

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 09.11.11.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 10.05.13 Bulletin 13/19.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥③ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATO-
MIQUE ET AUX ENERGIES ALTERNATIVES — FR.

⑦② Inventeur(s) : RENAUDOT RAPHAEL et AGACHE
VINCENT.

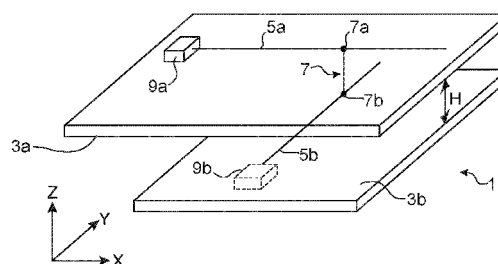
⑦③ Titulaire(s) : COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATO-
MIQUE ET AUX ENERGIES ALTERNATIVES.

⑦④ Mandataire(s) : BREVALEX.

⑤④ DISPOSITIF ET PROCEDE DE MANIPULATION DES GOUTTES.

⑤⑦ L'invention porte sur un dispositif et un procédé micro-
fluidique de manipulation d'au moins une goutte.

Le dispositif comprend des première et seconde sur-
faces microfluidiques (3a, 3b) parallèles et espacées l'une
de l'autre d'une distance de séparation (H), au moins une
première piste (5a) électrique de déplacement disposée au
niveau de ladite première surface (3a), et au moins une se-
conde piste (5b) électrique de déplacement disposée au ni-
veau de ladite seconde surface (3b). L'une au moins
desdites première et seconde pistes est configurée pour for-
mer un doigt fluidique respectif le long de ladite piste, ledit
doigt fluidique se rompant par capillarité, en générant au
moins une goutte respective. Les première et seconde
pistes sont configurées pour que ladite distance de sépa-
ration entre lesdites première et seconde surfaces soit d'une
part, supérieure à l'épaisseur fluidique formée par chaque
doigt fluidique et, d'autre part, inférieure à l'épaisseur flu-
idique formée par chaque goutte.



DISPOSITIF ET PROCÉDÉ DE MANIPULATION DES GOUTTES

DESCRIPTION

DOMAINE TECHNIQUE

5 La présente invention concerne le domaine général de la formation et manipulation des gouttes dans un dispositif microfluidique.

ÉTAT DE LA TECHNIQUE ANTÉRIEURE

10 Dans de nombreux domaines, on cherche à former et manipuler des gouttes pour analyser des échantillons liquides de petit volume de la manière la plus simple et le moins intrusive possible.

 Ce peut être le cas, par exemple, pour établir
15 des interactions biologiques et/ou chimiques entre deux solutions pour une analyse chimique, un diagnostic biologique ou médical, ou encore dans le domaine du génie génétique ou agro-alimentaire.

 A titre illustratif, on peut citer les biopuces
20 qui constituent, dans le domaine de la biologie moléculaire, des microsystèmes d'analyse de l'hybridation d'acides nucléiques (ADN et/ou ARN), ou de l'interaction de type antigène/anticorps, protéine/ligand, protéine/protéine, enzyme/substrat,
25 etc. On peut ensuite chercher à obtenir les paramètres cinétiques ou les constantes d'équilibres associés à ces interactions chimiques ou biologiques.

 D'une manière générale, la manipulation des gouttes ou flux fluidiques peut être effectuée à l'aide
30 des moyens hydrodynamiques, électriques ou magnétiques.

Plusieurs techniques de manipulation peuvent être utilisées, telles que, par exemple, la manipulation par effet d'électromouillage et celle par effet de diélectrophorèse.

5 L'électromouillage EWOD (Electrowetting on Dielectric) permet de faire de multiples opérations fluidiques élémentaires. Cette technique utilise en général, un tapis d'électrodes que l'on commute de manière séquentielle selon un pilotage adéquat pour
10 faire avancer de proche en proche une goutte sur une surface. Le déplacement d'une goutte par EWOD peut être réalisé en utilisant une différence de potentiel entre une électrode sur un capot et une autre électrode sur un substrat. La goutte est ainsi directement en contact
15 avec les deux plans. Il est aussi possible de déplacer une goutte d'une électrode à une autre en appliquant une différence de potentiel entre l'électrode d'arrivée et le fluide environnant. Cependant, une goutte possède son propre volume dès sa formation et soit elle ne
20 rentre jamais en contact avec le plan en vis-à-vis soit elle est toujours en contact avec le plan en vis-à-vis. Cette caractéristique n'est pas contrôlable. De même, cette technique ne permet pas de former des gouttes en vis-à-vis à partir des différents flux de liquides.

25 La méthode de diélectrophorèse LDEP est utilisée pour la formation de gouttes sur une surface. Cependant, à ce jour cette technique a été appliquée dans une configuration ouverte (i.e. sans capot) ou en fermé avec des configurations identiques au déplacement
30 de gouttes par EWOD (i.e. avec une différence de potentiel entre un réseau d'électrodes sur une surface

et une électrode représentant la masse sur le capot). Dans cette configuration le liquide est en contact avec le substrat et le capot.

Il existe plusieurs travaux mentionnant des mécanismes de manipulation de liquides sur une surface par diélectrophrèse liquide.

La demande de brevet WO2006025982 ainsi que l'article de Ahmed et Jones intitulé « *Optimized liquid DEP droplet dispensing* », J. Micromech. Microeng., 17 (2007), 1052-1058 décrivent un dispositif de formation de gouttes par LDEP dans une configuration ouverte sans capot. Ce dispositif consiste en une plateforme microfluidique composée d'un substrat et de deux électrodes coplanaires recouvertes d'un matériau diélectrique. Un signal AC est appliqué entre les deux électrodes qui a pour conséquence le déplacement d'un liquide sur la plateforme.

Une autre demande de brevet US20110056834 décrit un dispositif microfluidique fermé comportant deux plateformes LDEP similaires en vis-à-vis et espacées l'une de l'autre. La première plateforme (ou substrat) comporte des électrodes découplées entre elles et activées indépendamment par un signal AC et la seconde plateforme (ou capot) comporte une électrode jouant le rôle de masse. Cette configuration permet le déplacement des flux de liquide dans plusieurs directions par effet LDEP. Cependant, le liquide a besoin de toucher à la fois les électrodes du capot et du substrat pour pouvoir être déplacé. Ainsi, ce dispositif ne permet pas le transfert d'un liquide

d'une surface à une autre ni la formation et la manipulation précise et reproductible de gouttes.

L'objet de la présente invention est de remédier aux inconvénients précités en proposant un dispositif et un procédé plus efficaces et plus précis pour la formation et la manipulation de gouttes.

EXPOSÉ DE L'INVENTION

L'invention a pour objet un dispositif microfluidique de manipulation d'une goutte, comportant :

- des première et seconde surfaces microfluidiques parallèles et espacées l'une de l'autre d'une distance de séparation,
- au moins une première piste électrique de déplacement disposée au niveau de ladite première surface,
- au moins une seconde piste électrique de déplacement disposée au niveau de ladite seconde surface, lesdites première et seconde pistes définissant entre elles au moins une zone de croisement,
- l'une au moins desdites première et seconde pistes étant configurée(s) pour former par diélectrophorèse liquide, sous l'effet d'une activation électrique, un doigt fluide respectif le long de ladite piste à partir d'un réservoir correspondant de liquide d'intérêt disposé de manière à pouvoir mettre en contact ledit liquide avec la surface associée, ledit doigt fluide se rompant par capillarité sous l'effet d'une désactivation électrique, en générant au

moins une goutte respective à partir dudit doigt
fluidique dans ladite au moins une zone de croisement,

- les première et seconde pistes étant
configurées pour que ladite distance de séparation
5 entre lesdites première et seconde surfaces soit d'une
part, supérieure à l'épaisseur fluidique formée par
chaque doigt fluidique et, d'autre part, inférieure à
l'épaisseur fluidique formée par chaque goutte.

Ainsi, un doigt fluidique formé sur l'une des
10 première et seconde pistes ne sera pas impacté par
l'autre desdites première et seconde pistes tout en
permettant l'interaction de chacune des première et
seconde pistes avec la goutte formée sur l'une ou
l'autre des première et seconde pistes. Ceci permet de
15 former et de manipuler des gouttes sur une ou plusieurs
localisations et sur une ou deux surfaces pour de
nombreuses applications nécessitant des transferts de
gouttes d'un plan vers un autre ou de mélange des
gouttes pour des interactions biologiques et/ou
20 chimiques entre différentes solutions de façon
simultanée.

Lorsque les deux fluides sont miscibles, un
mélange est obtenu lors de la mise en contact des deux
gouttes formées en vis-à-vis. Mais par mélange, on
25 entend également une association de liquides
immiscibles, le mélange étant alors diphasique, c'est-
à-dire comprend deux phases liquides immiscibles, une
phase liquide étant par exemple encapsulée dans une
deuxième phase liquide.

30 Selon un premier mode de réalisation de la
présente invention, ladite première piste électrique de

déplacement comportant une paire de premières électrodes sensiblement parallèles et coplanaires disposées au niveau de ladite première surface pour la formation sous l'effet de l'activation électrique, d'un
5 premier doigt fluide à partir d'un premier réservoir d'un premier liquide d'intérêt, ladite seconde piste électrique de déplacement comportant une paire de secondes électrodes sensiblement parallèles et coplanaires disposées au niveau de ladite seconde
10 surface pour la formation sous l'effet de l'activation électrique, d'un second doigt fluide à partir d'un second réservoir d'un second liquide d'intérêt, lesdits premier et second doigts fluidiques se rompant par capillarité sous l'effet de la désactivation, en
15 générant au moins une première goutte et au moins une seconde goutte respectives qui se mélangent dans ladite au moins une zone de croisement pour former au moins une goutte globale.

Ceci permet de faire croiser des premier et
20 second doigts fluidiques, sans qu'ils n'entrent en contact, et former des gouttes issues des deux surfaces différentes qui vont, elles, entrer en contact. Ainsi, ce dispositif se prête idéalement pour manipuler des gouttes afin de réaliser différentes applications
25 nécessitant par exemple des interactions ou réactions entre deux volumes de liquides.

Avantageusement, ladite paire de premières électrodes comportant une pluralité de premières zones de formation de goutte, de sorte qu'à la désactivation
30 de ladite paire de premières électrodes, le premier doigt fluide se rompt en une pluralité de premières

gouttes situées chacune sur une desdites premières zones de formation de goutte.

Ceci permet de former des gouttes de manière reproductible à des endroits stratégiques de la
5 première surface.

Avantageusement, ladite paire de secondes électrodes comportant une pluralité de secondes zones de formation de goutte disposées chacune en vis-à-vis d'une première zone de formation de goutte distincte
10 formant ainsi une pluralité de zones de croisement, de sorte qu'à la désactivation de ladite paire de secondes électrodes, le second doigt fluidique se rompt en une pluralité de secondes gouttes situées chacune sur une desdites secondes zones de formation de goutte, chaque
15 seconde goutte venant au contact de la première goutte correspondante pour former une goutte globale dans la zone de croisement correspondante.

Ceci permet de former des mélanges entre les gouttes de la première surface et celles de la seconde
20 surface de manière entièrement reproductible et à des endroits bien définis.

Selon une configuration particulière du premier mode de réalisation, ladite première surface comporte un premier réseau de m paires de premières électrodes
25 comprenant chacune une suite de n premières zones de formation de goutte formant ainsi un premier ensemble de nm premières zones de formation de goutte, ladite seconde surface comportant un second réseau de n paires de secondes électrodes comprenant chacune une suite de
30 m secondes zones de formation de goutte formant ainsi un second ensemble de nm secondes zones de formation de

goutte, lesdites nm premières zones de formation de goutte croisant lesdites nm secondes zones de formation de goutte pour former un ensemble de nm zones de croisement.

5 Ceci permet de faire interagir un très grand nombre de gouttes différentes de manière simultanée et automatisée à partir d'au moins deux solutions.

Avantageusement, ladite paire de secondes électrodes est configurée pour déplacer au moins une
10 seconde goutte et/ou au moins une goutte globale située le long de ladite paire de secondes électrodes.

Ceci permet par exemple d'utiliser des secondes électrodes ne comportant pas de zones de formation de gouttes et de déplacer une seconde goutte pour venir
15 aux contact d'une première goutte correspondante située dans une première zone de formation de goutte de ladite paire de premières électrodes afin de former une goutte globale correspondante. Ceci permet aussi de déplacer les secondes gouttes et/ou les gouttes globales pour
20 divers protocoles chimiques et/ou biologiques.

Selon un deuxième mode de réalisation, ladite première piste électrique de déplacement comporte une paire de premières électrodes sensiblement parallèles et coplanaires disposées au niveau de ladite première
25 surface pour la formation par diélectrophorèse liquide sous l'effet de l'activation électrique, d'un doigt fluïdique à partir d'un réservoir de liquide d'intérêt, ledit doigt fluïdique se rompant par capillarité sous l'effet de la désactivation, en générant au moins une
30 goutte, ladite seconde piste électrique de déplacement comportant des secondes électrodes pour le déplacement

de ladite au moins une goutte sous l'effet d'une activation électrique desdites secondes électrodes.

Ceci permet de former des gouttes sur une première surface, de les transférer sur une autre
5 surface et de les déplacer ensuite sur cette deuxième surface afin de réaliser divers protocoles pour différentes applications biologiques et/ou chimiques.

Avantageusement, le dispositif comporte des moyens de détection d'un composant d'une goutte formée
10 au niveau de ladite au moins une zone de croisement.

Ceci permet d'analyser les propriétés chimiques et/ou biologiques des liquides.

Selon une première variante, lesdits moyens de détection sont des moyens optiques comprenant une
15 source de lumière pour émettre une lumière sur ladite au moins une goutte et des moyens de réception pour recevoir la lumière diffusée par ladite au moins une goutte.

Ceci permet de manipuler et d'analyser des échantillons en un temps réduit de manière simultanée
20 et précise.

Selon une autre variante, lesdits moyens de détection sont des moyens électromécaniques comprenant au moins un oscillateur plan dont une face forme une
25 surface de détection appartenant à l'une ou l'autre desdites première et seconde surfaces.

Ceci permet d'avoir un dispositif simple, compact, et autonome pour à la fois la manipulation et l'analyse des échantillons de manière efficace.

Avantageusement, ladite surface de détection présente une zone hydrophile destinée à être recouverte par ladite au moins une goutte.

Ceci permet de placer le liquide sur les endroits
5 les plus sensibles de la surface de détection pour une détection optimale.

Avantageusement, chacune desdites premières et secondes électrodes est recouverte d'une couche diélectrique.

10 Ceci permet d'éviter le contact direct entre le liquide et les électrodes pour prévenir l'électrolyse du liquide.

L'invention porte également sur un procédé de manipulation d'une goutte, comportant les étapes
15 suivantes :

- mise en contact d'au moins un premier réservoir comprenant un premier liquide d'intérêt avec au moins une première piste électrique de déplacement correspondante disposée au niveau d'une première
20 surface microfluidique,

- mise en contact d'au moins un second réservoir comprenant un second liquide d'intérêt avec au moins une seconde piste électrique de déplacement correspondante disposée au niveau d'une seconde surface
25 microfluidique, lesdites première et seconde surfaces étant parallèles et espacées l'une de l'autre d'une distance de séparation, lesdites au moins une première et au moins une seconde pistes de déplacement définissant entre elles au moins une zone de
30 croisement,

- activation de ladite au moins une première piste de déplacement, de façon à former le long de ladite première piste un premier doigt fluide correspondant,

5 - activation de ladite au moins une seconde piste de déplacement, de façon à former le long de ladite seconde piste un second doigt fluide correspondant,

 - désactivation de ladite au moins une première piste de déplacement, de sorte que le premier doigt
10 fluide correspondant se rompt par capillarité en générant au moins une première goutte située dans ladite au moins une zone de croisement,

 - désactivation de ladite au moins une seconde piste de déplacement, de sorte que le second doigt
15 fluide se rompt par capillarité en générant au moins une seconde goutte située dans ladite au moins une zone de croisement, ladite distance de séparation entre lesdites première et seconde surfaces étant d'une part, supérieure à la somme des épaisseurs desdits premier et
20 second doigts fluides, et, d'autre part, inférieure à la somme des épaisseurs desdites première et seconde gouttes, de sorte que lesdites première et seconde gouttes se mélangent dans ladite au moins une zone de croisement pour former au moins une goutte globale.

25 Avantageusement, le procédé comporte les étapes suivantes :

 - mise en contact d'un ensemble de m premiers réservoirs comprenant m premiers liquides d'intérêt avec un réseau de m premières pistes correspondantes
30 comprenant chacune une suite de n premières zones de

formation de goutte formant ainsi un premier ensemble de nm premières zones de formation de goutte,

- mise en contact d'un ensemble de n seconds réservoirs comprenant n seconds liquides d'intérêt avec
5 un réseau de n secondes pistes correspondantes comprenant chacune une suite de m secondes zones de formation de goutte formant ainsi un second ensemble de nm secondes zones de formation de goutte, lesdites nm premières zones de formation de goutte croisant
10 respectivement lesdites nm secondes zones de formation de goutte pour former un ensemble de nm zones de croisement correspondantes,

- activation dudit réseau de m premières pistes, de façon à former un réseau de m premiers doigts
15 fluidiques correspondants,

- activation dudit réseau de n secondes pistes, de façon à former un réseau de n seconds doigts fluidiques correspondants,

- désactivation dudit réseau de m premières
20 pistes, de sorte que les m premiers doigts fluidiques correspondants se rompent par capillarité en générant un ensemble de nm premières gouttes dans ledit premier ensemble de nm premières zones de formation de goutte,

- désactivation dudit réseau de n secondes
25 pistes, de sorte que les n seconds doigts fluidiques correspondants se rompent par capillarité en générant un ensemble de nm secondes gouttes dans ledit second ensemble de nm secondes zones de formation de goutte, les nm premières gouttes se mélangeant avec les nm
30 secondes gouttes correspondantes pour former un

ensemble de nm gouttes globales dans les nm zones de croisement correspondantes.

Avantageusement, lesdits m premiers réservoirs comprennent respectivement m premiers échantillons de propriétés différentes d'une première solution et lesdits n seconds réservoirs comprennent respectivement n seconds échantillons de propriétés différentes d'une seconde solution formant ainsi nm gouttes globales différentes.

Avantageusement, le procédé peut comporter une détection par des moyens optiques, électromécaniques, ou électrophysiologiques des différentes interactions entre lesdites première et seconde solutions.

L'invention vise également un procédé de manipulation d'une goutte, comportant les étapes suivantes :

- mise en contact d'au moins un réservoir comprenant un liquide d'intérêt avec au moins une première piste électrique de déplacement correspondante disposée au niveau d'une première surface microfluidique, ladite première surface étant parallèle à une seconde surface microfluidique et espacée de celle-ci d'une distance de séparation, ladite seconde surface comprenant au moins une seconde piste électrique de déplacement définissant au moins une zone de croisement avec ladite au moins une première piste,

- activation de ladite au moins une première piste de déplacement, de façon à former le long de ladite première piste un doigt fluide correspondant,
- désactivation de ladite au moins une première piste de déplacement, de sorte que le doigt fluide

correspondant se rompt par capillarité en générant au moins une goutte située dans ladite au moins une zone de croisement, ladite distance de séparation entre lesdites première et seconde surfaces étant d'une part, 5 supérieure à l'épaisseur dudit doigt fluide et, d'autre part, inférieure à l'épaisseur de ladite au moins une goutte, et

- activation de ladite au moins une seconde piste électrique de déplacement, de façon à déplacer ladite 10 au moins une goutte.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront dans la description détaillée non limitative ci-dessous.

15

BRÈVE DESCRIPTION DES DESSINS

On décrira à présent, à titre d'exemples non limitatifs, des modes de réalisation de l'invention, en se référant aux dessins annexés, dans lesquels :

20 La Fig. 1 illustre de manière schématique un dispositif microfluidique de manipulation d'une goutte, selon l'invention ;

La Fig. 2 est une vue schématique en coupe longitudinale d'un dispositif de manipulation selon un 25 premier mode de réalisation préféré de l'invention ;

Les Figs. 3A et 3B sont des vues schématiques de dessous du substrat supérieur du dispositif représenté sur la Fig. 2 ;

30 Les Figs. 3C et 3D sont des vues schématiques de dessus du substrat inférieur du dispositif représenté sur la Fig. 2 ;

La Fig. 3E est une vue détaillée d'une partie des électrodes de déplacement du dispositif représenté sur la Fig. 2 ;

Les Fig. 4A à 4C sont des vues schématiques en coupe longitudinale du dispositif représenté sur la Fig. 2, illustrant la formation des gouttes de liquide ;

Fig. 5 est une vue schématique en perspective de la zone de croisement du dispositif de la Fig. 2 ;

Les Figs. 6A à 6E illustrent de manière schématique un dispositif de manipulation des gouttes, selon une configuration particulière du premier mode de réalisation préféré de l'invention ;

Les Figs. 7A et 7B illustrent de manière schématique un dispositif de manipulation selon la configuration de la Fig. 6A, comportant des moyens de détection optiques ;

Les Figs. 8A et 8B illustrent de manière schématique un dispositif de manipulation selon la Fig. 6A, comportant des moyens de détection électromécaniques ; et

La Fig. 9 est une vue schématique en coupe longitudinale d'un dispositif de manipulation selon un deuxième mode de réalisation préféré de l'invention.

EXPOSÉ DÉTAILLÉ DES MODES DE RÉALISATION PRÉFÉRÉS

La Fig. 1 illustre de manière schématique un dispositif microfluidique de manipulation 1 d'une goutte, selon l'invention.

Le dispositif microfluidique de manipulation 1 comprend une première surface 3a microfluidique et une seconde surface 3b microfluidique. Les première et secondes surfaces 3a, 3b sont parallèles entre elles et
5 espacées l'une de l'autre d'une distance de séparation H.

Dans toute la description qui va suivre, par convention, on utilise un repère orthonormé direct en coordonnées cartésiennes (X,Y,Z) présenté sur la
10 Fig. 1. Le plan (X,Y) est parallèle auxdites première et seconde surfaces 3a, 3b et la direction Z est orientée à partir de la seconde surface 3b vers la première surface 3a.

Au moins une première piste 5a électrique de
15 déplacement est disposée au niveau de la première surface 3a (ici, une seule première piste est illustrée).

De même, au moins une seconde piste 5b électrique de déplacement est disposée au niveau de la seconde
20 surface 3b (ici, une seule seconde piste est illustrée).

Par piste électrique, on entend soit une électrode continue, s'étendant selon une direction donnée, soit une pluralité d'électrodes élémentaires
25 adjacentes. Dans ce dernier cas, chaque électrode est séparée de sa voisine par un faible espacement, cet espacement étant typiquement de 1 μm pour une largeur de l'électrode de 10 μm , la largeur étant la dimension selon une direction perpendiculaire à celle de
30 l'espacement.

Les première et seconde pistes 5a, 5b électriques de déplacement définissent entre elles au moins une zone de croisement 7 en vis-à-vis, sans contact. Autrement dit, elles ne sont pas en contact l'une de l'autre.

En effet, les première et seconde pistes 5a, 5b sont agencées de manière à ce qu'il existe au moins une droite (selon la direction Z) orthogonale aux première et seconde surfaces 3a, 3b interceptant la première piste 5a en un premier point 7a et la seconde piste 5b en un second point 7b de sorte que l'espace formé entre ces deux points définisse la zone de croisement 7. La distance entre les premier et second points 7a, 7b est bien entendu, égale à la distance de séparation H.

On notera que les directions dans le plan (X,Y) des première et seconde pistes 5a, 5b peuvent être sécantes selon un angle quelconque formant une seule zone de croisement 7 (Fig. 1) ou bien, confondues formant alors une infinité de zones de croisement.

L'une au moins des première et seconde pistes 5a, 5b est configurée pour former par diélectrophorèse liquide, sous l'effet d'une activation électrique, un doigt fluïdique respectif le long de la piste.

Par diélectrophorèse liquide (*LDEP*, pour *Liquid Dielectrophoresis*), on entend l'application d'une force électrique sur un liquide électriquement isolant ou conducteur, la force étant générée par un champ électrique oscillant non uniforme. La formation d'un doigt fluïdique par diélectrophorèse liquide est notamment décrite dans l'article de Jones intitulé « *Liquid dielectrophoresis on the microscale* »,

J. Electrostat, 51-52 (2001), 290-299. Lorsque le liquide est situé dans un champ électrique, les molécules du liquide acquièrent un dipôle non nul et se polarisent. Dans la mesure où le champ est non
5 uniforme, une force de Coulomb apparaît et induit le déplacement des molécules du liquide, et ainsi de tout le liquide, vers un maximum de champ.

Le doigt fluide est formé le long de la piste 5a, 5b respective à partir d'un réservoir 9a, 9b, de
10 liquide d'intérêt correspondant disposé de manière à pouvoir mettre en contact le liquide avec la surface associée 3a, 3b. La Fig. 1 montre un premier réservoir 9a disposé au niveau de la première surface 5a et éventuellement un second réservoir (représenté en
15 pointillé) 9b disposé au niveau de la seconde surface 3b.

Il est à noter que, lorsque la commande électrique est arrêtée, le doigt fluide présente une forme instable. Une instabilité capillaire se développe
20 alors rapidement et provoque la rupture du doigt en une ou plusieurs goutte(s), ce qui permet d'abaisser l'énergie de surface du liquide.

Ainsi, chaque doigt fluide formé sur la première surface 3a et/ou la seconde surface 3b se
25 rompt par capillarité sous l'effet d'une désactivation électrique, en générant une(des) goutte(s) respective(s) dans la(les) zone(s) de croisement 7.

Par ailleurs, les première et seconde pistes 5a, 5b sont configurées pour que la distance de séparation
30 H entre les première et seconde surfaces 3a, 3b soit d'une part, supérieure à l'épaisseur fluide formée

par chaque doigt fluidique et, d'autre part, inférieure à l'épaisseur fluidique formée par chaque goutte.

Ainsi, lorsqu'une seule des pistes 5a, 5b est configurée pour former un doigt fluidique, la distance de séparation H est telle que le doigt fluidique ne touche pas l'autre piste tandis qu'au moins une des gouttes générées par ce doigt touche cette autre piste.

Par ailleurs, lorsque les première et seconde pistes 5a, 5b sont configurées pour former des premier et second doigts fluidiques respectivement, la distance de séparation H est telle que les doigts fluidiques ne se touchent pas tandis qu'au moins une des gouttes générées par le premier doigt touche une autre goutte parmi les gouttes générées par le second doigt.

15

Sur la Fig. 2 est représenté un dispositif microfluidique de manipulation d'une goutte selon un premier mode de réalisation de l'invention.

Le dispositif de manipulation 101 comprend un substrat supérieur 11a formant capot et un substrat inférieur 11b, disposés en regard l'un de l'autre. Les termes « inférieur » et « supérieur » sont ici à comprendre en termes d'orientation suivant la direction Z du repère orthonormé (X,Y,Z).

25 Le capot 11a présente une face inférieure formée d'une couche diélectrique 13a. La surface libre de la couche diélectrique 13a correspond à la première surface 3a.

Le substrat inférieur 11b présente une face supérieure formée d'une couche diélectrique 13b. La

30

surface libre de la couche diélectrique 13b correspond à la seconde surface 3b.

Le matériau du substrat inférieur 11b ou supérieur 11a peut être choisi parmi les matériaux
5 suivants : le verre, pyrex ou un matériau organique tel que le polycarbonate ou le PEEK, le silicium monocristallin, le silicium polycristallin, le diamant, le nitrure de silicium, l'oxyde de silicium, le nickel, le tungstène, voire le platine. Le substrat supérieur
10 11a est avantageusement réalisé en un matériau transparent. L'épaisseur du substrat supérieur 11a ou inférieur 11b peut être comprise entre quelques dizaines de microns et quelques millimètres.

Le dispositif 101 comporte des murs 15 de
15 séparation de hauteur H pour assurer une distance de séparation H régulière et précise entre les première et seconde surfaces 3a, 3b des deux substrats 11a et 11b. Le matériau des murs 15 de séparation peut être, par exemple, du polymère, de la résine, des films sec, ou
20 du silicium.

Le substrat supérieur 11a comporte un premier réservoir 9a formé par exemple, par un premier orifice 9a traversant et débouchant au niveau de la première surface 3a. Le premier orifice 9a peut être rempli d'un
25 premier liquide d'intérêt 119a.

Le substrat inférieur 11b comporte un second orifice 9b traversant et débouchant au niveau de la seconde surface 3b. L'orifice 9b peut être rempli d'un second liquide d'intérêt 119b, formant ainsi un second
30 réservoir 9b de liquide d'intérêt 119b.

Le liquide présente une quelconque conductivité électrique. Avantageusement pour l'actionnement du liquide par LDEP et la mise en place du signal électrique non uniforme cette conductivité est
5 inférieure à 100 mS.m^{-1} , voire inférieure à 1 mS.m^{-1} .

Le dispositif de manipulation 101 comprend des moyens électriques de formation des doigts fluidiques par diélectrophorèse liquide. Plus particulièrement, les substrats inférieur et supérieur 11a, 11b
10 comprennent respectivement des première et seconde pistes 5a, 5b électriques de déplacement pour former des doigts fluidiques par diélectrophorèse liquide sur respectivement les première et seconde surfaces 3a, 3b. La direction de la première piste 5a est représentée, à
15 titre d'exemple, parallèle avec celle de la seconde piste 5b formant ainsi une pluralité de zones de croisement 7.

On notera que les moyens électriques sont similaires à ceux présentés dans l'article de Ahmed et
20 Jones intitulé « *Optimized liquid DEP droplet dispensing* », J. Micromech. Microeng., 17 (2007), 1052-1058.

Ainsi, comme le montre la Fig. 3A, la première piste 5a électrique de déplacement comporte une paire
25 de premières électrodes 51a, 52a de déplacement disposées au niveau de la première surface 3a. Les premières électrodes 51a et 52a sont parallèles entre elles, coplanaires et sensiblement rectilignes.

De même, comme le montre la figure 3C, la seconde
30 piste 5b électrique de déplacement comporte une paire de secondes électrodes 51b, 52b de déplacement

disposées au niveau de la seconde surface 3b. Les secondes électrodes 51b et 52b sont parallèles entre elles, coplanaires et sensiblement rectilignes.

Les premières et secondes électrodes de déplacement (51a, 52a 51b, 52b) sont des empreintes réalisées en un matériau métallique, par exemple, en or ou en aluminium.

La première couche diélectrique 13a qui forme la première surface 3a ou la seconde couche diélectrique 13b qui forme la seconde surface 3b peut être, par exemple, un oxyde SiO_2 , du nitrure (SiN , Si_3N_4), des résines, des films sec, du SiOC , des polymères hydrophobes type Teflon (marque déposée - tétrafluoroéthylène) ou autres fluoropolymères, un polymère de poly-p-xylylène (parylène) un oxyde High-k déposé par procédé dit ALD (HfO_2 , Al_2O_3 , ZrO_2 , SrTiO_3 , BaTiO_3 , $\text{Ba}_{(1-x)}\text{Sr}_x\text{TiO}_3$ (BST)...), et présenter une épaisseur comprise entre quelques nm (par exemple 10 nm ou 25 nm) et quelques microns (par exemple 5 μm). Elle permet d'éviter l'électrolyse du liquide si celui-ci était en contact direct avec les électrodes de déplacement (51a, 52a 51b, 52b).

Au regard de l'espace de séparation H, les dimensions des premières et secondes électrodes 51b, 52b (i.e. longueur et largeur de chaque électrode, et écart entre chaque paire d'électrodes) sont choisies de sorte que d'une part, la somme d'une épaisseur maximale d'un premier doigt à former sur la première surface 3a et d'une épaisseur maximale d'un second doigt à former sur la seconde 3b surface soit inférieure à la distance de séparation H et, d'autre part, la somme d'un rayon

d'une première goutte à former sur la première surface 3a et d'un rayon d'une seconde goutte à former sur la seconde surface soit supérieur à la distance de séparation H.

5 Ainsi, un premier doigt fluide 19a formé sur la première surface 3a ne rentre pas en contact avec un second doigt fluide 19b formé sur la seconde surface 3b (voir Figs. 6B et 6C). En revanche, lorsqu'une première goutte sur la première surface 3a et une
10 seconde goutte sur la seconde surface 3b se forment dans une même zone de croisement (i.e. de même coordonnées (x, y)), celles-ci rentrent en contact (voir Figs. 5, 6D et 6E).

 Les premières électrodes de déplacement 51a, 52a
15 sont connectées à un premier générateur de tension 21a (Fig. 3A) permettant d'appliquer une première différence de potentiel entre ces électrodes 51a, 52a. De même, les secondes électrodes de déplacement 51b, 52b sont connectées à un second générateur de tension
20 21b (Fig. 3C) permettant d'appliquer une seconde différence de potentiel entre ces électrodes 51b, 52b. Le premier générateur et le second générateur peuvent être confondus : on dispose alors d'un unique générateur, pouvant appliquer différents signaux à
25 chaque paire d'électrode. Dans ce dernier cas, les deux paires d'électrodes (51a-51b et 52a-52b) peuvent également être alimentées par le même signal.

 La première ou la seconde tension appliquée est
30 une tension alternative dont la fréquence est comprise entre, par exemple, quelques hertz (pour les liquides les moins conducteurs) et quelques mégahertz, par

exemple entre 10 kHz et 10 MHz, et d'une tension préférentielle de quelques volts RMS à quelques centaines de volts RMS. Lorsque le liquide est très isolant, avec par exemple une conductivité inférieure à 10^{-9} S.m^{-1} , la fréquence est de l'ordre du Hz.

Ainsi, sous l'effet de l'activation électrique des premières électrodes 51a, 52a par le premier générateur 21a, un premier doigt fluidique 19a se forme sur la paire de premières électrodes 51a, 52a à partir du premier réservoir 9a de premier liquide d'intérêt 119a (Fig. 3A).

De même, sous l'effet de l'activation électrique des secondes électrodes 51b, 52b par le second générateur 21b, un second doigt fluidique 19b se forme sur la paire des secondes électrodes 51b, 52b à partir du second réservoir 9b de second liquide d'intérêt 119b (Fig. 3C). Avantageusement, les activations électriques se font de façon simultanée sur les deux surfaces. Et encore plus avantageusement, la désactivation électrique se fait de façon simultanée sur les deux surfaces.

Par ailleurs, comme le montre les Figs. 3B et 3D, sous l'effet de la désactivation électrique (circuits ouverts) des premières 51a, 52a et secondes 51b, 52b électrodes, les premier et second doigts fluidiques 19a, 19b se rompent par capillarité, en générant au moins une première goutte 23a et au moins une seconde goutte 23b respectives qui se mélangent dans au moins une zone de croisement 7 pour former au moins une goutte globale 25 (Fig. 2).

Avantageusement, comme le montre la Fig. 3E, la
paire des premières électrodes de déplacement 51a, 52a
(ou respectivement la paire des secondes électrodes de
déplacement 51b, 52b) comporte une pluralité de
5 premières zones de formation de goutte (ou
respectivement une pluralité de secondes zones de
formation de goutte).

Plus particulièrement, la Fig. 3E montre une
paire des électrodes de déplacement 51, 52
10 (représentant des premières ou des secondes électrodes
de déplacement) comportant une pluralité de zones de
formation de goutte 53, de sorte qu'à la désactivation
des électrodes 51, 52, le doigt fluidique se rompt en
une pluralité de gouttes situées chacune sur une de ces
15 zones de formation de goutte 53.

En effet, chaque électrode 51, 52 comporte une
bordure intérieure 54, 55 et une bordure extérieure 56,
57. Les bordures intérieures 54, 55 sont disposées en
regard l'une de l'autre.

Avantageusement, les zones de formation de goutte
20 53 sont formées de protubérances planes, ou bosses
planes 531 et 532, qui s'étendent vers l'extérieur de
chaque électrode de déplacement 51, 52. Les bosses 531
et 532 sont une partie des électrodes 51, 52 et sont
25 coplanaires avec celles-ci.

Les bosses 531 et 532 sont ici disposées de
manière symétrique l'une par rapport à l'autre et
appartenant chacune à une électrode de déplacement 51,
52 différente.

30 Ainsi, les électrodes 51, 52 de déplacement
comportent des parties rectilignes 58 et des zones de

formation de goutte 53 reliées entre elles par lesdites parties rectilignes 58.

Les bordures intérieures 54, 55 des électrodes 51, 52 de déplacement sont espacées l'une de l'autre d'une distance g . Les parties rectilignes 58 présentent une largeur notée w et par conséquent, la largeur (i.e. le rayon dans le plan (Y, Z)) du doigt fluidique est donnée par $R=w+g/2$. Chaque bosse 531 et 532 est un demi-disque de rayon R_{bosse} dans le plan (X, Y) et dont le centre est situé dans la continuité de la bordure extérieure 56, 57 des parties rectilignes 58. Comme il est détaillé plus loin, le rayon R_{bosse} d'une bosse est de l'ordre du rayon R du doigt fluidique.

On suppose que la section du doigt fluidique dans le plan vertical (Y, Z) est semi-circulaire, et que sa surface est invariable le long des électrodes. Lorsque la largeur w des électrodes est du même ordre de grandeur que leur espacement g , le doigt fluidique en tout point du trajet recouvre une zone inscrite entre les deux extrémités latérales des électrodes. On note $2R$ la distance séparant ces deux extrémités rectilignes (i.e. les bordures extérieures 56, 57 des parties rectilignes 58 des électrodes de déplacement 51, 52).

De préférence, les zones de formation de goutte 53 sont disposées à égale distance les unes des autres, de préférence entre $8R$ et $10R$, et de préférence à la distance $9,016R$.

Comme il est détaillé plus loin, la distance d'espacement entre les zones de formation de goutte 53 est sensiblement égale à la longueur d'onde la plus

instable $\lambda_{\max}$ du doigt fluidique qui s'étend le long des électrodes de déplacement 51, 52.

Avantageusement encore, la paire de premières électrodes 51a, 52a comporte une pluralité de premières zones de formation de goutte 53 et la paire de secondes électrodes 51b, 52b comporte une pluralité de secondes zones de formation de goutte 53 (voir Fig. 5).

A la désactivation des premières électrodes 51a, 52a, le premier doigt fluidique 19a se rompt en une pluralité de premières gouttes 23a situées chacune sur une de ces premières zones de formation de goutte 53.

De même, à la désactivation des secondes électrodes 51b, 52b, le second doigt fluidique 19b se rompt en une pluralité de secondes gouttes 23b situées chacune sur une de ces secondes zones de formation de goutte 53.

Les secondes zones de formation de goutte 53 sont disposées chacune en vis-à-vis d'une première zone de formation de goutte 53 distincte formant ainsi une pluralité de zones de croisement 7 de sorte qu'à la désactivation des première 51a, 52a et secondes 51b, 52b électrodes, chaque seconde goutte 23b vient au contact de la première goutte 23a correspondante pour former une goutte globale 25 dans la zone de croisement 7 correspondante. Ceci permet de former des mélanges entièrement reproductibles entre les gouttes de la première surface 3a et celles de la seconde surface 3b. Par reproductible, on entend que le volume du mélange et sa localisation sont maîtrisés.

Le fonctionnement du dispositif de manipulation 101 selon par exemple la configuration de la Fig. 3E (i.e. avec des électrodes de déplacement comportant une pluralité de zones de formation de goutte) est le
5 suivant, en référence aux Figs. 4A à 4C.

Selon une première étape (Fig. 4A), on met le premier liquide d'intérêt 119a au contact de la première surface 3a, à partir du premier réservoir 9a.

De même, on met le second liquide d'intérêt 119b
10 au contact de la seconde surface 3b, à partir du second réservoir 9b.

On génère (Fig. 4B) un premier champ électrique oscillant et non uniforme, sous l'effet d'une première commande électrique, en appliquant une tension adaptée
15 aux deux premières électrodes de déplacement 51a, 52a.

Le premier doigt fluide 19a s'étend le long des deux premières électrodes de déplacement 51a, 52a.

Le premier doigt fluide 19a recouvre sensiblement les premières électrodes de déplacement
20 51a, 52a sur toute leur longueur, et présente une largeur de contact (dans le plan (X,Y)) sensiblement égale à la distance 2R définie précédemment et correspondant à la distance séparant les bordures extérieures des premières électrodes 51a, 52a, dans
25 leur partie rectiligne.

De même, on génère (Fig. 4B) un second champ électrique oscillant et non uniforme, sous l'effet d'une commande électrique, en appliquant une tension adaptée aux deux secondes électrodes de déplacement
30 51b, 52b.

Le second doigt fluidique 19b s'étend le long des deux secondes électrodes de déplacement 51b, 52b recouvrant sensiblement les secondes électrodes sur toute leur longueur.

5 Ensuite, à l'arrêt de la première commande électrique (figure 4C), le premier doigt fluidique 19a se rompt par capillarité en une pluralité de premières gouttes situées chacune sur une première zone de formation de goutte.

10 De même, à l'arrêt de la seconde commande électrique (figure 4C), le second doigt fluidique 19b se rompt par capillarité en une pluralité de secondes gouttes situées chacune sur une seconde zone de formation de goutte.

15 En effet, le doigt fluidique 19a, 19b, en l'absence de force électrostatique, est naturellement instable. Le doigt se rompt sous l'effet d'une instabilité hydrodynamique de type Rayleigh-Plateau. Ce fractionnement du doigt en une pluralité de gouttes
20 permet en effet de diminuer l'énergie de surface du liquide.

 L'instabilité est une compétition capillarité/inertie et la longueur d'onde la plus instable est telle que $k_{\max} R = 1/\sqrt{2}$, où $k_{\max}$ est le nombre
25 d'onde. La longueur d'onde la plus instable s'écrit donc $\lambda_{\max} = 9,016R$, R étant le rayon du doigt fluidique.

 Aussi, les zones de formation de goutte (53a, 53b) sont espacées les unes des autres d'une distance sensiblement égale à $\lambda_{\max}$. Ces zones de formation de
30 goutte permettent de déformer l'interface du doigt

fluidique 19a, 19b à la longueur d'onde $\lambda_{\max}$, et ainsi de "présélectionner" la longueur d'onde voulue.

Ainsi, les gouttes se forment simultanément et sont localisées chacune dans une zone de formation de
5 goutte 53a, 53b.

Chaque goutte présente un volume calibré. Le volume dépend de la largeur $2R$ du doigt fluidique 19a, 19b, de la distance $\lambda_{\max}$ entre les zones de formation de goutte 53a, 53b et du rayon R_{bosse} des excroissances, ou
10 bosses 531, 532, à travers l'équation suivante :

$$\frac{2\pi}{3}(R_{\text{bosse}}+R)^3 \approx \frac{\pi}{2}R^2\lambda_{\max} + \frac{2\pi}{3}R_{\text{bosse}}^3$$

On substitue $\lambda_{\max}$ en fonction de R dans l'équation ci-dessus pour aboutir à une relation exprimant R_{bosse} en fonction de R de la manière suivante :

15 $R_{\text{bosse}} = 0.96 \times R \sim R$

La distance d'espacement H entre la première surface 3a et la seconde surface 3b, ainsi que les dimensions latérales g et w et éventuellement R_{bosse} des électrodes de déplacement 51, 52 sont adaptées de sorte
20 que l'épaisseur maximale des premier et second doigts soit inférieure à la distance H et que la somme des rayons des première et seconde gouttes présente une épaisseur supérieure à cette distance H .

Autrement dit, supposons que les rayons (dans le plan (Y,Z)) des premier et second doigts fluidiques
25 19a, 19b sont respectivement R_A et R_B , alors les rayons des premières et secondes gouttes 23a, 23b est de l'ordre de $2R_A$ et $2R_B$ respectivement. Dans ce cas (Fig. 5), la hauteur H séparant les première et seconde
30 surfaces vérifie l'inégalité suivante :

$$R_A + R_B < H < 2R_A + 2R_B.$$

En effet, la Fig. 5 est une vue schématique en perspective de la zone de croisement du dispositif de la Fig. 2.

5 Les exemples numériques donnés dans le tableau associé à la Fig. 5 montre que pour une distance de séparation H de l'ordre de $50\mu\text{m}$, les premières électrodes 51a, 52a peuvent présenter une largeur w_A de l'ordre de $8\mu\text{m}$ à $16\mu\text{m}$ et être espacées l'une de l'autre
10 d'une distance g_A de l'ordre de $4\mu\text{m}$ à $8\mu\text{m}$, et que les secondes électrodes 51b, 52b peuvent présenter une largeur w_B de l'ordre de $16\mu\text{m}$ à $20\mu\text{m}$ et être espacées l'une de l'autre d'une distance g_B de l'ordre de $8\mu\text{m}$ à $10\mu\text{m}$.

15 Alors, le rayon R_A du premier doigt fluide est de l'ordre de $10\mu\text{m}$ à $20\mu\text{m}$ ($R_A = w_A + g_A/2$), la distance $\lambda_{A,\text{max}}$ entre les premières zones de formation de goutte est de l'ordre de $90\mu\text{m}$ à $180\mu\text{m}$, le rayon $R_{A,\text{bosse}}$ du demi-disque est de l'ordre de $9,6\mu\text{m}$ à $19,2\mu\text{m}$, le rayon $R_{A,\text{goutte}}$ (i.e. $R_{A,\text{total}}$) de la première goutte 23a est de l'ordre de
20 $19,6\mu\text{m}$ à $39,2\mu\text{m}$, et le volume V_A de la première goutte est de l'ordre de 16 pL à 126 pL .

En outre, le rayon R_B du second doigt fluide est de l'ordre de $20\mu\text{m}$ à $30\mu\text{m}$, la distance $\lambda_{B,\text{max}}$ entre
25 les secondes zones de formation de goutte est de l'ordre de $180\mu\text{m}$ à $270\mu\text{m}$, le rayon $R_{B,\text{bosse}}$ du demi-disque est de l'ordre de $19,2\mu\text{m}$ à $28,8\mu\text{m}$, le rayon $R_{B,\text{goutte}}$ (i.e. $R_{B,\text{total}}$) de la seconde goutte est de l'ordre de $39,2\mu\text{m}$ à $58,8\mu\text{m}$, le volume V_B de la seconde
30 goutte 23b est de l'ordre de 126 pL à 426 pL , et le

volume V_c de la goutte globale est de l'ordre de 252 pL à 442 pL.

Ainsi, les premières et secondes gouttes 23a, 23b présentent une épaisseur suffisante pour que les premières gouttes 23a de la première surface 3a viennent au contact des secondes gouttes 23b correspondantes de la seconde surface 3b formant ainsi des gouttes globales 25 correspondantes.

Le procédé selon l'invention permet de former des gouttes rapidement et de les manipuler avec précision pour réaliser des interactions entre différentes solutions d'intérêt.

Il est à noter que la formation d'un doigt fluide 19a, 19b est en effet très rapide, avec une vitesse de déplacement du liquide de l'ordre de 1 à 10cm/s ; il suffit de 50 à 500 ms seulement pour former un doigt fluide de 5mm. De plus, les gouttes sont formées encore plus rapidement, dans la mesure où le temps caractéristique d'une instabilité capillarité/inertie est $\sqrt{\rho R^3 / \sigma}$, soit moins que 0,01ms pour une densité de liquide $\rho=1000\text{kg/m}^3$, une demi-largeur R de doigt de l'ordre de quelques dizaines de micromètre et une tension de surface liquide/air $\sigma=0,072\text{Nm}$.

25

On notera que les zones de formation de goutte peuvent être réalisées sur seulement une des première et seconde surfaces 3a, 3b. Ainsi, on forme des gouttes aux endroits souhaités (c'est-à-dire au niveau des électrodes dotées d'excroissances) et le liquide peut-

30

être de nouveau déplacé grâce aux électrodes en vis-à-vis ne possédant pas d'excroissance.

A titre d'exemple (non représenté), la paire de premières électrodes de déplacement 51a, 52a peut
5 comporter une pluralité de premières zones de formation de goutte 53a, tandis que la paire de secondes électrodes 51b, 52b n'en possède pas.

Ainsi, après la désactivation des premières électrodes 51a, 52a, le premier doigt fluide 19a se
10 rompt en une pluralité de premières gouttes 23a situées chacune sur une de ces premières zones de formation de goutte 53a. Ensuite, la paire de secondes électrodes 51b, 52b peut être activée pour déplacer au moins une seconde goutte 23b le long de ces secondes électrodes,
15 pour venir au contact d'une première goutte 23a correspondante située dans une première zone de formation de goutte 53 afin de former une goutte globale 25. En outre, la paire de secondes électrodes 51b, 52b peut être activée pour ensuite déplacer la
20 goutte globale 25 ainsi formée le long des secondes électrodes.

Ceci permet par exemple d'utiliser des solvants jouant le rôle d'extracteur sur la première surface du substrat supérieur tandis que des liquides ioniques
25 sont déplacés sur la seconde surface du substrat inférieur pour réaliser une extraction liquide-liquide.

Les Figs. 6A-6E illustrent de manière schématique un dispositif microfluidique de manipulation des
30 gouttes, selon une configuration particulière du premier mode de réalisation préféré de l'invention.

La première surface 3a comporte un premier réseau de m paires de premières électrodes 51a, 52a comprenant chacune une suite de n premières zones de formation de goutte 53a formant ainsi un premier ensemble de nm premières zones de formation de goutte 53a. Le dispositif 102 comporte également un ensemble de m premiers réservoirs 9a de m premiers liquides d'intérêts 119a disposés de manière à pouvoir mettre en contact de manière respective les m premiers liquides d'intérêt 119a avec les m paires de premières électrodes 51a, 52a.

La seconde surface 3b comporte un second réseau de n paires de secondes électrodes 51b, 52b comprenant chacune une suite de m secondes zones de formation de goutte 53b formant ainsi un second ensemble de nm secondes zones de formation de goutte 53b. En outre, le dispositif comporte un ensemble de n seconds réservoirs 9b de n seconds liquides d'intérêts 119b disposés de manière à pouvoir mettre en contact de manière respective les n seconds liquides d'intérêt 119b avec les n paires de secondes électrodes 51b, 52b.

Les nm premières zones de formation de goutte 53a sont disposées de manière à croiser les nm secondes zones de formation de goutte 53b pour former un ensemble de nm zones de croisement 7.

Plus particulièrement, la vue de dessus du dispositif 102 illustré sur la Fig. 6A montre trois ($m=3$) paires de premières électrodes 51a, 52a comprenant chacune trois ($n=3$) premières zones de formation de goutte 53a ainsi que trois ($n=3$) paires de secondes électrodes 51b, 52b comprenant chacune trois

(m=3) secondes zones de formation de goutte 53b.

Les premières électrodes 51a, 52a de la première surface 3a peuvent former par rapport aux électrodes 51b, 52b de la seconde surface 3b un angle θ quelconque du moment que la distance de séparation H est bien dimensionnée par rapport aux largeurs w_A , w_B et écarts g_A , g_B des paires d'électrodes afin que l'inégalité $(R_A+R_B)<H<(2R_A+2R_B)$ soit satisfaite.

A l'état initial, les gouttes mères des m premiers liquides d'intérêt 119a se trouvent dans les m premiers réservoirs 9a au début des pistes des m paires de premières électrodes 51a, 52a. De même, les gouttes mères des n seconds liquides d'intérêt 119b se trouvent dans les n seconds réservoirs 17b au début des pistes des n paires de secondes électrodes 51b, 52b.

La Fig. 6B (vue de dessus) et la Fig. 6C (vue en coupe) montrent que lorsqu'un signal oscillant avec une fréquence et une tension adéquate est envoyé par une source de tension alternative 21a, 21b sur les premières 51a, 52a et secondes 51b, 52b électrodes, des premiers et seconds doigts fluidiques 19a, 19b se mettent en mouvement le long des électrodes sans qu'ils n'entrent en contact. Au bout d'un certain temps très rapide (de l'ordre de quelques dizaines de milliseconde), les doigts fluidiques 19a, 19b atteignent les bouts des électrodes. Le profil des doigts est un semi-disque et a pour rayon R_A pour les premiers doigts et R_B pour les seconds doigts.

La Fig. 6D (vue de dessus) et la Fig. 6E (vue en coupe) montrent que dès que l'on ouvre le circuit électrique et que les électrodes (51a, 52a, 51b, 52b)

ne sont plus alimentées, le liquide agit en sorte de retrouver un état d'énergie minimal en se rétractant en direction des excroissances (zones de formation de goutte). Ainsi, nm premières gouttes 23a de rayon d'environ $2R_A$ se forment sur les nm premières zones de formation de goutte 53a et nm secondes gouttes 23b de rayon d'environ $2R_B$ se forment sur les nm secondes zones de formation de goutte 53b.

Ainsi, chacune des nm premières gouttes 23a issues de la première surface 3a interagisse avec la goutte 23b correspondante des nm secondes gouttes issues de la seconde surface 3b pour former un ensemble de nm gouttes globales 25 dans les nm zones de croisement 7.

Ceci permet de réaliser des mélanges de composants biologiques (par exemple, brins d'ADN) ou chimiques en très grand nombre, de manière simultanée, et en un temps très rapide.

On peut aussi utiliser des solvants jouant le rôle d'extracteur sur la première surface du substrat supérieur tandis que des liquides ioniques sont déplacés sur la seconde surface du substrat inférieur.

Le dispositif peut aussi être utilisé pour former un réseau de piliers solides à géométrie reconfigurable. Dans ce cas, les liquides déplacés sont par exemple, des cires ou paraffines qui ont des propriétés de fusions et de solidification intéressantes.

Avantageusement, le dispositif de manipulation

comporte des moyens de détection d'un composant d'une goutte formée au niveau d'au moins une zone de croisement. Ces moyens de détection peuvent être des moyens optiques, électromécaniques, chimiques ou
5 autres.

Les Figs. 7A et 7B illustrent de manière schématique un dispositif de manipulation selon une configuration des Figs. 6A-6E, et comportant des moyens de détection optiques.

10 Ce dispositif 103 est une puce microfluidique comportant un substrat supérieur 11a réalisé en un matériau transparent et couplé à des moyens de détection optiques 61, 63. Ces moyens comprennent une source de lumière 61 éclairant la(les) goutte(s)
15 globale(s) 25 à travers le substrat transparent 11a et un capteur, ou moyens de réception 63 de lumière pour recevoir la lumière diffusée par ce(ces) goutte(s) 25. Ainsi, la lumière diffusée par une goutte permet d'analyser l'interaction qui se produit à l'intérieur
20 de cette goutte.

Cet exemple illustre la réalisation d'une carte de réponse de fluorescence sur n^2 réactions chimiques/biologiques (ici $n=4$) à partir de $2n$ échantillons de manière automatisée et simultanée.

25 En effet, à partir de deux solutions biologiques ou chimiques A et B comprenant respectivement des éléments chimiques ou biologiques α et β , on prépare n_α échantillons (C_{A1} , C_{A2} , C_{A3} , C_{A4}) de la solution A dans les premiers réservoirs 9a, et n_β échantillons (C_{B1} , C_{B2} ,
30 C_{B3} , C_{B4}) de la solution B dans les seconds réservoirs

9b, avec des propriétés différentes pour chaque échantillon (par exemple, en concentrations du produit).

5 Avec le dispositif de manipulation 103, on forme de manière simultanée et automatisée $n_\alpha \cdot n_\beta$ gouttes globales 25 différentes les unes des autres à partir de l'interaction entre des n_α première gouttes et des n_β secondes gouttes correspondantes.

10 Avec les moyens d'émission 61, on envoie une excitation lumineuse qui sera diffusée par les différentes gouttes globales 25. La lumière diffusée et captée par les moyens de réception 63 permet de déterminer avec précision les réponses en fluorescence des interactions ou réactions entre les éléments α et β
15 (Fig. 7B).

Selon une variante, les moyens de détection sont des moyens électromécaniques. Dans ce cas, le dispositif de manipulation comprend au moins un détecteur sur au moins l'un des substrats supérieur et
20 inférieur. Le détecteur peut être un oscillateur électromécanique plan disposé au niveau d'une zone de croisement et dont une face forme une surface de détection appartenant à l'une ou l'autre des première et seconde surfaces.

25 En effet, les Figs. 8A et 8B illustrent de manière schématique des moyens de détection électromécaniques intégrés dans un dispositif de manipulation selon une variante du premier mode de réalisation. Plus particulièrement, la Fig. 8A est une
30 vue schématique en coupe longitudinale du dispositif et

la Fig. 8B est une vue schématique en perspective d'une partie du substrat inférieur du dispositif de la Fig. 8A.

Le substrat supérieur 11a du dispositif 104 est
5 similaire à celui qui a été décrit précédemment. Avantageusement, le substrat supérieur 11a comporte une couche hydrophobe 14a formée sur la couche diélectrique 13a. La couche hydrophobe 14a qui forme alors la première surface 3a peut être du SiOC, du PTFE
10 (polytétrafluoroéthylène), voire du parylène, et présenter une épaisseur de quelques nanomètres à quelques microns.

Avantageusement, la couche diélectrique 13a et la couche hydrophobe 14a peuvent être une seule couche
15 d'un même matériau, qui peut être, par exemple, du téflon, du parylène, du SiOC.

Le substrat inférieur 111b comporte une pluralité d'oscillateurs électromécaniques 71 maintenus dans le substrat 111b par des moyens de support 73 (Fig. 8B).
20 La face supérieure (c'est-à-dire, la seconde surface 113b) du substrat inférieur 111b comporte alors des surfaces de détection 114b formées par les faces des oscillateurs 71.

Les oscillateurs 71 peuvent être similaires ou
25 identiques à ceux décrits dans la demande internationale WO2009/141515, déposée au nom de la demanderesse, décrivant un dispositif de détection gravimétrique de particules en milieu fluide.

Chaque oscillateur 71 est ici une plaque carrée
30 disposée au-dessus d'une cavité 75 lui permettant de vibrer dans son plan et hors plan. Cependant, il peut

présenter d'autres formes, par exemple un disque, un anneau, ou un polygone.

Chaque plaque 71 est montée sur le substrat inférieur 111b par des moyens de support 73, des
5 sommets de contact (Fig. 8B) ou éventuellement des poutres (non représentées), répartis aux quatre sommets de l'oscillateur 71 et orientés suivant les diagonales de celui-ci.

La plaque 71 carrée présente une largeur comprise
10 entre 5 et quelques centaines de microns. Son épaisseur est typiquement inférieure ou égale au dixième de sa largeur. La plaque 71 carrée peut être réalisée dans un matériau choisi parmi le silicium monocristallin, le silicium polycristallin, le diamant, le nitrure de
15 silicium, l'oxyde de silicium, le nickel, le tungstène, voire le platine ou tout autre matériau utilisé dans le domaine des microsystèmes ou nanosystèmes électromécaniques (MEMS, NEMS).

La paire de secondes électrodes de déplacement
20 51b, 52b s'étend sur la seconde surface 113b à partir d'un second réservoir (non représenté), se prolonge sur la plaque carrée 71 de l'oscillateur formant surface de détection 114b, par l'intermédiaire des moyens de support 73. La paire de secondes électrodes 51b, 52b
25 forme une seconde zone de formation de goutte 153b au niveau de la surface de détection 113b.

En outre, la plaque carrée 71 est disposée dans une zone de croisement 7 directement en regard d'une première zone de formation de goutte 53a des premières
30 électrodes de déplacement.

Chaque oscillateur 71 est adapté pour être mis en vibration, de préférence à sa fréquence de résonance, par couplage capacitif avec des électrodes 81, 82 d'actionnement disposées en regard de la bordure de l'oscillateur 71.

Il est à noter que l'oscillateur 71 peut vibrer, de préférence dans son plan, selon un mode de vibration prédéterminé choisi parmi le mode de Lamé, le mode d'extension volumique ou le mode dit « du verre à vin » (*Wine Glass*) ou tout autre mode de contour.

La détection gravimétrique est réalisée par couplage capacitif entre l'oscillateur 71 et deux électrodes de mesure 84, 85 disposées en regard de la bordure de l'oscillateur 71.

A partir du courant électrique mesuré, on en déduit l'écart de fréquence entre la fréquence de vibration effective et la fréquence initiale imposée.

Le mode de formation des premier et second doigts fluidiques est identique à ce qui a été décrit précédemment. En particulier, le second doigt fluidique est formé par diélectrophorèse liquide et s'étend sur le substrat inférieur 111b et les oscillateurs 71 via les moyens de support 73 correspondants.

Les secondes zones de formation de goutte 153b sont disposées sur chaque surface de détection 114b. Ainsi, à l'arrêt de la commande électrique, le second doigt fluidique se rompt par capillarité en une pluralité de secondes gouttes, chacune étant disposée sur une seconde zone de formation de goutte 153b, et ainsi sur une surface de détection 114b de l'oscillateur 71 correspondant.

Chacune des secondes gouttes 23b formées sur les surfaces de détection 114b interagit avec la goutte correspondante des premières gouttes 23a issues de la première surface pour former un ensemble de gouttes globales sur les différentes surfaces de détection 114b. La détection gravimétrique permet ensuite d'analyser les interactions se produisant à l'intérieur de ces gouttes.

Il est à noter que la surface de détection 114b de l'oscillateur 71 peut avantageusement présenter une zone hydrophile destinée à être recouverte par la goutte.

En variante, le dispositif de manipulation peut comporter des moyens de détection électrophysiologiques (non représentés).

En effet, les oscillateurs 71 dans le substrat inférieur 11b peuvent être remplacés par des capteurs électrophysiologiques. Ces capteurs enregistrent des courants ioniques transitant à travers des membranes cellulaires formant des surfaces de détection.

Le substrat inférieur présente, au niveau de la surface de détection, une ouverture faisant office de chambre fluide, dont une des parois est la face inférieure de la membrane.

On dispose également des moyens de mesure de la différence de potentiel entre deux points de mesure disposés de part et d'autre de la membrane permettant de mesurer des courants ioniques des espèces transitant

à travers la membrane entre la goutte formée sur la membrane et la chambre fluidique.

Sur la Fig. 9 est représenté un dispositif
5 microfluidique de manipulation 201 d'une goutte selon un deuxième mode de réalisation de l'invention.

Le dispositif de manipulation 201 comprend un substrat inférieur 211b et un substrat supérieur 11a formant capot, disposés en regard l'un de l'autre.

10 Le substrat supérieur 11a est identique à ce qui a été décrit précédemment et comporte ainsi au moins un réservoir 9a de liquide d'intérêt et au moins une première piste 5a électrique de déplacement disposée au niveau de la première surface 3a. Avantageusement, le
15 substrat supérieur 11a comporte en outre une couche hydrophobe 14a formée sur la couche diélectrique 13a.

Chaque première piste 5a électrique de déplacement comporte une paire de premières électrodes 51a, 52a sensiblement parallèles et coplanaires
20 disposées au niveau de la première surface 3a pour la formation par diélectrophorèse liquide sous l'effet de l'activation électrique, d'un doigt fluidique à partir du réservoir 9a de liquide d'intérêt correspondant. Le doigt fluidique se rompt par capillarité sous l'effet
25 de la désactivation, en générant au moins une goutte 23a.

Le substrat inférieur 211b comporte au moins une seconde piste 5b électrique de déplacement disposée au niveau de la seconde surface. Les première et seconde
30 pistes électriques de déplacement définissent entre elles au moins une zone de croisement 7.

Chaque seconde piste 5b électrique de déplacement comporte des secondes électrodes 251b, 252b pour le déplacement d'au moins une goutte 23a formée par le substrat supérieur 11a dans une zone de croisement 7.

5 A titre d'exemple, les secondes électrodes 251b, 252b peuvent être des électrodes carrées configurées pour déplacer la(les) goutte(s) par EWOD sous l'effet d'une activation électrique adéquate des secondes électrodes 251b, 252b et d'une mise à la masse de la
10 paire de premières électrodes 51a, 52a sachant que la(les) gouttes présente(nt) une épaisseur suffisante pour être en contact avec les premières et secondes électrodes.

En effet, la distance d'espacement H entre la
15 première surface 3a et la seconde surface 3b, ainsi que les dimensions des premières électrodes de déplacement sont adaptées de sorte que l'épaisseur maximale du doigt fluide soit inférieure à la distance H et que la goutte présente une épaisseur supérieure à cette
20 distance H.

Autrement dit, supposons que le rayon d'un doigt fluide est R, alors le rayon d'une goutte est de l'ordre de 2R. Dans ce cas, la hauteur H séparant les première et seconde surfaces vérifie l'inégalité
25 suivante :

$$R < H < 2R.$$

A titre d'exemple, pour une distance de séparation de l'ordre de 50µm, les premières électrodes 51a, 52a peuvent présenter une largeur w de l'ordre de
30 20µm et être espacées l'une de l'autre d'une distance g de l'ordre de 20µm. Le rayon R du doigt fluide sera

ainsi de l'ordre de $R=w+g/2=30\mu\text{m}$ et le rayon d'une goutte sera de l'ordre de $60\mu\text{m}$.

On notera que selon ce deuxième mode de réalisation, les gouttes sont formées par le substrat supérieur 11a et ainsi le substrat inférieur 11b ne
5 comporte pas de réservoir de liquide d'intérêt.

Le deuxième mode de réalisation selon l'invention permet de transférer des gouttes de liquide de la première surface 3a vers la seconde surface 113b et de
10 manipuler ou déplacer ensuite ce liquide grâce aux électrodes de déplacement disposées au niveau de la seconde surface.

Avantageusement, le dispositif comporte des moyens de détection optiques, électromécaniques, électrophysiologiques, ou autres, réalisés comme décrit
15 en référence au premier mode de réalisation.

En particulier, pour les moyens de détection électromécaniques, les secondes électrodes peuvent être configurées pour par exemple, amener les gouttes sur
20 les surfaces de détection.

En outre, la seconde surface peut être fonctionnalisé, et/ou présenter une température différente de la première surface, et/ou comporter des composants biologiques pour la réalisation de divers
25 protocoles biologiques ou chimiques.

Bien entendu, diverses modifications peuvent être apportées par l'homme du métier à l'invention qui vient d'être décrite, uniquement à titre d'exemples non limitatifs.

REVENDICATIONS

1. Dispositif microfluidique de manipulation d'une goutte, caractérisé en ce qu'il comprend :

- 5 - des première et seconde surfaces microfluidiques (3a, 3b) parallèles et espacées l'une de l'autre d'une distance de séparation (H),
- au moins une première piste (5a) électrique de déplacement disposée au niveau de ladite première
- 10 surface (3a),
- au moins une seconde piste (5b) électrique de déplacement disposée au niveau de ladite seconde surface (3b), lesdites première et seconde pistes définissant entre elles au moins une zone de croisement
- 15 (7),
- l'une au moins desdites première et seconde pistes (5a, 5b) étant configurée pour former par diélectrophorèse liquide, sous l'effet d'une activation électrique, un doigt fluidique (9a, 9b) respectif le
- 20 long de ladite piste à partir d'un réservoir correspondant de liquide d'intérêt (9a, 9b) disposé de manière à pouvoir mettre en contact ledit liquide avec la surface associée (3a, 3b), ledit doigt fluidique se rompant par capillarité sous l'effet d'une
- 25 désactivation électrique, en générant au moins une goutte (23a, 23b) respective à partir dudit doigt fluidique dans ladite au moins une zone de croisement (7),
- les première et seconde pistes (5a, 5b) étant
- 30 configurées pour que ladite distance de séparation (H) entre lesdites première et seconde surfaces (3a, 3b)

soit d'une part, supérieure à l'épaisseur fluide formée par chaque doigt fluide et, d'autre part, inférieure à l'épaisseur fluide formée par chaque goutte.

5

2. Dispositif selon la revendication 1, ladite première piste (5a) électrique de déplacement comportant une paire de premières électrodes (51a, 52a) sensiblement parallèles et coplanaires disposées au
10 niveau de ladite première surface (3a) pour la formation sous l'effet de l'activation électrique, d'un premier doigt fluide (9a) à partir d'un premier réservoir (9a) d'un premier liquide d'intérêt, ladite seconde piste (5b) électrique de déplacement comportant
15 une paire de secondes électrodes (51b, 52b) sensiblement parallèles et coplanaires disposées au niveau de ladite seconde surface (3b) pour la formation sous l'effet de l'activation électrique, d'un second doigt fluide (19b) à partir d'un second réservoir
20 (9b) d'un second liquide d'intérêt, lesdits premier et second doigts fluidiques (19a, 19b) se rompant par capillarité sous l'effet de la désactivation, en générant au moins une première goutte (23a) et au moins une seconde goutte (23b) respectives qui se mélangent
25 dans ladite au moins une zone de croisement (7) pour former au moins une goutte globale (25).

3. Dispositif selon la revendication 2, ladite paire de premières électrodes (51a, 52a) comportant une
30 pluralité de premières zones de formation de goutte (53), de sorte qu'à la désactivation de ladite paire de

premières électrodes, le premier doigt fluidique (19a) se rompt en une pluralité de premières gouttes (23a) situées chacune sur une desdites premières zones de formation de goutte.

5

4. Dispositif selon la revendication 3, ladite paire de secondes électrodes (51b, 52b) comportant une pluralité de secondes zones de formation de goutte (53) disposées chacune en vis-à-vis d'une première zone de formation de goutte distincte formant ainsi une pluralité de zones de croisement (7), de sorte qu'à la désactivation de ladite paire de secondes électrodes, le second doigt fluidique (19b) se rompt en une pluralité de secondes gouttes (23b) situées chacune sur une desdites secondes zones de formation de goutte, chaque seconde goutte venant au contact de la première goutte (23a) correspondante pour former une goutte globale (25) dans la zone de croisement correspondante.

5. Dispositif selon la revendication 4, ladite première surface (3a) comportant un premier réseau de m paires de premières électrodes (51a, 52a) comprenant chacune une suite de n premières zones de formation de goutte formant ainsi un premier ensemble de nm premières zones de formation de goutte, ladite seconde surface (3b) comportant un second réseau de n paires de secondes électrodes (51b, 52b) comprenant chacune une suite de m secondes zones de formation de goutte formant ainsi un second ensemble de nm secondes zones de formation de goutte, lesdites nm premières zones de formation de goutte croisant lesdites nm secondes zones

de formation de goutte pour former un ensemble de nm zones de croisement (7).

5 6. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 2 à 5, caractérisé en ce que ladite paire de secondes électrodes (51b, 52b) est configurée pour déplacer au moins une seconde goutte (23b) et/ou au moins une goutte globale (25) située le long de ladite paire de secondes électrodes.

10

 7. Dispositif selon la revendication 1, ladite première piste (5a) électrique de déplacement comportant une paire de premières électrodes (51a, 52a) sensiblement parallèles et coplanaires disposées au
15 niveau de ladite première surface (3a) pour la formation par diélectrophorèse liquide sous l'effet de l'activation électrique, d'un doigt fluide à partir d'un réservoir de liquide d'intérêt, ledit doigt fluide se rompant par capillarité sous l'effet de la
20 désactivation, en générant au moins une goutte, ladite seconde piste (5b) électrique de déplacement comportant des secondes électrodes (251b, 252b) pour le déplacement de ladite au moins une goutte sous l'effet d'une activation électrique desdites secondes
25 électrodes.

 8. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comporte des moyens de détection d'un composant d'une
30 goutte formée au niveau de ladite au moins une zone de croisement.

9. Dispositif selon la revendication 8, caractérisé en ce que lesdits moyens de détection sont des moyens optiques comprenant une source de lumière (61) pour émettre une lumière sur ladite au moins une goutte et des moyens de réception (63) pour recevoir la lumière diffusée par ladite au moins une goutte.

10. Dispositif selon la revendication 8, caractérisé en ce que lesdits moyens de détection sont des moyens électromécaniques comprenant au moins un oscillateur (71) plan dont une face forme une surface de détection (114b) appartenant à l'une ou l'autre desdites première et seconde surfaces.

11. Dispositif selon la revendication 10, caractérisé en ce que ladite surface de détection (114b) présente une zone hydrophile destinée à être recouverte par ladite au moins une goutte.

12. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 2 à 11, caractérisé en ce que chacune desdites paires de premières et secondes électrodes est recouverte d'une couche diélectrique (13a, 13b).

13. Procédé de manipulation d'une goutte, caractérisé en ce qu'il comporte les étapes suivantes :
- mise en contact d'au moins un premier réservoir (9a) comprenant un premier liquide d'intérêt (119a) avec au moins une première piste (5a) électrique de déplacement correspondante disposée au niveau d'une première surface microfluidique (3a),

- mise en contact d'au moins un second réservoir (9b) comprenant un second liquide d'intérêt (119b) avec au moins une seconde piste (5b) électrique de déplacement correspondante disposée au niveau d'une
- 5 seconde surface microfluidique (3b), lesdites première et seconde surfaces étant parallèles et espacées l'une de l'autre d'une distance de séparation (H), lesdites au moins une première et au moins une seconde pistes de déplacement définissant entre elles au moins une zone
- 10 de croisement (7),
- activation de ladite au moins une première piste de déplacement, de façon à former le long de ladite première piste un premier doigt fluidique (19a) correspondant,
- 15 - activation de ladite au moins une seconde piste de déplacement, de façon à former le long de ladite seconde piste un second doigt fluidique (19b) correspondant,
- désactivation de ladite au moins une première
- 20 piste de déplacement, de sorte que le premier doigt fluidique correspondant se rompt par capillarité en générant au moins une première goutte (23a) située dans ladite au moins une zone de croisement,
- désactivation de ladite au moins une seconde
- 25 piste de déplacement, de sorte que le second doigt fluidique se rompt par capillarité en générant au moins une seconde goutte (23b) située dans ladite au moins une zone de croisement, ladite distance de séparation entre lesdites première et seconde surfaces étant d'une
- 30 part, supérieure à la somme des épaisseurs desdits premier et second doigts fluidiques, et, d'autre part,

inférieure à la somme des épaisseurs desdites première et seconde gouttes, de sorte que lesdites première et seconde gouttes se mélangent dans ladite au moins une zone de croisement pour former au moins une goutte globale (25).

14. Procédé selon la revendication 13, comportant les étapes suivantes :

- mise en contact d'un ensemble de m premiers réservoirs (9a) comprenant m premiers liquides d'intérêt avec un réseau de m premières pistes correspondantes comprenant chacune une suite de n premières zones de formation de goutte formant ainsi un premier ensemble de nm premières zones de formation de goutte,

- mise en contact d'un ensemble de n seconds réservoirs (9b) comprenant n seconds liquides d'intérêt avec un réseau de n secondes pistes correspondantes comprenant chacune une suite de m secondes zones de formation de goutte formant ainsi un second ensemble de nm secondes zones de formation de goutte, lesdites nm premières zones de formation de goutte croisant respectivement lesdites nm secondes zones de formation de goutte pour former un ensemble de nm zones de croisement (7) correspondantes,

- activation dudit réseau de m premières pistes, de façon à former un réseau de m premiers doigts fluidiques correspondants,

- activation dudit réseau de n secondes pistes, de façon à former un réseau de n seconds doigts fluidiques correspondants,

- désactivation dudit réseau de m premières pistes, de sorte que les m premiers doigts fluidiques correspondants se rompent par capillarité en générant un ensemble de nm premières gouttes dans ledit premier
- 5 ensemble de nm premières zones de formation de goutte,
- désactivation dudit réseau de n secondes pistes, de sorte que les n seconds doigts fluidiques correspondants se rompent par capillarité en générant un ensemble de nm secondes gouttes dans ledit second
- 10 ensemble de nm secondes zones de formation de goutte, les nm premières gouttes se mélangeant avec les nm secondes gouttes correspondantes pour former un ensemble de nm gouttes globales dans les nm zones de croisement correspondantes.

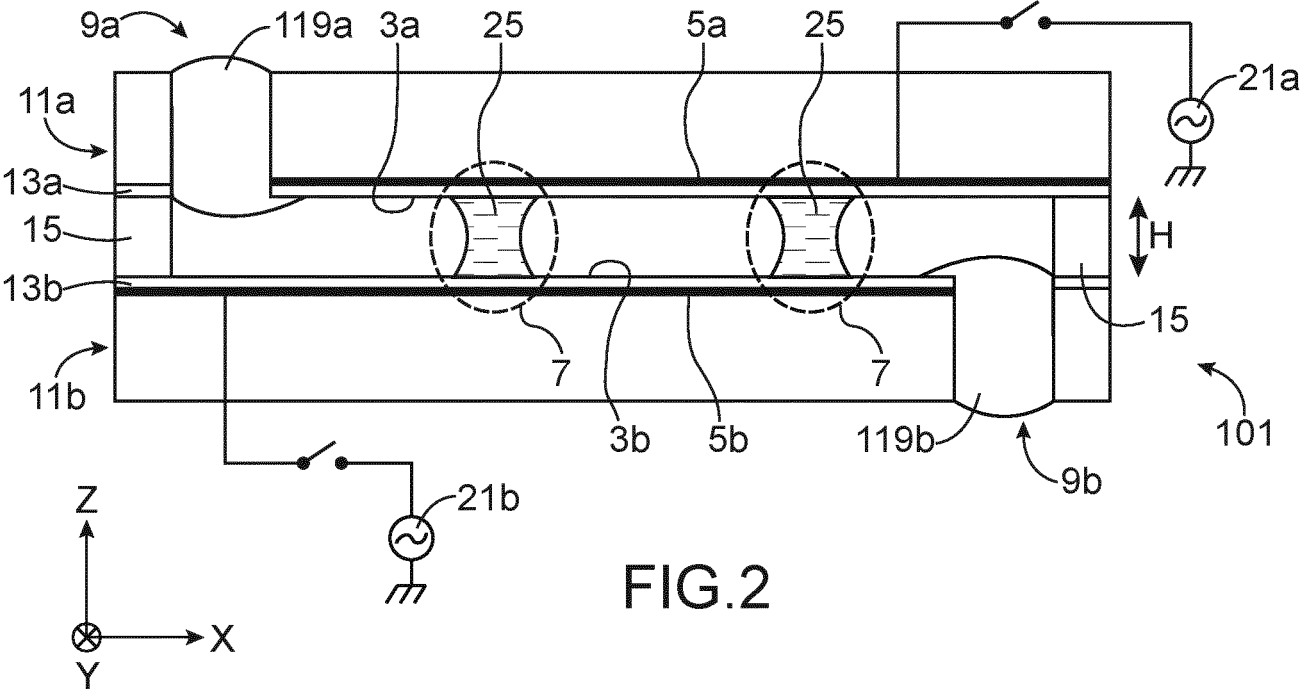
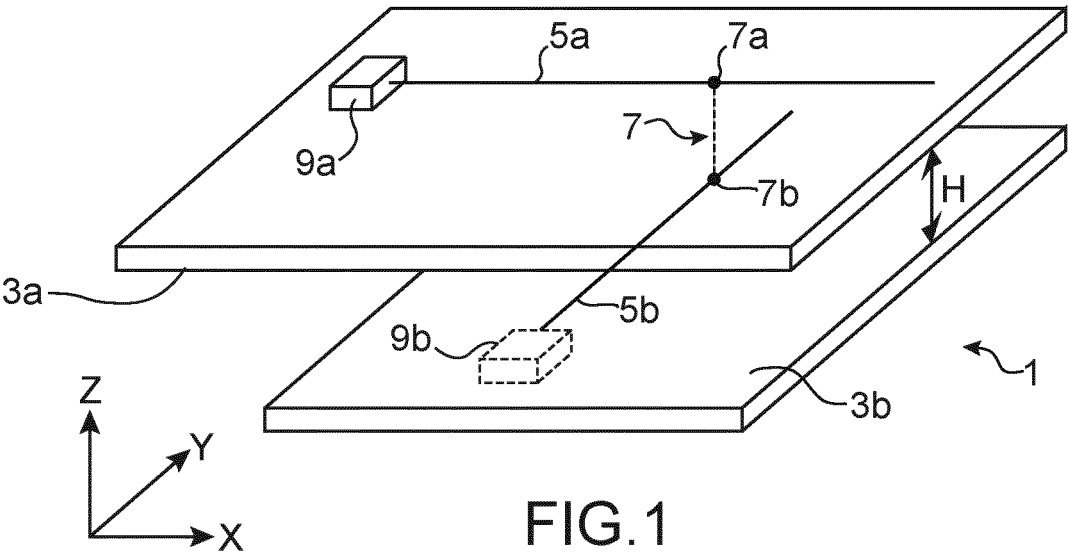
15

- 15.** Procédé selon la revendication 14, lesdits m premiers réservoirs comprenant respectivement m premiers échantillons de propriétés différentes d'une première solution et lesdits n seconds réservoirs
- 20 comprenant respectivement n seconds échantillons de propriétés différentes d'une seconde solution formant ainsi nm gouttes globales différentes.

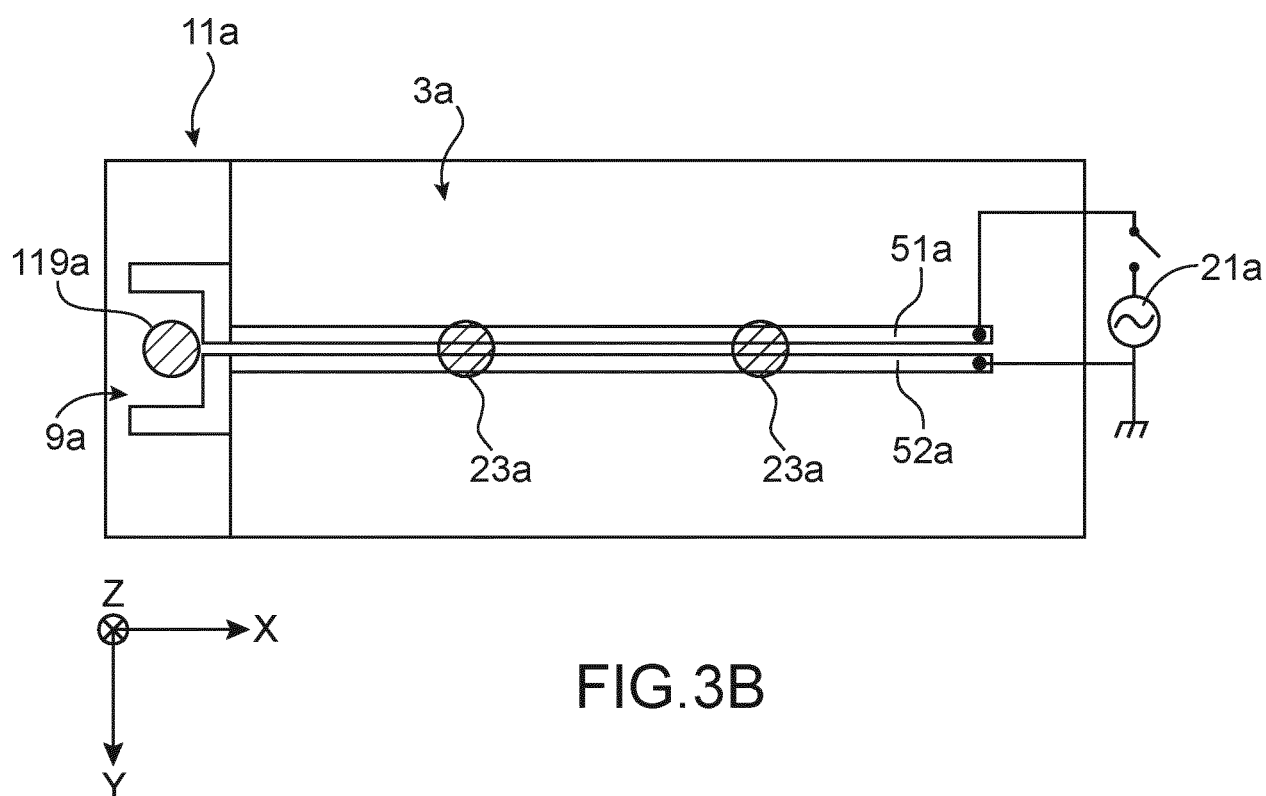
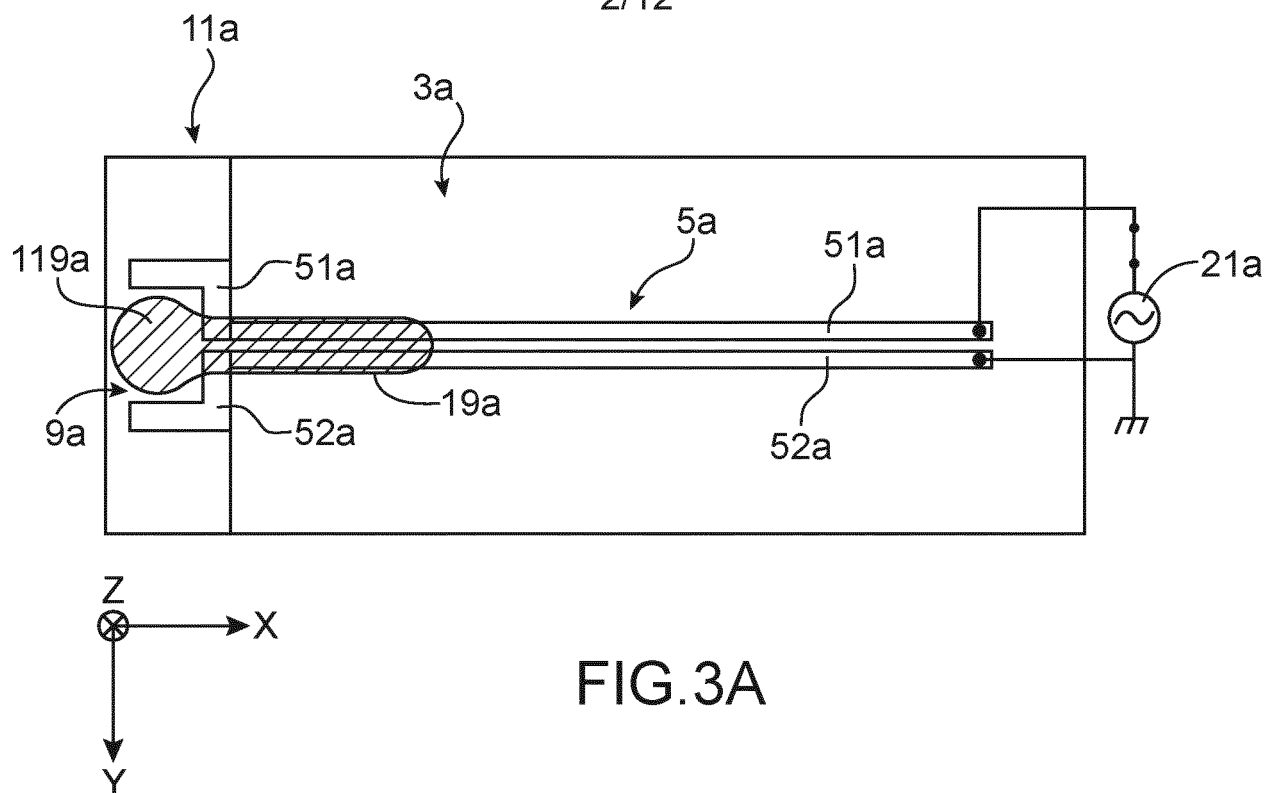
- 16.** Procédé selon la revendication 15, comportant
- 25 une détection par des moyens optiques, électromécaniques, ou électrophysiologiques des différentes interactions entre lesdites première et seconde solutions.

- 30 **17.** Procédé de manipulation d'une goutte, caractérisé en ce qu'il comporte les étapes suivantes :

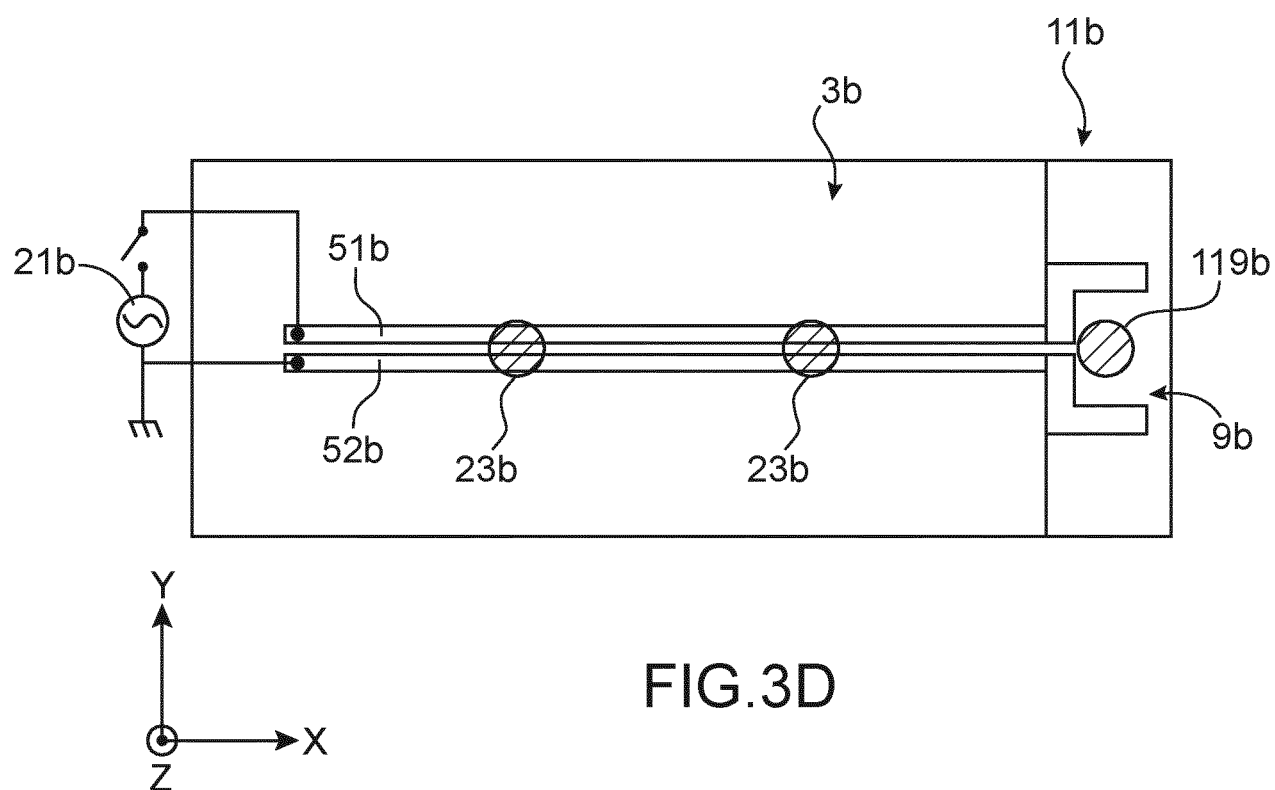
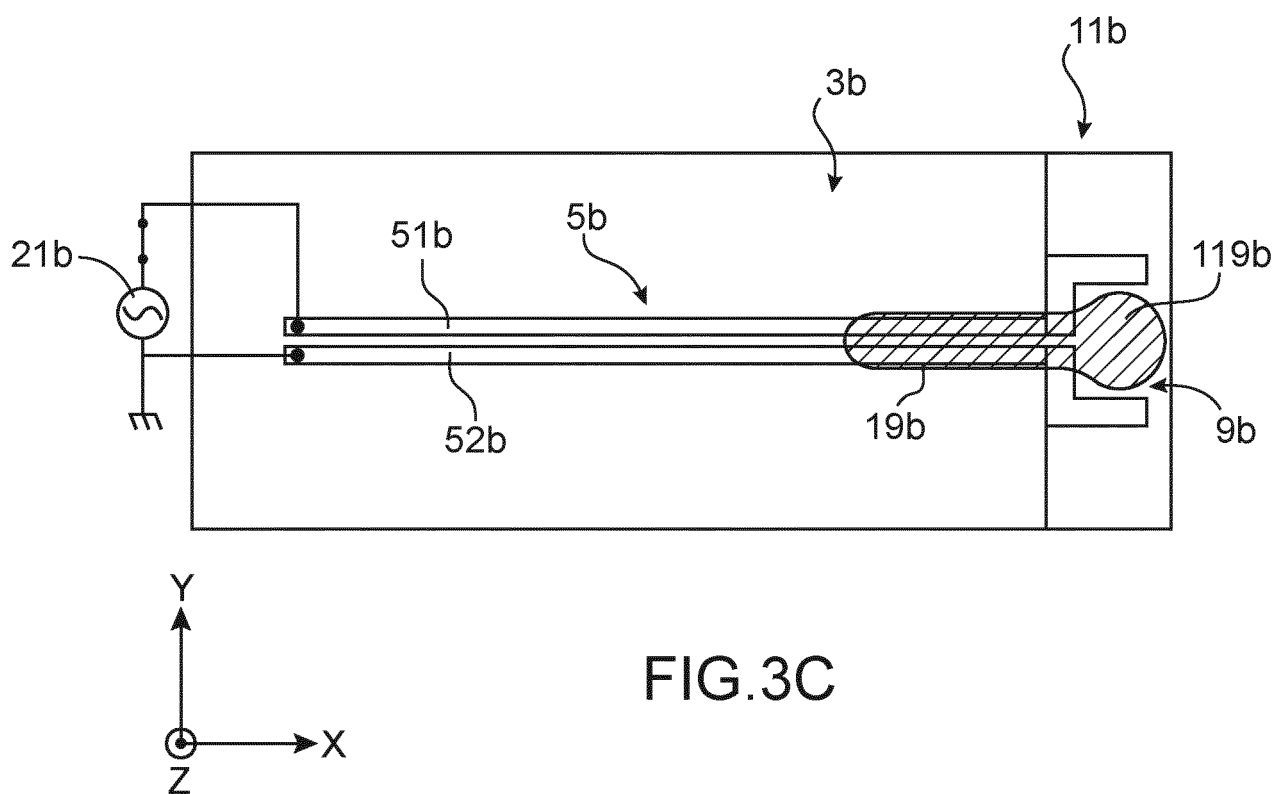
- mise en contact d'au moins un réservoir (9a) comprenant un liquide d'intérêt avec au moins une première piste (5a) électrique de déplacement correspondante disposée au niveau d'une première surface microfluidique (3a), ladite première surface étant parallèle à une seconde surface microfluidique (3b) et espacée de celle-ci d'une distance de séparation (H), ladite seconde surface comprenant au moins une seconde piste (5b) électrique de déplacement définissant au moins une zone de croisement (7) avec ladite au moins une première piste,
- activation de ladite au moins une première piste de déplacement, de façon à former le long de ladite première piste un doigt fluidique (19a) correspondant,
- désactivation de ladite au moins une première piste de déplacement, de sorte que le doigt fluidique correspondant se rompt par capillarité en générant au moins une goutte (23a) située dans ladite au moins une zone de croisement, ladite distance de séparation entre lesdites première et seconde surfaces étant d'une part, supérieure à l'épaisseur dudit doigt fluidique et, d'autre part, inférieure à l'épaisseur de ladite au moins une goutte, et
- activation de ladite au moins une seconde piste électrique de déplacement, de façon à déplacer ladite au moins une goutte.



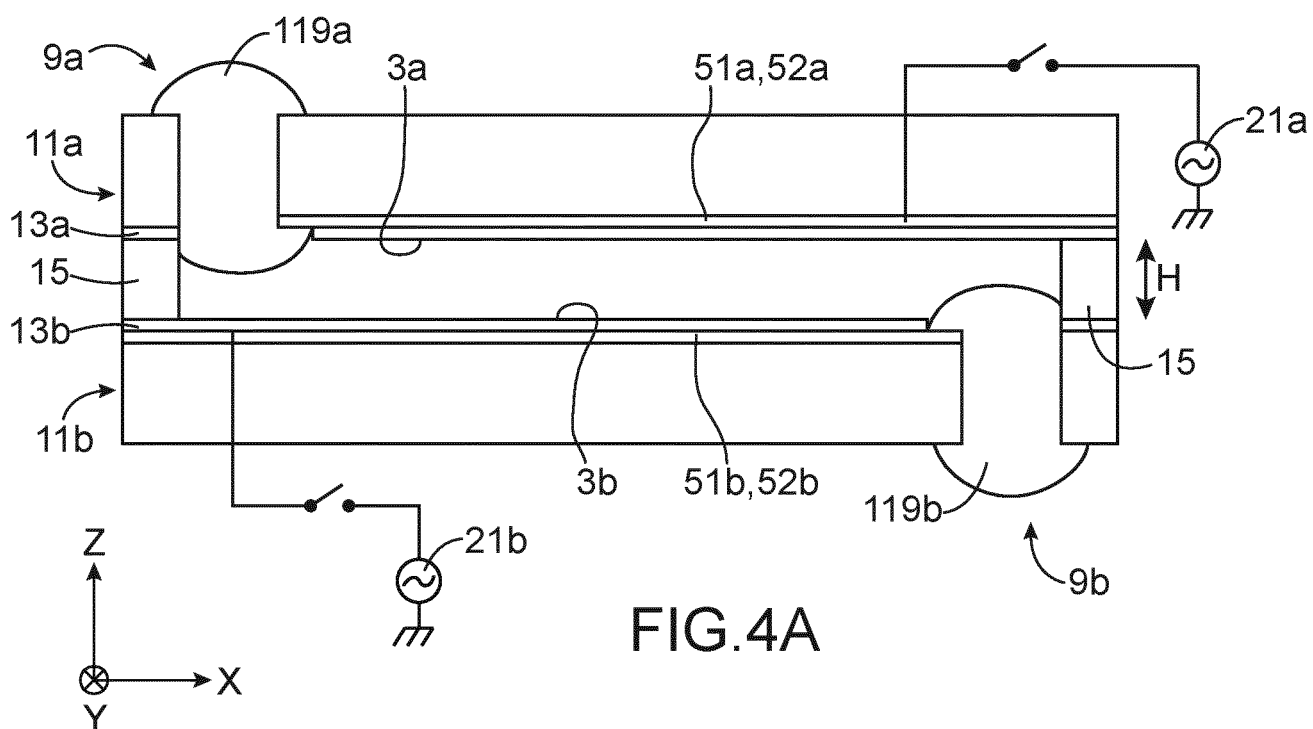
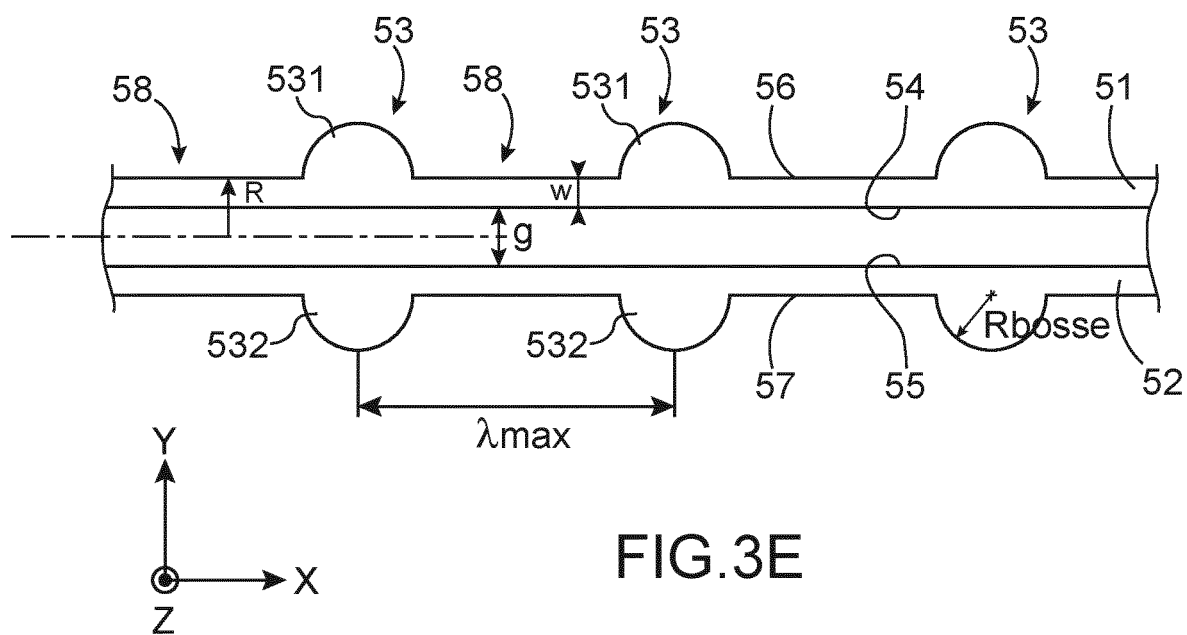
2/12



3/12



4/12



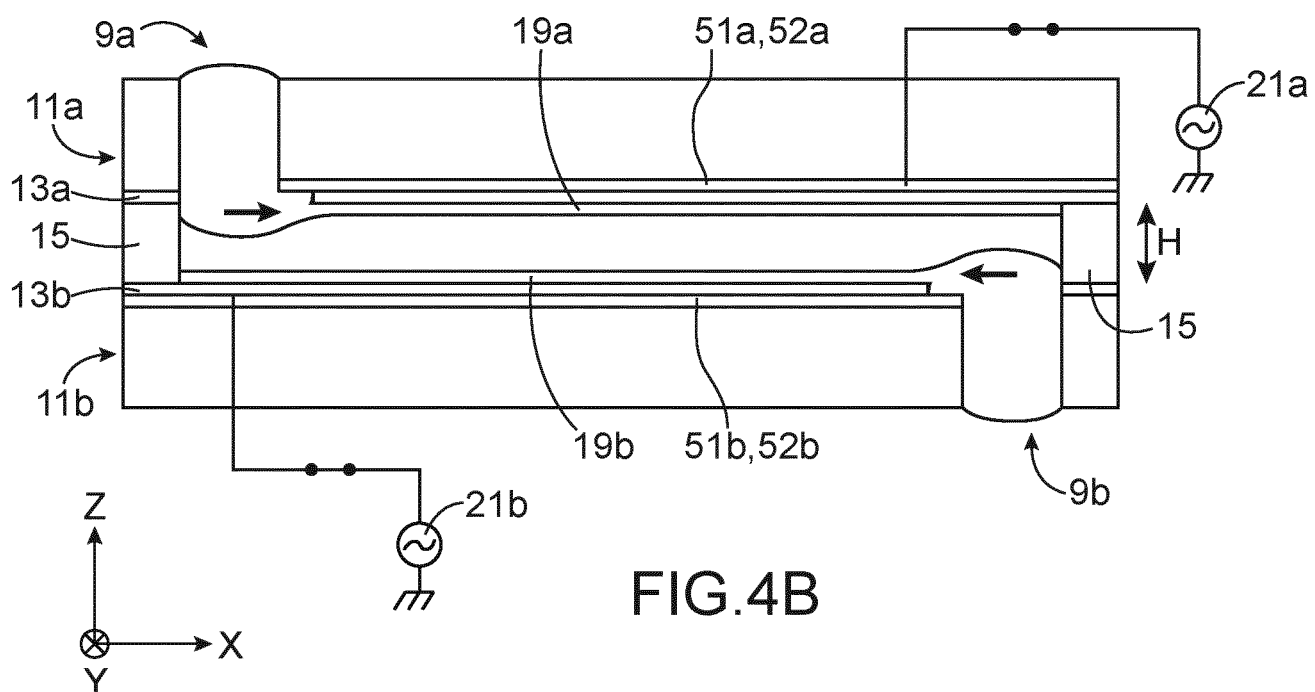


FIG.4B

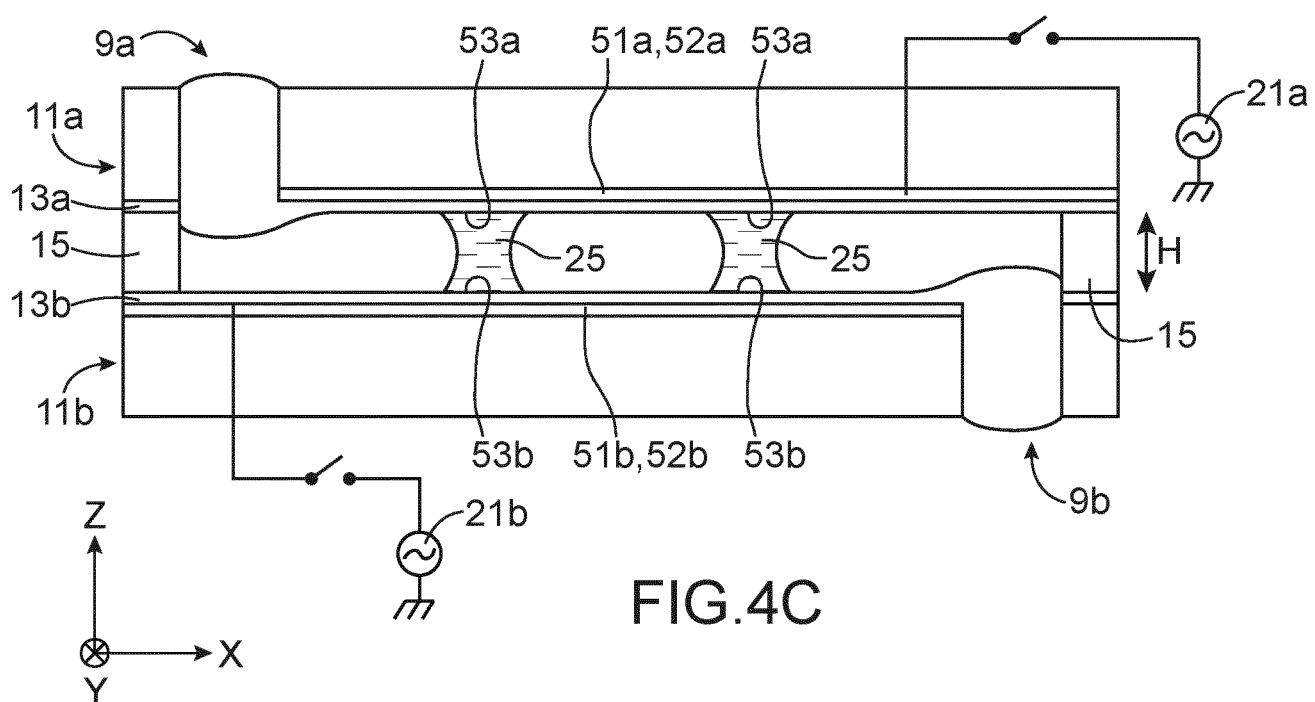
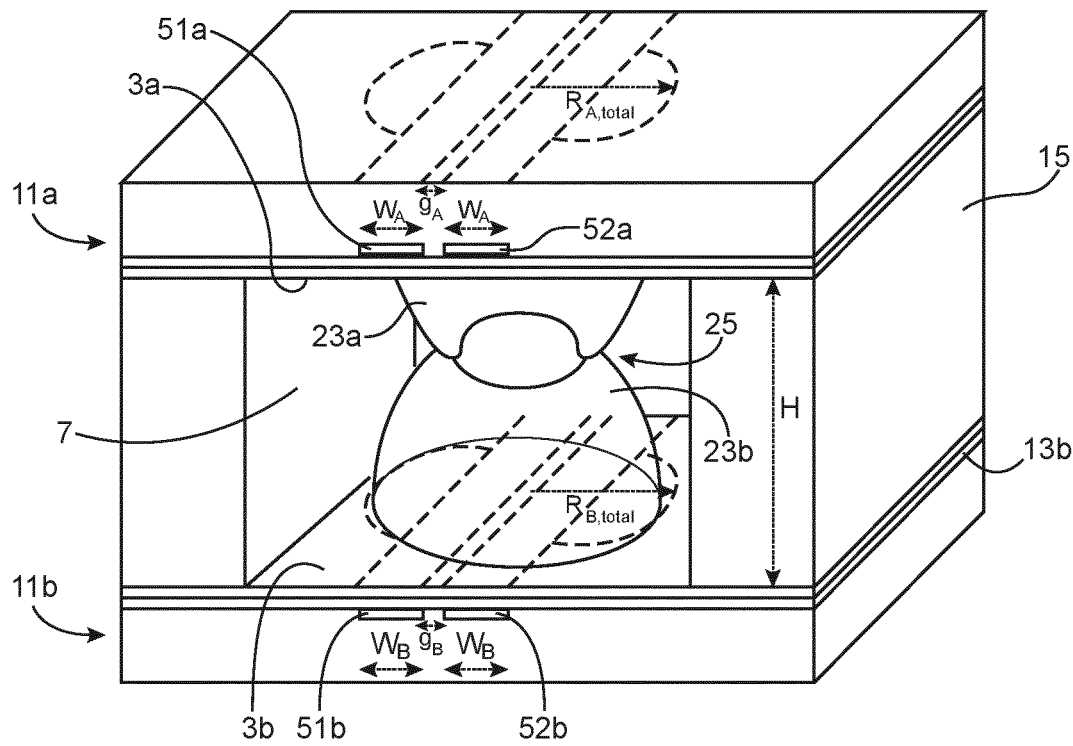


FIG.4C



H (μm)	$W_A /$ W_B (μm)	g_A / g_B (μm)	Rayon doigt R_A / R_B (μm)	$\lambda_A \text{ max} /$ $\lambda_B \text{ max}$	$R_{A, \text{bosse}} /$ $R_{B, \text{bosse}}$	$R_{A, \text{goutte}} /$ $R_{B, \text{goutte}}$	$V_A /$ V_B (pL)	V_C (pL)
50	16/16	8/8	20/20	180/180	19.2/19.2	39.2/39.2	126/126	252
50	8/20	4/10	10/30	90/270	9.6/28.8	19.6/58.8	16/426	442

FIG.5

7/12

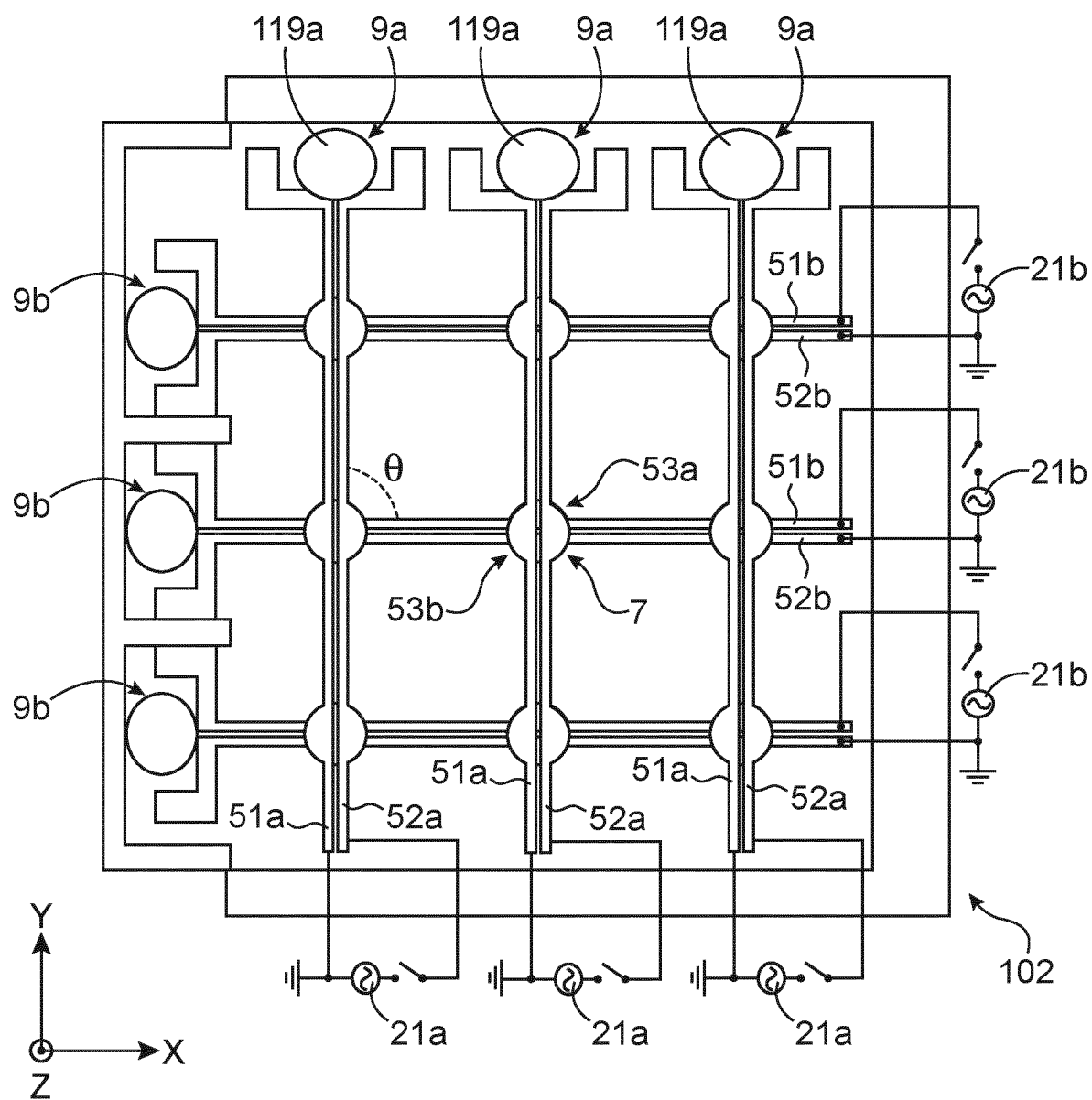
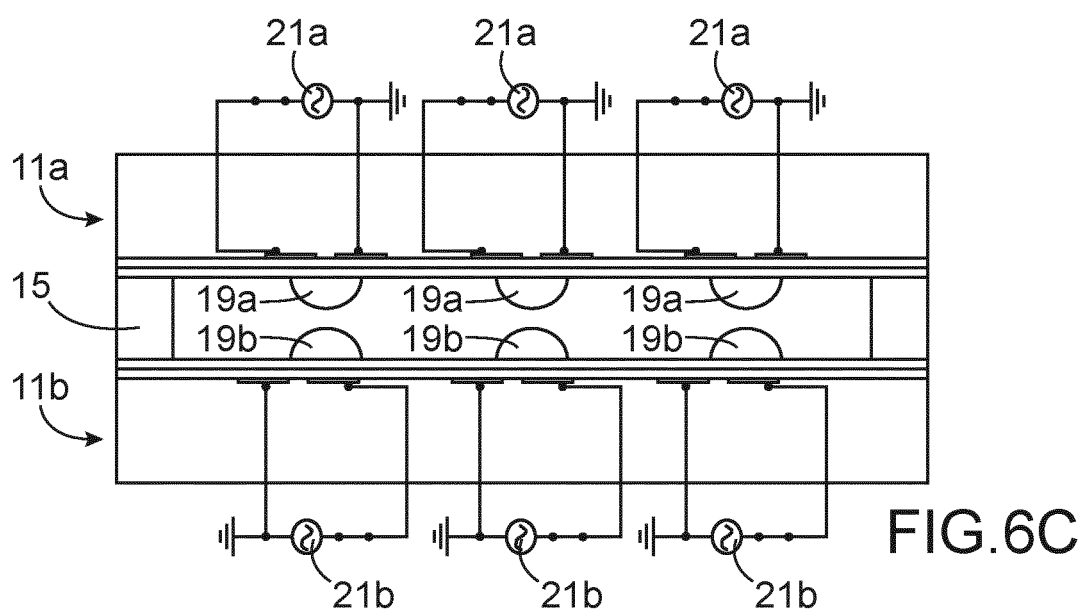
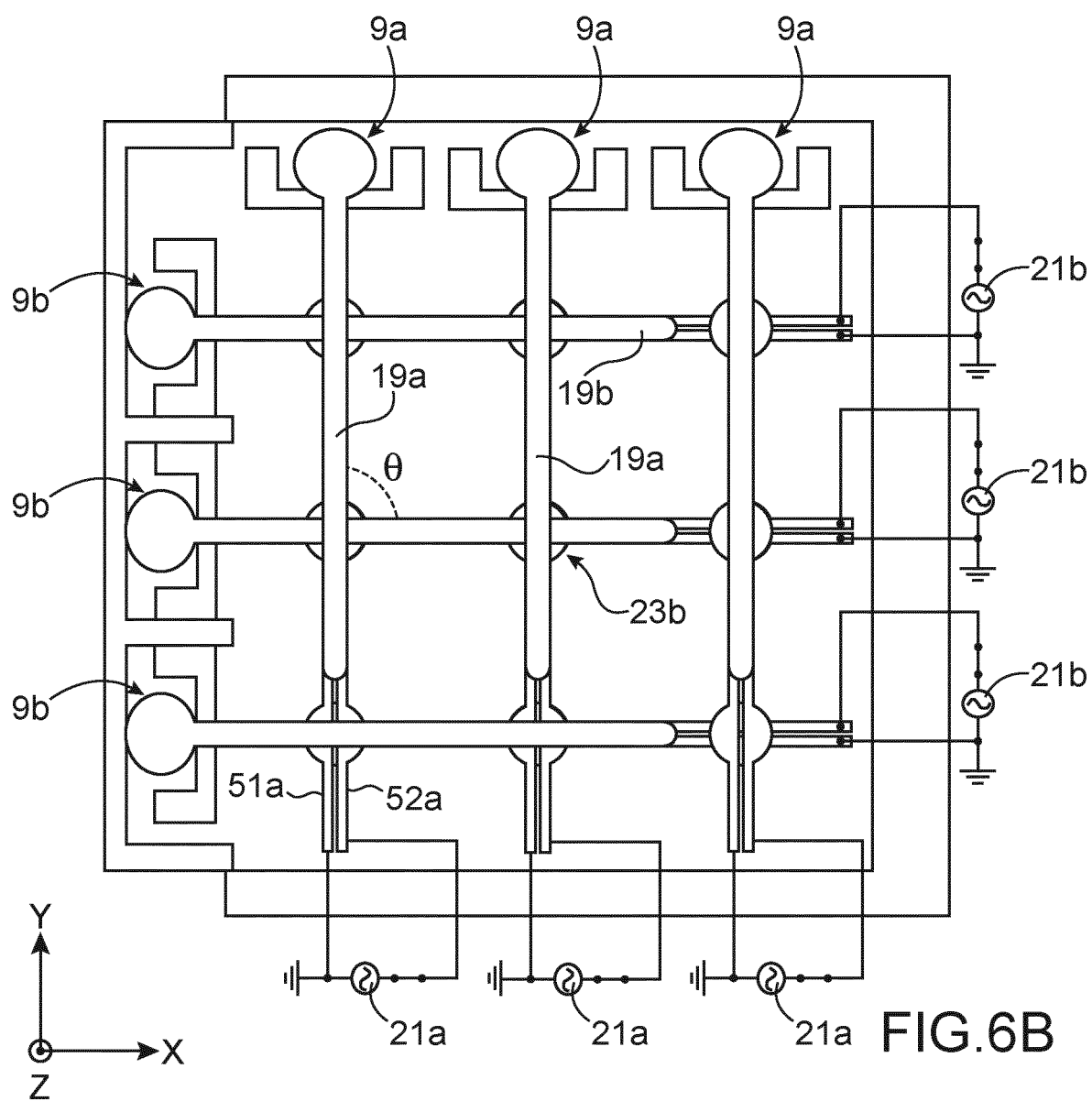


FIG. 6A

8/12



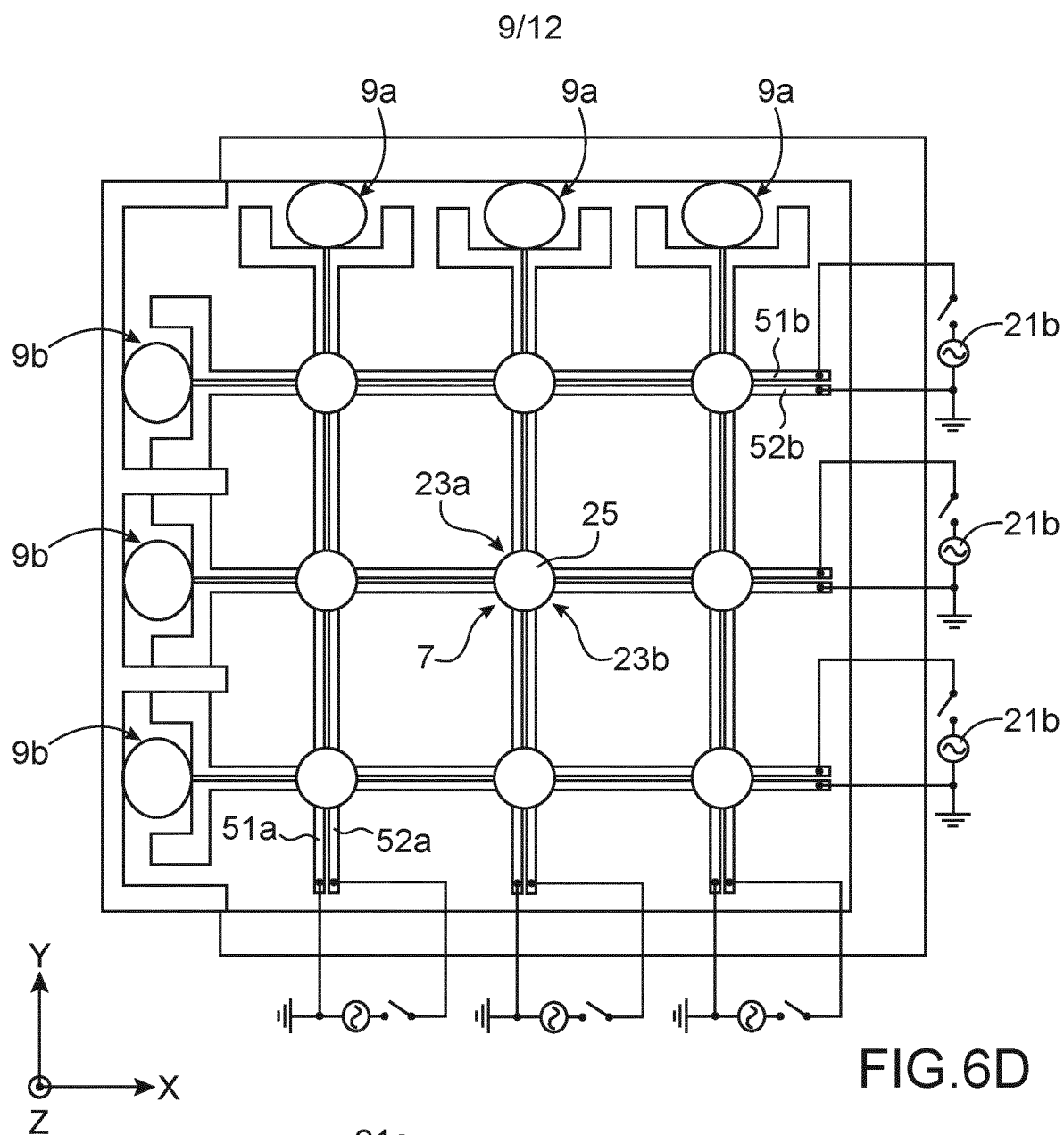


FIG. 6D

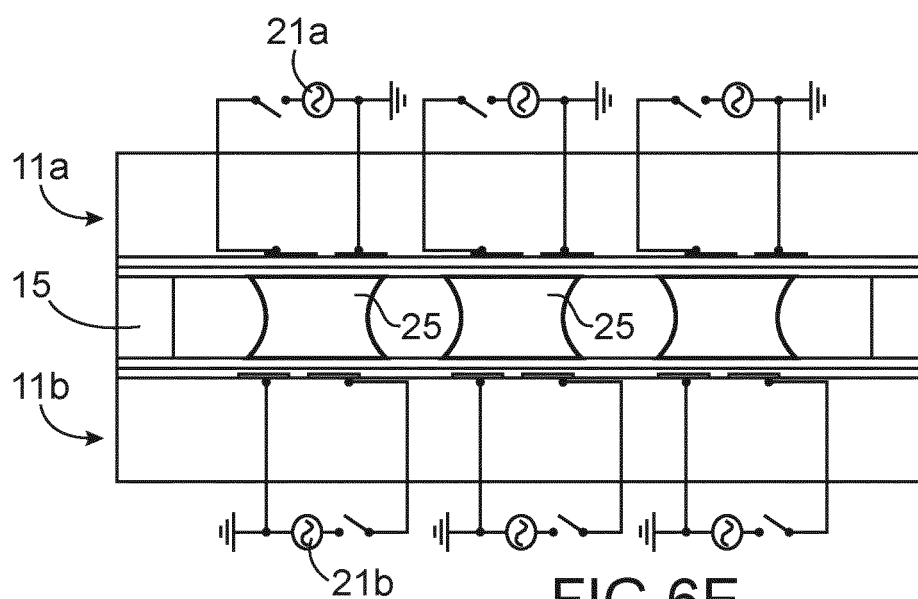


FIG. 6E

10/12

FIG.7A

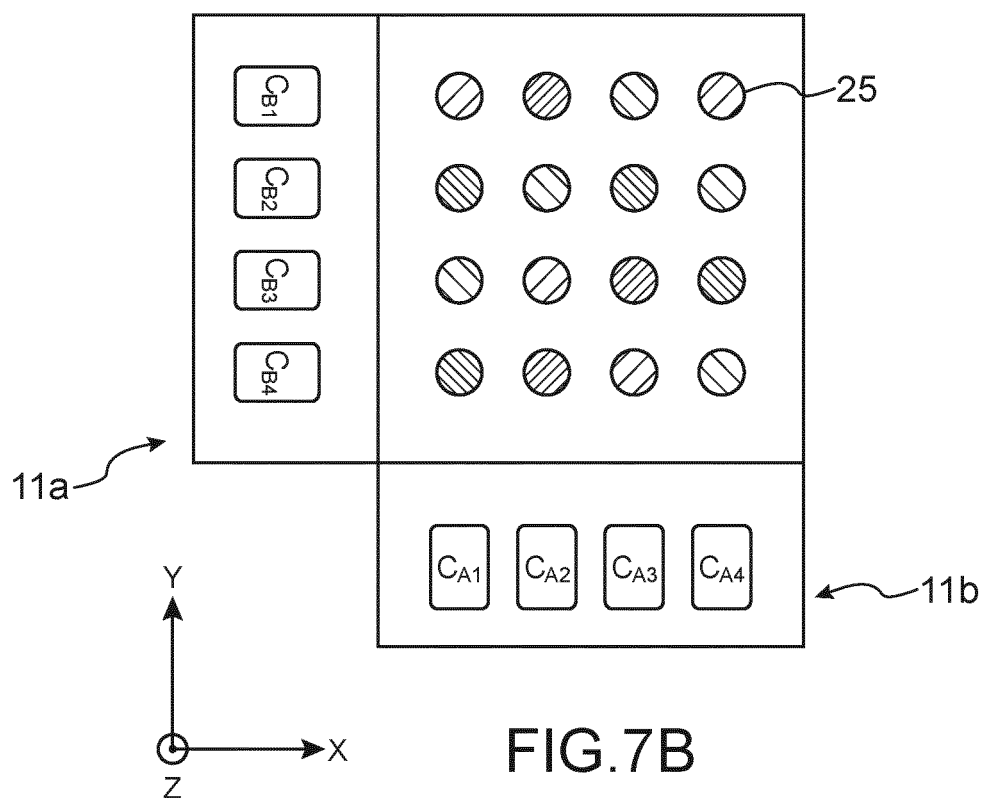
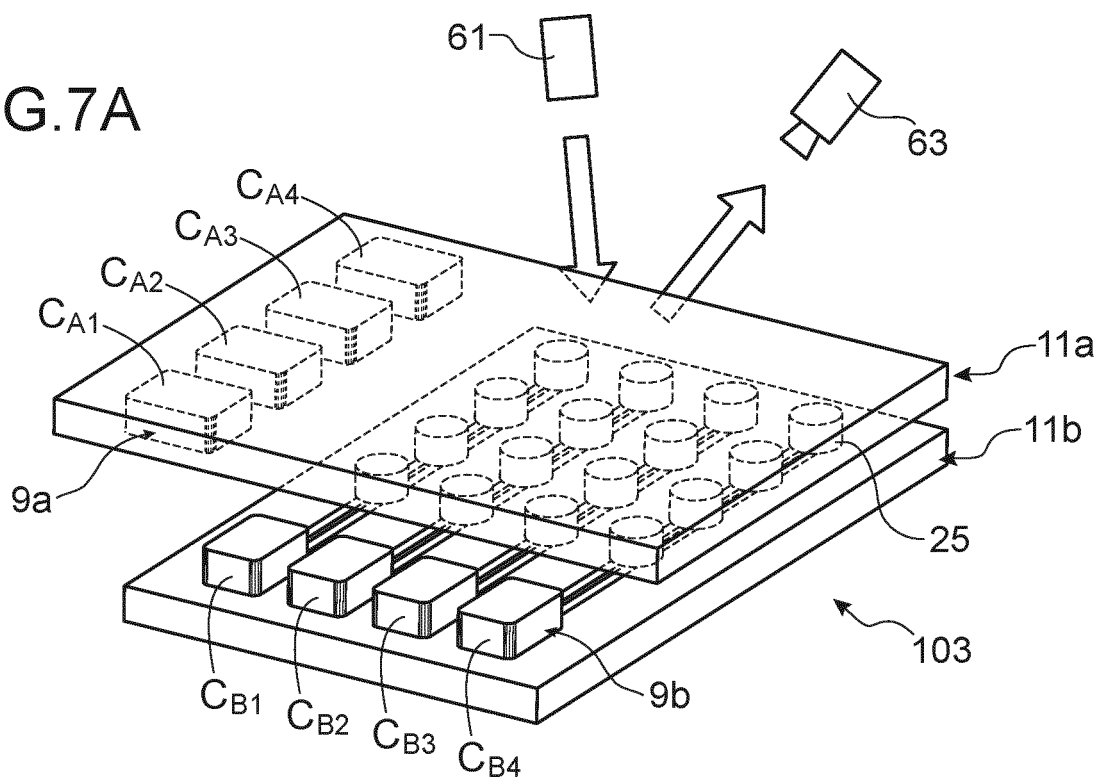
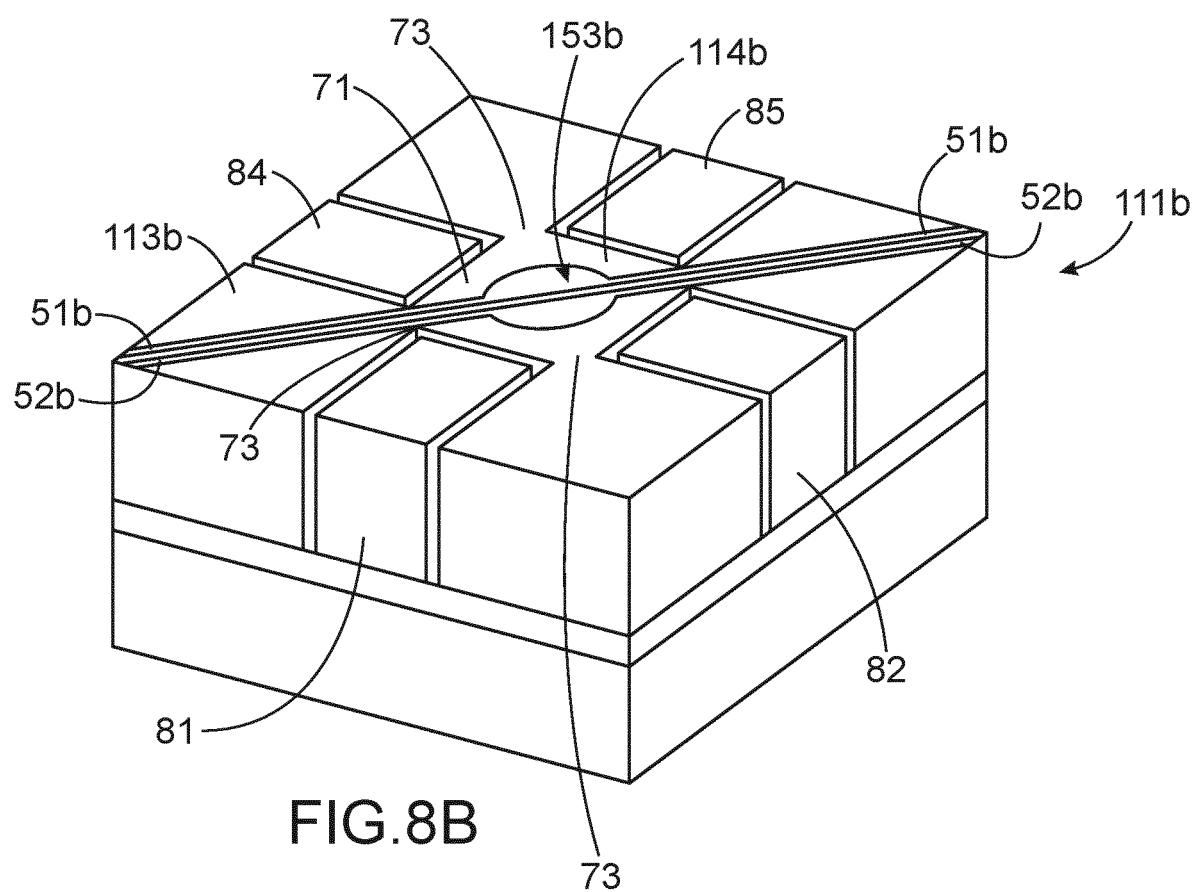
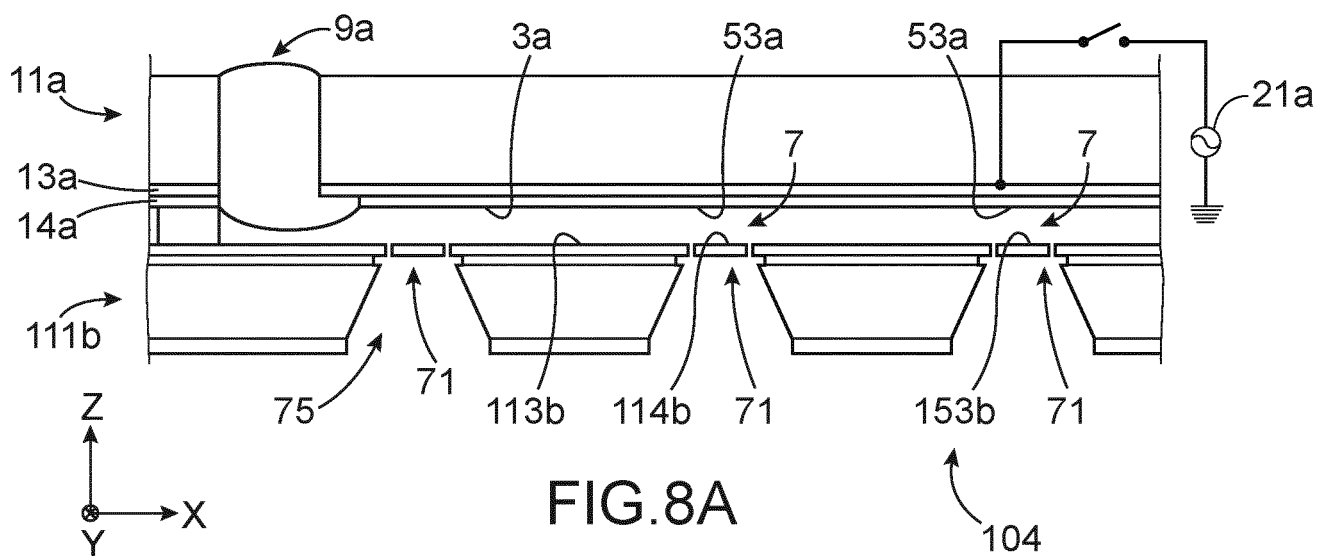


FIG.7B



12/12

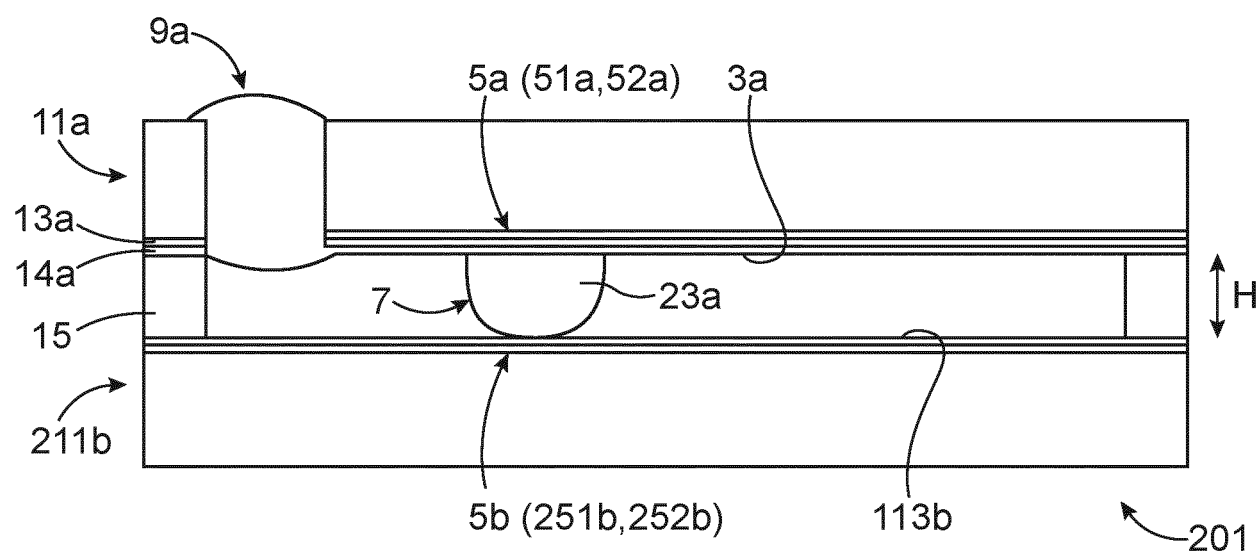


FIG.9



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 757798
FR 1160186

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	US 2011/056834 A1 (FAN SHIH-KANG [TW]) 10 mars 2011 (2011-03-10) * le document en entier *	1-17	B01L3/00 B81B1/00 B03C5/02
A	EP 1 376 846 A1 (COMMISSARIAT ENERGIE ATOMIQUE [FR]) 2 janvier 2004 (2004-01-02) * le document en entier *	1-17	
A	US 2003/205632 A1 (KIM CHANG-JIN [US] ET AL) 6 novembre 2003 (2003-11-06) * le document en entier *	1-17	
A	WO 2006/025982 A2 (UNIV ROCHESTER [US]; KING MICHAEL R [US]; LOMAKIN O [US]; JONES T B [U]) 9 mars 2006 (2006-03-09) * le document en entier *	1-17	
A	WO 2006/076390 A1 (APPLERA CORP [US]; ERMAKOV SERGEY V [US]) 20 juillet 2006 (2006-07-20) * le document en entier *	1-17	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
			B01L
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
25 juin 2012		Skowronski, Maik	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1160186 FA 757798**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **25-06-2012**

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2011056834 A1	10-03-2011	TW 201109266 A	16-03-2011
		US 2011056834 A1	10-03-2011

EP 1376846 A1	02-01-2004	AT 336824 T	15-09-2006
		AU 2003204633 A1	15-01-2004
		CA 2432607 A1	18-12-2003
		DE 60307552 T2	09-08-2007
		EP 1376846 A1	02-01-2004
		FR 2841063 A1	19-12-2003
		JP 4350979 B2	28-10-2009
		JP 2004022165 A	22-01-2004
		US 2004007377 A1	15-01-2004

US 2003205632 A1	06-11-2003	AUCUN	

WO 2006025982 A2	09-03-2006	US 2006108224 A1	25-05-2006
		WO 2006025982 A2	09-03-2006

WO 2006076390 A1	20-07-2006	US 2006153745 A1	13-07-2006
		US 2006165565 A1	27-07-2006
		US 2010200094 A1	12-08-2010
		US 2011124524 A1	26-05-2011
		US 2012097257 A1	26-04-2012
		WO 2006076390 A1	20-07-2006
