18 à 26, et comprenant une étape d') de détection d'une nouvelle modification de la fréquence correspondant à un retour à la valeur de la fréquence de résonance de l'oscillateur, cette étape d') étant réalisée après l'étape d).

28. Méthode de détermination de cinétique d'interaction entre une molécule et un élément de reconnaissance moléculaire complémentaire selon la revendication 27, dans laquelle les étapes b), c), d) et d') sont mises en œuvre par des électrodes (2a à 2d) disposées dans le même plan que l'oscillateur.

29. Oscillateur électromécanique pour un dispositif de détection gravimétrique de particules en milieu fluide, conforme à l'une des revendications 1 à 16, ledit oscillateur étant plan, une cavité traversante étant ménagée dans ledit oscillateur.

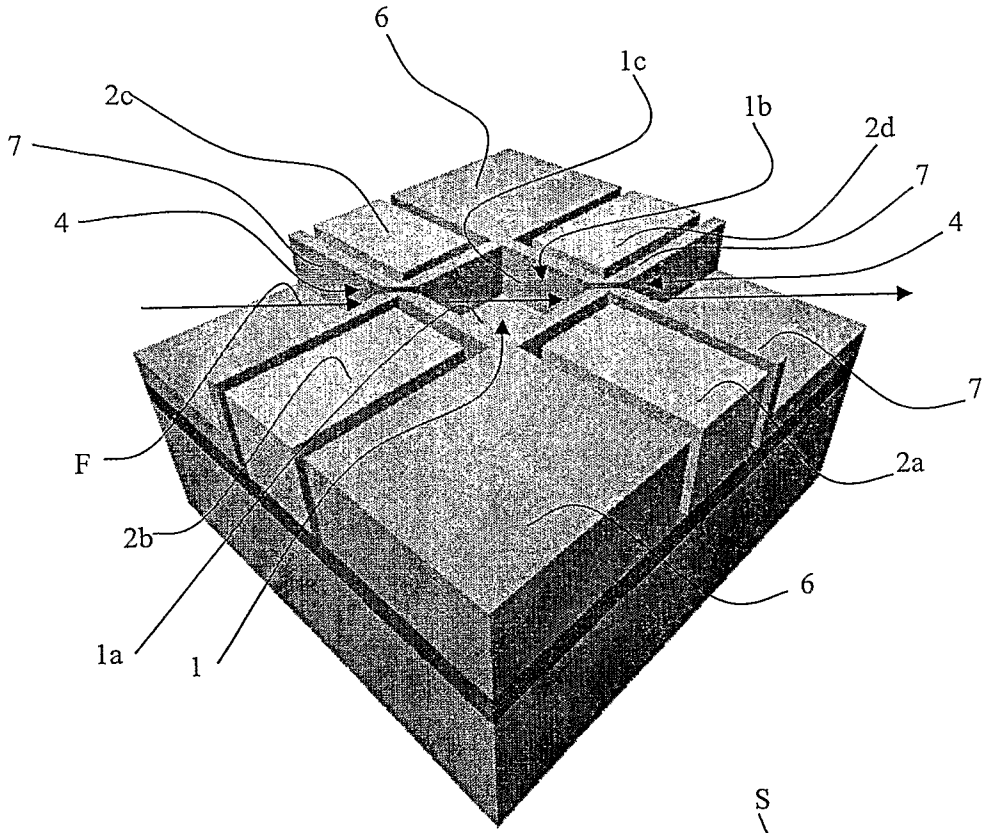


Fig. 1

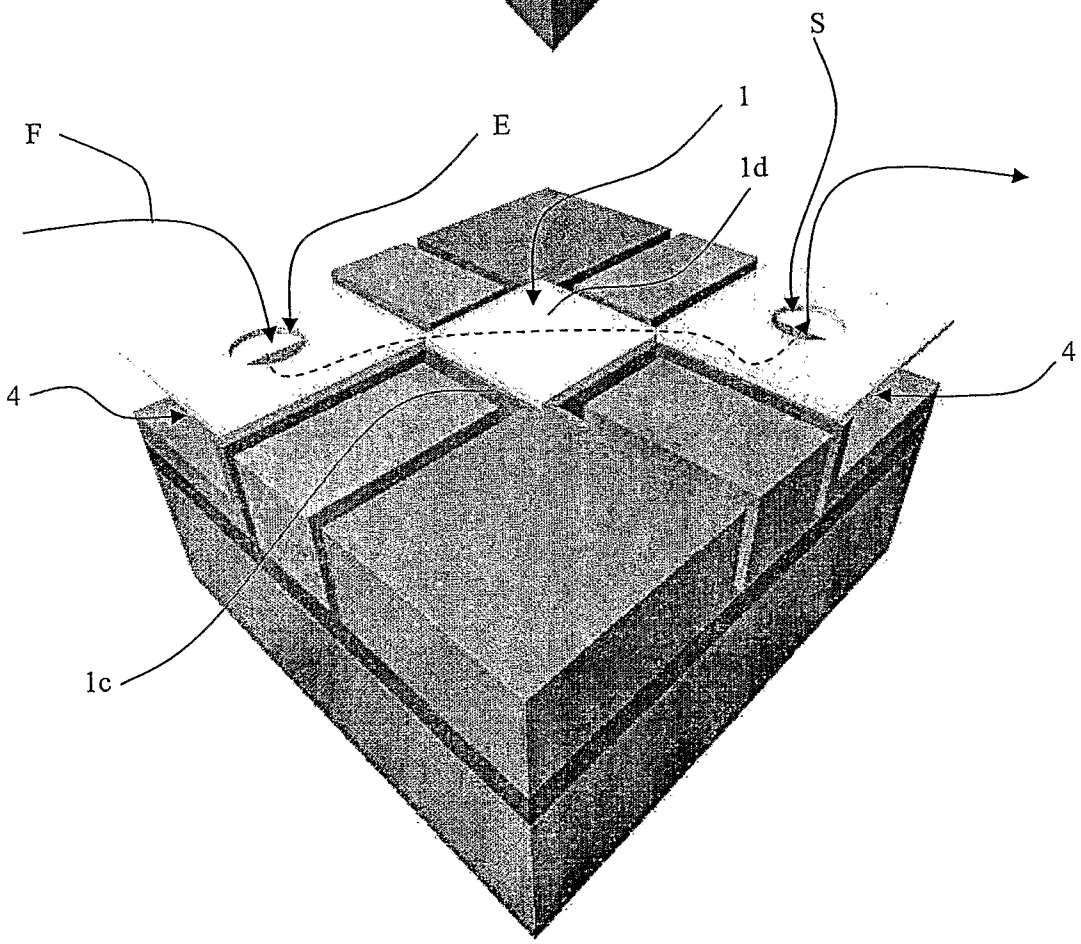


Fig. 2

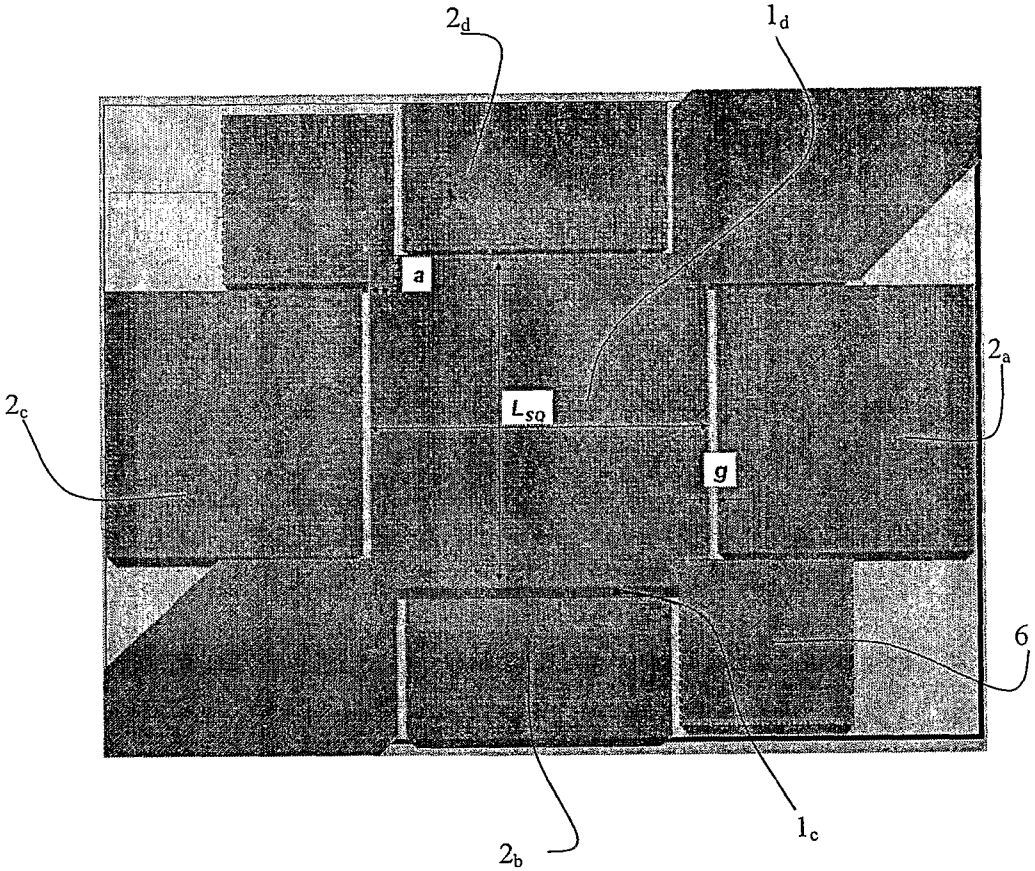


Fig. 3

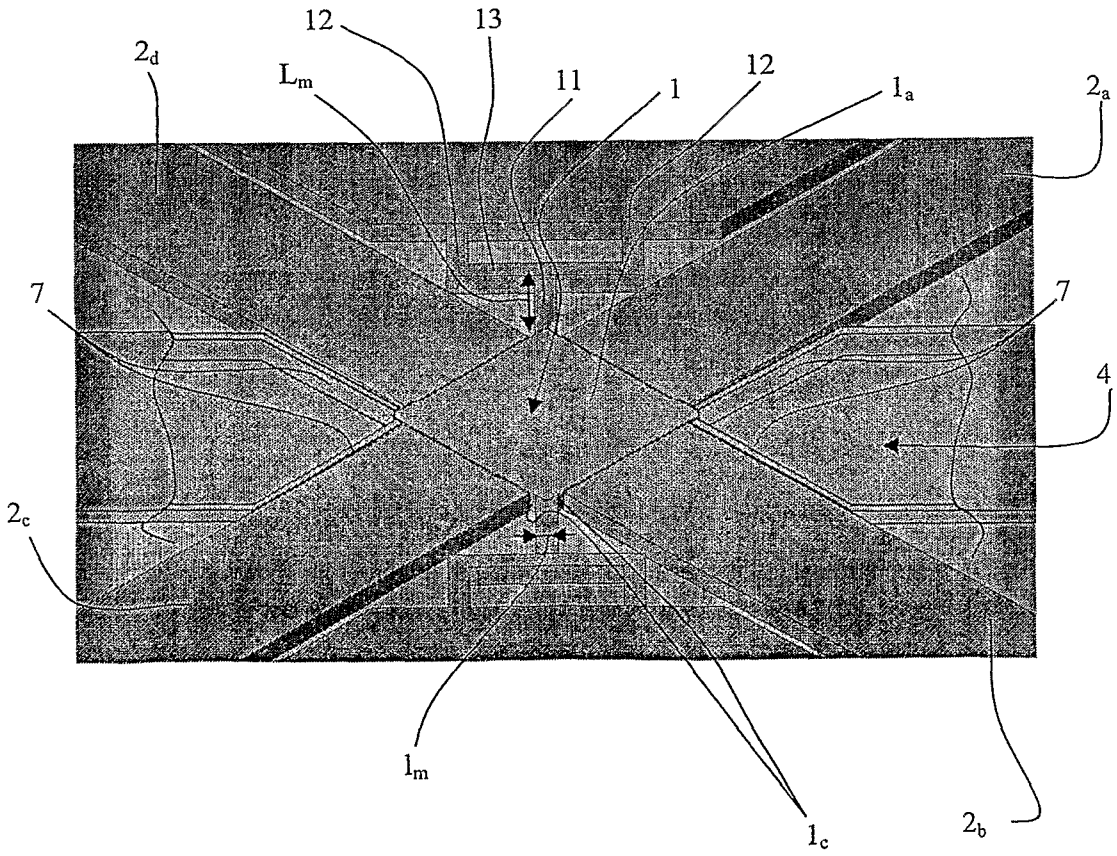


Fig. 4

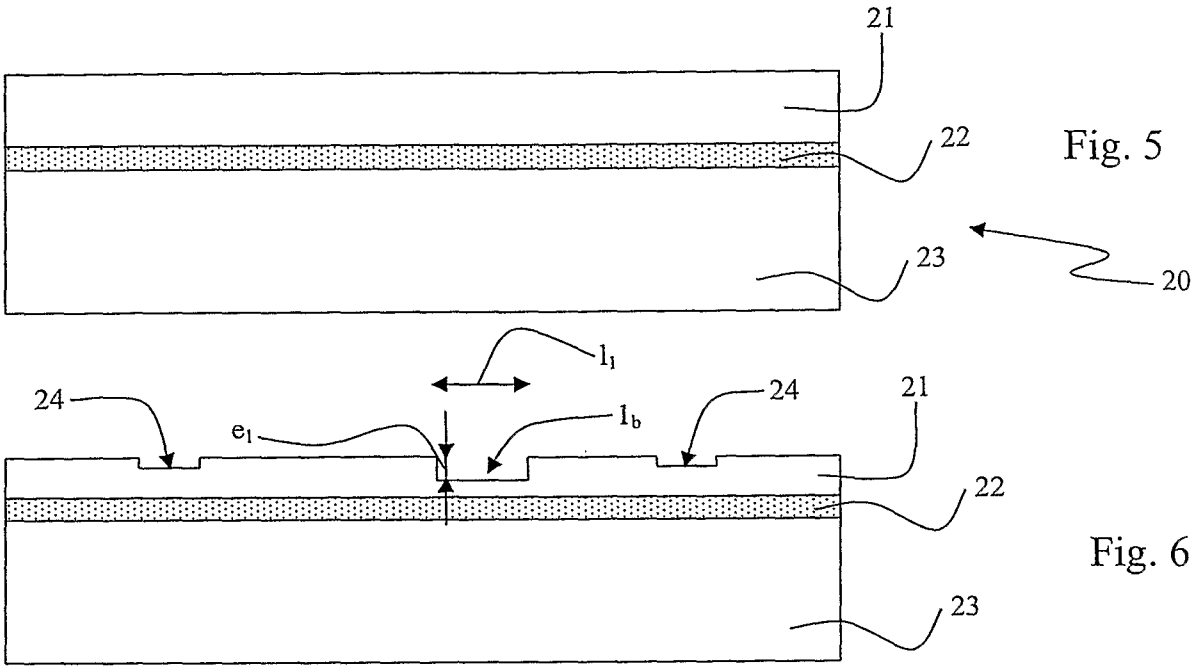


Fig. 5

Fig. 6

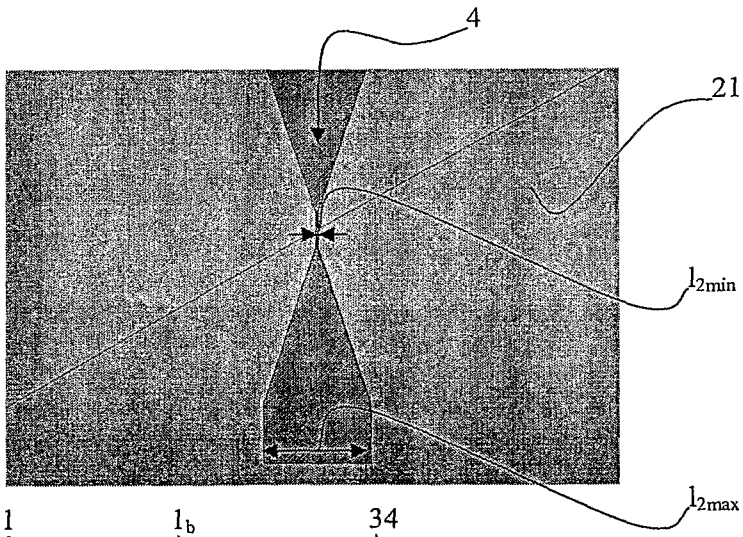


Fig. 7

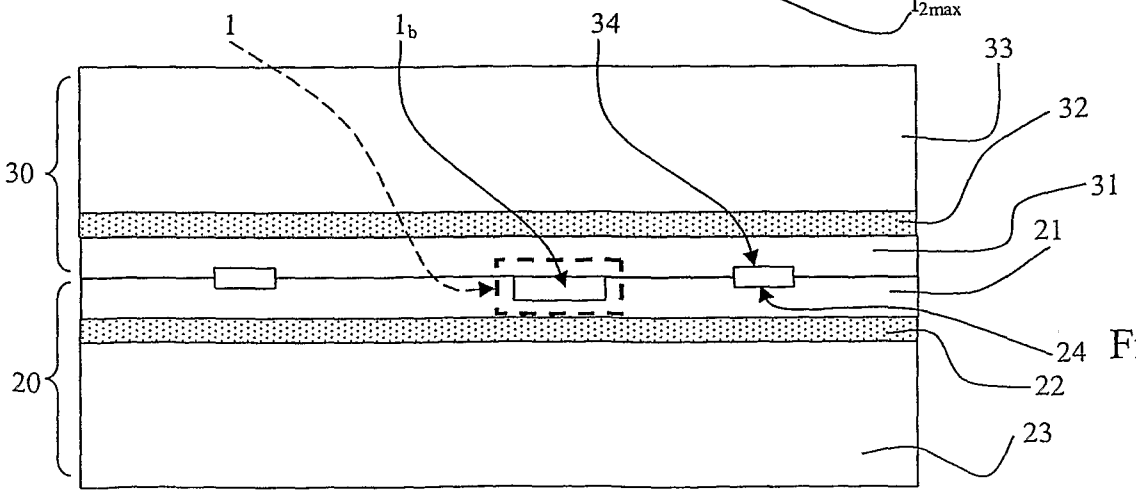


Fig. 8

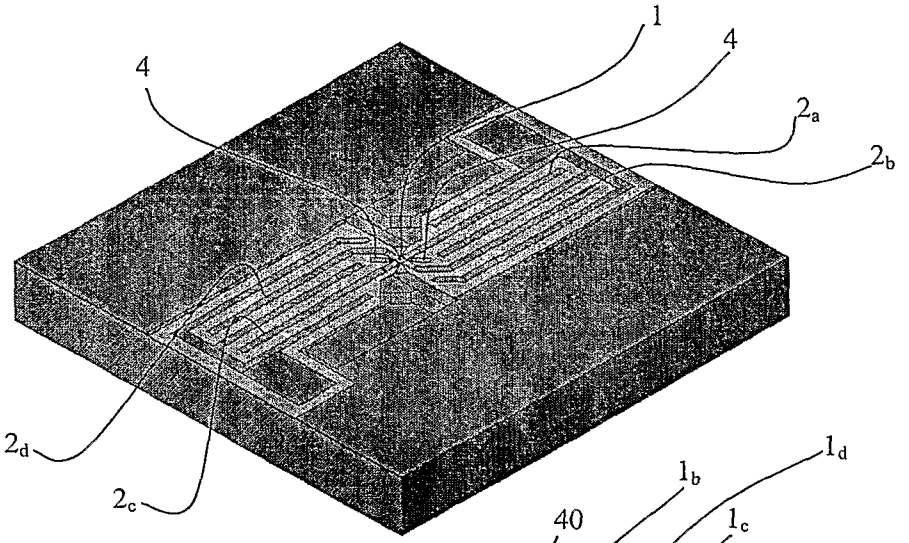


Fig. 9

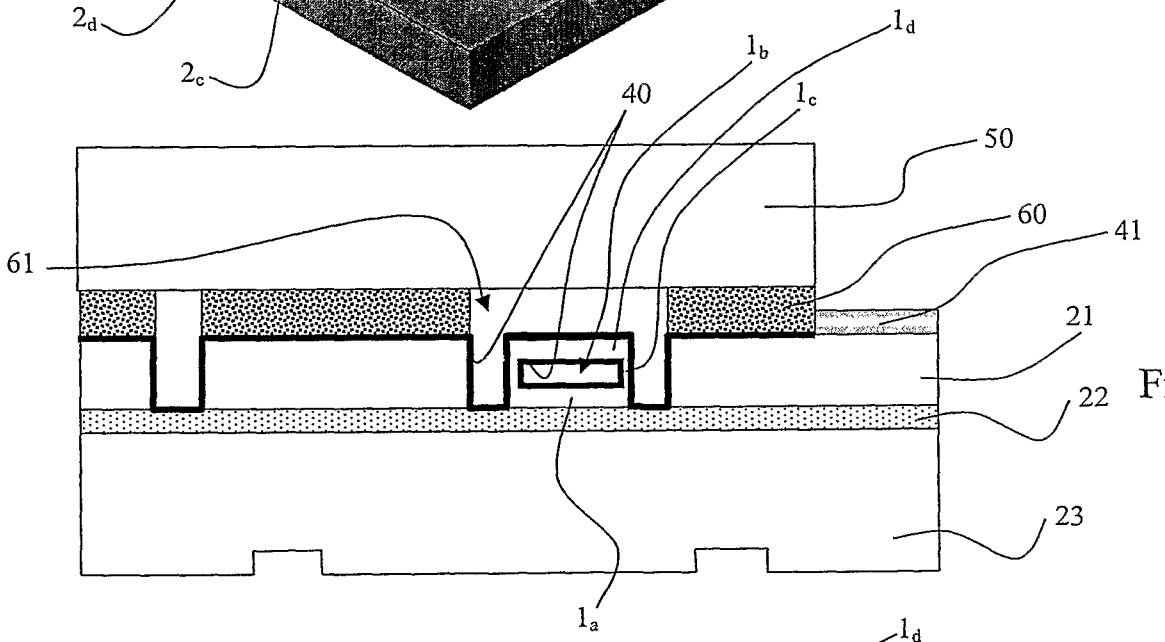


Fig. 10

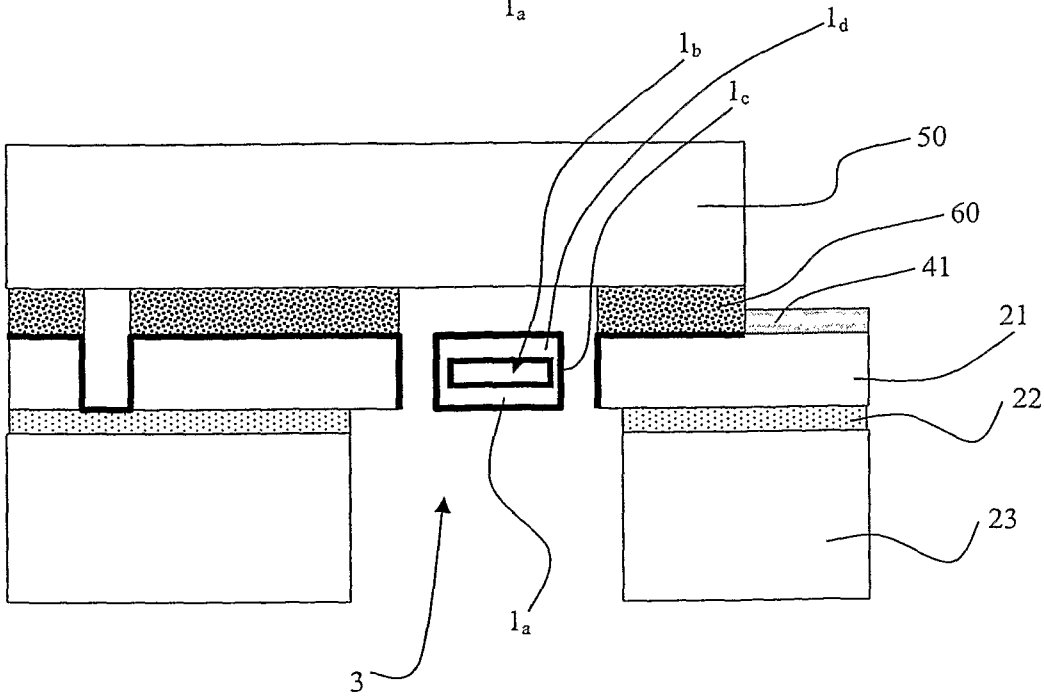


Fig. 11

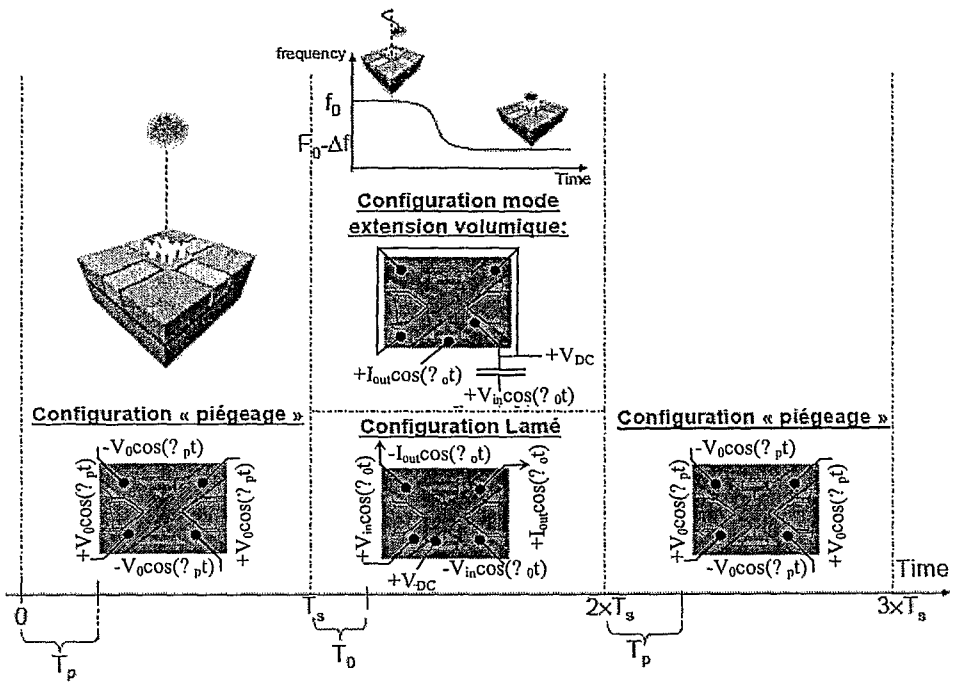

frequency
f_0
F_0-Δf
Time
Configuration mode extension volumique:
$+V_{DC}$
$+I_{out}\cos(?_0 t)$
$+V_{in}\cos(?_0 t)$
Configuration « piégeage »
$-V_0\cos(?_p t)$
$+V_0\cos(?_p t)$
$+V_0\cos(?_p t)$
$-V_0\cos(?_p t)$
Configuration Lamé
$-I_{out}\cos(?_0 t)$
$+V_{in}\cos(?_0 t)$
$+I_{out}\cos(?_0 t)$
$+V_{DC}$
$-V_{in}\cos(?_0 t)$
Configuration « piégeage »
$-V_0\cos(?_p t)$
$+V_0\cos(?_p t)$
$+V_0\cos(?_p t)$
$-V_0\cos(?_p t)$
Time
0
T_p
T_s
T_0
$2\times T_s$
T_p
$3\times T_s$

Fig. 12

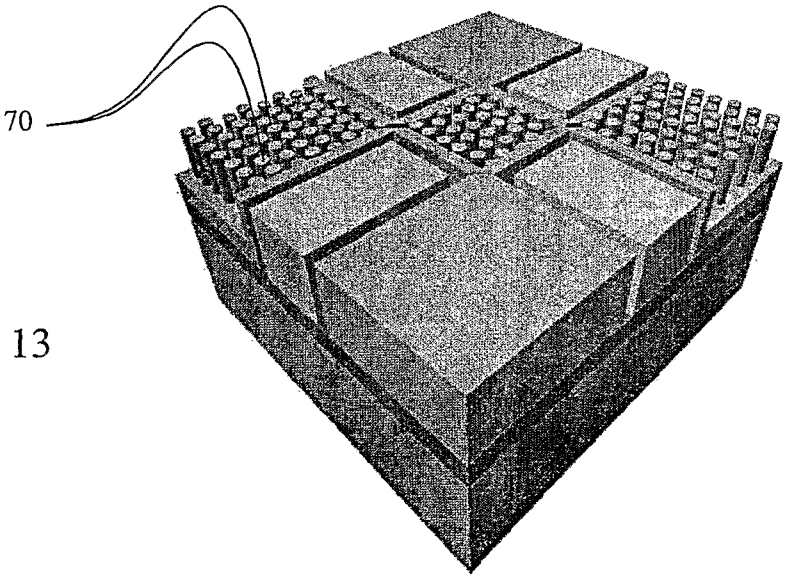

70

Fig. 13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2009/000487

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. G01G17/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
G01G

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 744 902 A (VIG JOHN R [US]) 28 April 1998 (1998-04-28) figures 3,4 column 3, line 15 - column 4, line 6 column 6, line 45 - column 7, line 5 column 8, line 43 - column 9, line 29 claim 1	1-3,11, 12,14, 15, 17-19, 25,29
Y		1-29
Y	EP 1 059 521 A (MIE INC [US]) 13 December 2000 (2000-12-13) figure 1	1-29

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
10 septembre 2009	18/09/2009

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Fax: (+31–70) 340–3016	Grand, Jean-Yves

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2009/000487

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/20850 A (UNI DEGLI STUDI DI BRESCIA [IT]; FERRARI VITTORIO [IT]; MARIOLI DANIEL) 13 April 2000 (2000-04-13) the whole document	1-29
A	US 5 306 644 A (MYERHOLTZ CARL A [US] ET AL) 26 April 1994 (1994-04-26) the whole document	1-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/FR2009/000487

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5744902 A	28-04-1998	NONE	
EP 1059521 A	13-12-2000	NONE	
WO 0020850 A	13-04-2000	AU 6466299 A	26-04-2000
		IT 1302616 B1	29-09-2000
US 5306644 A	26-04-1994	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2009/000487

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. G01G17/04

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
G01G

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 744 902 A (VIG JOHN R [US]) 28 avril 1998 (1998-04-28) figures 3,4 colonne 3, ligne 15 - colonne 4, ligne 6 colonne 6, ligne 45 - colonne 7, ligne 5 colonne 8, ligne 43 - colonne 9, ligne 29 revendication 1	1-3,11, 12,14, 15, 17-19, 25,29
Y	-----	1-29
Y	EP 1 059 521 A (MIE INC [US]) 13 décembre 2000 (2000-12-13) figure 1	1-29

	-/--	

[X] Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

[X] Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
10 septembre 2009	18/09/2009

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Grand, Jean-Yves

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2009/000487

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 00/20850 A (UNI DEGLI STUDI DI BRESCIA [IT]; FERRARI VITTORIO [IT]; MARIOLI DANIEL) 13 avril 2000 (2000-04-13) le document en entier	1-29
A	US 5 306 644 A (MYERHOLTZ CARL A [US] ET AL) 26 avril 1994 (1994-04-26) le document en entier	1-29

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°
PCT/FR2009/000487

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
US 5744902	A	28-04-1998	AUCUN		
EP 1059521	A	13-12-2000	AUCUN		
WO 0020850	A	13-04-2000	AU	6466299 A	26-04-2000
			IT	1302616 B1	29-09-2000
US 5306644	A	26-04-1994	AUCUN		