

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
—
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
—
COURBEVOIE
—

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

3 136 060

②1 N° d'enregistrement national : **22 05233**

⑤1 Int Cl⁸ : **G 01 N 35/08 (2022.01), G 01 N 15/14, B 01 L 3/00**

⑫

BREVET D'INVENTION

B1

⑤4 Dispositif microfluidique, système et procédé de manipulation d'un fluide en écoulement.

②2 Date de dépôt : 31.05.22.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public
de la demande : 01.12.23 Bulletin 23/48.

④5 Date de la mise à disposition du public du
brevet d'invention : 30.08.24 Bulletin 24/35.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche :

Se reporter à la fin du présent fascicule

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

○ Demande(s) d'extension :

⑦1 Demandeur(s) : ALPHANOV Association déclarée —
FR, UNIVERSITE DE BORDEAUX Etablissement
public national à caractère scientifique culturel et
professionnel FR, INSTITUT D'OPTIQUE
THEORIQUE ET APPLIQUEE Association déclarée
reconnue d'utilité publique FR et CENTRE NATIONAL
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE Etablissement
public — FR.

⑦2 Inventeur(s) : BOURZEIX Sophie, LOUNIS Brahim,
NASSOY Pierre et BADON Amaury.

⑦3 Titulaire(s) : UNIVERSITE DE BORDEAUX
Etablissement public national à caractère scientifique culturel
et professionnel, INSTITUT D'OPTIQUE THEORIQUE ET
APPLIQUEE Association déclarée reconnue d'utilité publique,
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
Etablissement public, HEKAT Société par actions simplifiée.

⑦4 Mandataire(s) : JACOBACCI CORALIS HARLE.

FR 3 136 060 - B1



Description

Titre de l'invention : Dispositif microfluidique, système et procédé de manipulation d'un fluide en écoulement

Domaine technique

[0001] La présente invention concerne le domaine technique des dispositifs et procédés microfluidiques. Plus précisément, la présente invention concerne un dispositif et procédé de manipulation microfluidique pour contrôler et dévier rapidement la direction d'écoulement d'un fluide. La présente invention trouve des applications dans la manipulation précise et rapide de fluides ou l'extraction de très petits volumes au sein d'un fluide. L'invention concerne tout particulièrement la manipulation et le tri de particules individuelles de taille nanométrique dans un fluide.

Technique antérieure

[0002] Dans le domaine ci-dessus, il est connu d'utiliser des cytomètres en flux pour détecter, dénombrer, identifier des cellules ou des particules de dimensions micrométriques mises en suspension dans un fluide en écoulement en les faisant défiler, une par une et à grande vitesse, dans le faisceau d'un ou de plusieurs lasers puis pour les trier par la mise en œuvre de méthodes de tri basées sur des techniques variées.

[0003] Les progrès en microscopie et en biologie ont permis de s'intéresser à des objets de taille toujours plus petite, en particulier à des nano-objets de taille inférieure à 100 nm.

[0004] Les cytomètres en flux traditionnels ne fonctionnent correctement que pour des objets de taille supérieure au micromètre. Pour des objets de taille inférieure à 100 nm, les cytomètres sont actuellement limités par leur capacité de détection. De plus, concernant l'opération de tri de nano-objets, les volumes de fluide généralement utilisés par les trieurs de cellules connus et la taille des gouttes servant à encapsuler les objets à trier ne sont pas compatibles avec le tri d'objets nanométriques.

[0005] Il existe différentes méthodes de tri d'objets dans une puce microfluidique. Certaines méthodes de tri reposent sur des techniques passives. Elles peuvent être basées sur des méthodes de focalisation inertielle ou sur la structure de la puce elle-même : cela permet de séparer les objets en sous populations en fonction de leurs caractéristiques physiques (volume, masse, ...). D'autres méthodes de tri, également passives, reposent sur la microfabrication de piliers micrométriques et permettent de réaliser une chromatographie sur puce, mais ne sont applicables que pour les objets micrométriques ou des chaînes polymériques de longueur micrométrique et polydisperses. Ces méthodes passives de tri ne permettent pas de trier les objets un par un en fonction d'un signal spécifique, par exemple de fluorescence.

[0006] Des techniques micromécaniques permettent de trier des objets de taille micro-

métrique à une cadence de tri relativement lente. Ainsi, l'utilisation de valves pour séparer des cellules, par exemple des cellules eucaryotes ou procaryotes, ne permet pas de dépasser une cadence de tri de 1 Hz.

- [0007] D'autres techniques actives de tri reposent sur l'application d'un champ électrique ou magnétique. Par exemple, la diélectrophorèse ou l'utilisation d'ondes acoustiques de surface permettent d'atteindre une cadence de tri de l'ordre du kHz sur des gouttes micrométriques préformées et encapsulant des objets individuels.
- [0008] A notre connaissance, il n'existe pas à ce jour de méthode de tri actif de nano-objets individuels dans une puce microfluidique capable de fonctionner à une cadence de tri supérieure à 1 kHz.
- [0009] On connaît des appareils permettant de concentrer des nanoparticules par centrifugation, précipitation ou isolation. Cependant ces techniques ne permettent pas un tri individuel et/ou basé sur un signal spécifique des nanoparticules, par exemple un signal de fluorescence.
- [0010] Dans certaines applications particulières, il existe aussi des dispositifs microfluidiques adaptés pour trier des particules pré-encapsulées dans des gouttes dans de l'huile. Ces dispositifs nécessitent une étape préalable d'encapsulation. Le volume des gouttes actuellement accessible n'est pas compatible avec le tri individuel de nanoparticules car cela nécessite une dilution excessive et donc une durée de tri rédhibitoire pour des applications biologiques et médicales.
- [0011] La publication de Haneoka et al. « Microfluidic active sorting of DNA molecules labeled with single quantum dots using flow switching by a hydrogel sol-gel transition », *Sensors and Actuators B* 159 pp. 314-320, 2011, décrit un dispositif microfluidique pour trier des molécules dans un fluide. D'autre part, le document EP 3218107 divulgue des dispositifs de tri de microparticules dans un courant de fluide. Toutefois, la fréquence de commutation de ces dispositifs microfluidiques est limitée à quelques hertz ou à quelques centaines de hertz.
- [0012] Le brevet US 9,364,831 B2 divulgue un commutateur microfluidique basé sur l'absorption d'une impulsion laser intense pour induire par cavitation une bulle de gaz. Un tel commutateur microfluidique permet déplacer latéralement des billes de polystyrène de 10 µm de diamètre à une fréquence de commutation de 10 kHz. Cependant, la cavitation est susceptible de porter atteinte à l'intégrité de nano-objets ou à la viabilité de cellules biologiques fragiles en suspension.
- [0013] Un des buts de la présente divulgation est de proposer un appareil et procédé permettant de manipuler et/ou de trier en temps réel des objets de taille micrométrique à nanométrique, en suspension dans un fluide en écoulement, à une fréquence de commutation élevée, de l'ordre au moins du kilohertz, et avec innocuité, c'est-à-dire sans risque d'atteinte à l'intégrité de nano-objets ou à la viabilité de cellules biologiques

fragiles en suspension dans le fluide.

[0014] Un autre but de la présente divulgation est de proposer, pour certaines applications, un appareil et procédé permettant de manipuler et/ou trier des nano-objets en suspension dans un fluide, avec ou sans étape d'encapsulation préalable et en utilisant un fluide compatible avec l'analyse des nano-objets.

Exposé de l'invention

[0015] A cet effet, l'invention concerne un dispositif microfluidique comprenant au moins un canal d'entrée de fluide de gaine et un canal d'entrée de fluide échantillon, au moins deux canaux de sortie et un canal commun disposé entre lesdits canaux d'entrée et lesdits canaux de sortie, le canal commun étant relié fluidiquement auxdits canaux d'entrée et de sortie, le canal d'entrée de fluide échantillon étant apte à injecter un fluide échantillon dans le canal commun, le au moins un canal d'entrée de fluide de gaine étant apte à injecter au moins un fluide de gaine dans le canal commun de façon à permettre une focalisation hydrodynamique du fluide échantillon dans le canal commun, le canal commun étant configuré pour conduire le fluide échantillon focalisé hydrodynamiquement et le au moins un fluide de gaine en direction desdits au moins deux canaux de sortie.

[0016] Selon l'invention, le dispositif microfluidique comporte des moyens de chauffage comprend une source d'énergie et au moins un transducteur, les moyens de chauffage étant disposés pour transmettre sur une durée brève une quantité de chaleur localisée dans ledit au moins un flux de fluide de gaine dans le canal commun en amont d'un embranchement entre lesdits au moins deux canaux de sortie, les moyens de chauffage étant aptes à chauffer localement ledit au moins un flux de fluide de gaine dans le canal commun et ledit au moins un fluide de gaine présente une variation thermique de viscosité adaptée pour dévier ou extraire une portion du fluide échantillon sélectivement vers un canal de sortie déterminé parmi les au moins deux canaux de sortie.

[0017] Selon un aspect particulier et avantageux, le au moins un canal d'entrée de fluide de gaine comprend un premier canal d'entrée et un deuxième canal d'entrée, le premier canal d'entrée étant apte à injecter un premier fluide de gaine et le deuxième canal d'entrée étant apte à injecter un deuxième fluide de gaine.

[0018] Selon un premier mode de réalisation, les moyens de chauffage comprennent au moins un transducteur photo-thermique et la source d'énergie comprend une source laser configurée pour générer un faisceau laser focalisé sur ledit au moins un transducteur photo-thermique, ledit au moins un transducteur photo-thermique étant apte à absorber le faisceau laser et à transmettre la chaleur induite par le faisceau laser audit au moins un flux de fluide de gaine par conduction.

[0019] Par exemple, ledit au moins un transducteur photo-thermique comprend une couche

d'or ou d'indium.

- [0020] Selon un aspect particulier et avantageux du premier mode de réalisation, ledit au moins un transducteur photo-thermique comprend au moins un premier transducteur photo-thermique et au moins un deuxième transducteur photo-thermique, ledit au moins un premier transducteur photo-thermique et, respectivement, ledit au moins un deuxième transducteur photo-thermique étant aptes à absorber séquentiellement le faisceau laser, de façon à modifier le débit du premier fluide de gaine et, respectivement, du deuxième fluide de gaine pour extraire ladite portion du fluide échantillon.
- [0021] Avantageusement, ledit au moins un premier transducteur photo-thermique comprend une pluralité de transducteurs photo-thermiques disposés sur un côté du canal commun et/ou dans lequel ledit au moins un deuxième transducteur photo-thermique comprend une pluralité de transducteurs photo-thermiques disposés sur un autre côté du canal commun par rapport à un axe longitudinal du canal commun.
- [0022] Avantageusement, les moyens de chauffage comprennent au moins un troisième transducteur photo-thermique disposé sur un côté du premier canal de sortie et/ou au moins un quatrième transducteur photo-thermique disposé sur un côté du deuxième canal de sortie.
- [0023] Selon un deuxième mode de réalisation, les moyens de chauffage comprennent une source laser configurée pour générer un faisceau laser focalisé dans la gaine hydrodynamique à l'intérieur du canal commun et le fluide de gaine est apte à absorber le faisceau laser pour le transformer en chaleur.
- [0024] Avantageusement, la source laser est adaptée pour émettre une impulsion laser ayant une énergie comprise entre 10 nJ et 10 μ J sur la durée brève inférieure ou égale à 50 μ s.
- [0025] Selon un troisième mode de réalisation, les moyens de chauffage comprennent au moins un transducteur électro-thermique apte à chauffer localement la gaine hydrodynamique.
- [0026] Avantageusement, le dispositif microfluidique comprend un module thermo-électrique apte à modifier la température soit du dispositif microfluidique en entier soit du fluide échantillon et/ou du au moins un de fluide de gaine en amont des moyens de chauffage.
- [0027] Avantageusement, le au moins un fluide de gaine présente à une température de 20°C une viscosité comprise entre 2 mPa.s et 30 000 mPa.s et une variation thermique de viscosité comprise entre 0,2 mPa.s K⁻¹ et 3 000 mPa.s K⁻¹.
- [0028] Par exemple, le au moins un fluide de gaine comprend du propylène glycol, de l'huile de lin, ou un mélange contenant de l'eau et du glycérol, ou un mélange d'eau et de glucides.
- [0029] Avantageusement, les au moins deux canaux de sortie comprennent un premier canal

de sortie et un deuxième canal de sortie disposés ou configurés de manière symétrique par rapport au canal commun.

- [0030] En variante, le premier canal de sortie et le deuxième canal de sortie sont disposés ou configurés de manière dissymétrique par rapport au canal commun.
- [0031] Avantageusement, le au moins un fluide de gaine comprend des particules, par exemple métalliques, par exemple en or ou en indium, aptes à absorber le faisceau laser focalisé pour le transformer en chaleur.
- [0032] La source laser fonctionne en mode impulsion à la demande ou fonctionnant à une fréquence de répétition inférieure ou égale à 100 kHz.
- [0033] La présente divulgation concerne aussi un système microfluidique comprenant un dispositif microfluidique et comprenant un module de détection disposé en amont des moyens de chauffage, le module de détection étant configuré pour détecter au moins un signal représentatif d'une nanoparticule dans le fluide échantillon focalisé hydrodynamiquement dans le canal commun et des moyens de rétroaction sur les moyens de chauffage en fonction du signal détecté.
- [0034] La présente divulgation concerne aussi un procédé de manipulation microfluidique comprenant les étapes suivantes : (a) injecter un fluide échantillon dans un canal commun d'un dispositif microfluidique ; (b) injecter au moins un fluide de gaine dans le canal commun pour permettre une focalisation hydrodynamique du fluide échantillon dans le canal commun ; (c) appliquer une source d'énergie sur une durée brève à au moins un transducteur apte à transmettre une quantité de chaleur localisée dans le au moins un fluide de gaine dans le canal commun en amont d'un embranchement entre lesdits au moins deux canaux de sortie, les moyens de chauffage étant aptes à chauffer localement ledit au moins un flux de fluide de gaine dans le canal commun et le au moins un fluide de gaine présentant une variation thermique de viscosité adaptée pour dévier ou extraire une portion du fluide échantillon sélectivement vers un canal de sortie déterminé parmi les au moins deux canaux de sortie.
- [0035] Avantageusement, l'étape c) comprend une séquence temporelle d'étapes c1) et c2), un délai entre l'étape c1) et l'étape c2) étant ajusté de façon à contrôler le volume de la portion du fluide échantillon extraite, dans lequel l'étape c1) comprend appliquer la source d'énergie sur une durée brève à un premier transducteur disposé sur un côté du canal commun de façon à transmettre audit au moins un fluide de gaine dans le canal commun une première quantité de chaleur localisée et dans lequel l'étape c2) comprend appliquer la source d'énergie sur une autre durée brève à un deuxième transducteur disposé sur un autre côté du canal commun par rapport à un axe longitudinal du canal commun de façon à transmettre audit au moins un fluide de gaine dans le canal commun une deuxième quantité de chaleur localisée.
- [0036] Bien entendu, les différentes caractéristiques, variantes et formes de réalisation de

l'invention peuvent être associées les unes avec les autres selon diverses combinaisons dans la mesure où elles ne sont pas incompatibles ou exclusives les unes des autres.

Brève description des dessins

- [0037] De plus, diverses autres caractéristiques de l'invention ressortent de la description annexée effectuée en référence aux dessins qui illustrent des formes, non limitatives, de réalisation de l'invention et où :
- [0038] [Fig.1] est une vue de dessus de la partie centrale d'une puce microfluidique selon un mode de réalisation,
- [0039] [Fig.2] est une vue de dessus d'une puce microfluidique selon un mode de réalisation,
- [0040] [Fig.3] est une vue suivant une coupe AA de la partie centrale de la puce microfluidique représentée sur la [Fig.2],
- [0041] [Fig.4] est une vue schématique d'un système microfluidique selon un mode de réalisation,
- [0042] [Fig.5] est une vue de dessus d'une puce microfluidique selon un mode de réalisation à 2 canaux de sortie, avec injection d'un fluide échantillon et injection symétrique du fluide de gaine ;
- [0043] [Fig.6] est une vue suivant une coupe BB de la partie centrale de la puce microfluidique représentée sur la [Fig.5] ;
- [0044] [Fig.7] est une vue de dessus d'une puce microfluidique selon un mode de réalisation à 3 canaux de sortie, avec injection symétrique du fluide de gaine ;
- [0045] [Fig.8] est une vue de dessus d'une puce microfluidique selon un mode de réalisation à 2 canaux de sortie, avec injection dissymétrique du fluide de gaine ;
- [0046] [Fig.9] est une vue de dessus d'une puce microfluidique lors de l'application d'une impulsion laser sur au moins une zone de chauffage selon un exemple ;
- [0047] [Fig.10] est une simulation en vue de dessus d'une puce microfluidique lors de l'application d'une séquence alternée d'impulsions laser sur deux zones de chauffage ;
- [0048] [Fig.11] est une simulation des débits de flux transmis dans deux canaux de sortie lors de l'application d'une séquence alternée d'impulsions laser sur deux zones de chauffage ;
- [0049] [Fig.12] représente schématiquement une séquence pour extraire une portion de fluide échantillon vers une sortie déterminée ;
- [0050] [Fig.13] est une vue en coupe d'une puce microfluidique selon un autre mode de réalisation, à symétrie de révolution.
- [0051] Il est à noter que sur ces figures les éléments structurels et/ou fonctionnels communs aux différentes variantes peuvent présenter les mêmes références.

Description détaillée

[0052] De manière générale, la présente divulgation concerne un dispositif microfluidique 100 aussi appelé puce microfluidique.

[0053] Dans le présent document, on entend par fluide un liquide pur ou en mélange, ou encore un gel ou une émulsion.

[0054] Les figures 1 à 8 représentent un dispositif microfluidique selon un mode de réalisation de l'invention. Les figures 5 à 12 illustrent le fonctionnement de ce dispositif microfluidique.

Dispositif

[0055] Le dispositif microfluidique 100 comporte des canaux 1 et/ou 2, 3, 4, 11, 12, qui conduisent mécaniquement un fluide échantillon 20 à analyser et/ou au moins un fluide de gaine 21, 22 depuis différentes entrées source 5, 6, 7 jusqu'à différentes sorties 8, 9. Le dispositif microfluidique 100 a généralement une forme plane. Selon une variante, le dispositif microfluidique présente une symétrie de révolution autour d'un axe longitudinal. Dans ce cas, un seul canal d'entrée de fluide de gaine peut être utilisé.

[0056] Le dispositif microfluidique 100 est par exemple fabriquée dans du verre, de la céramique ou du silicium. Le dispositif microfluidique peut être fabriqué de manière monolithique ou par assemblage d'une lame support et d'une lame formant couvercle. Les canaux 1, 2, 3, 4, 11, 12 sont formés par exemple par gravure.

[0057] Dans un exemple de réalisation illustré sur les figures 3 et 6, le dispositif microfluidique 100 est constitué par l'assemblage de deux parties : une lame support 15 sur laquelle sont formés les canaux et une lame 16 formant couvercle. La lame support 15 est par exemple fabriquée dans du polydiméthylsiloxane (PDMS). La lame 16 est de préférence transparente pour permettre l'observation et la détection de particules dans le fluide échantillon. Par exemple, la lame 16 est une lame de microscope pour permettre l'observation du dispositif microfluidique 100 sous un objectif de microscope optique.

[0058] Par exemple, comme illustré sur la [Fig.2], le dispositif microfluidique 100 comporte une entrée source 5 de fluide échantillon 20 à analyser, une entrée source 6 pour un premier fluide de gaine 21 et une autre entrée source 7 pour un deuxième fluide de gaine 22. En variante, le premier fluide de gaine 21 et le deuxième fluide de gaine 22 sont identiques. En variante, le premier fluide de gaine 21 et le deuxième fluide de gaine 22 sont stockés dans un seul et même réservoir source. En variante, le fluide de gaine est injecté via un seul canal d'entrée de fluide de gaine. Les entrées source sont généralement reliées par des tubes au réservoir de fluide échantillon et respectivement de fluide(s) de gaine. Par exemple, les entrées source 5, 6, 7 sont reliées fluidiquement à des seringues équipées de pompes pour injecter le fluide échantillon et respectivement le(s) fluide(s) de gaine dans le dispositif microfluidique 100.

[0059] Le dispositif microfluidique 100 comporte un canal commun 4. Le canal commun 4

est relié aux différentes entrées source 5,6, 7 par différents canaux d'entrée 1, 2 et 3. En particulier, un canal d'entrée 1, respectivement 2, relie l'entrée source 6, respectivement 7, de fluide de gaine au canal commun 4. Un canal d'entrée 3 relie fluidiquement l'entrée source 5 de fluide échantillon au canal commun 4. Sur la [Fig.1], le canal d'entrée 3 du fluide échantillon 20 est disposé dans l'axe longitudinal 14 du canal commun 4 et les canaux d'entrée 1, 2 de fluide de gaine sont disposés respectivement sur des faces latérales opposées du canal commun 4. Par convention, comme illustré sur la [Fig.3], on note ici face interne inférieure 18, ou face inférieure, la surface interne du canal commun 4 du côté de l'entrée 5. On note face interne supérieure 19, ou face supérieure, la surface interne du côté opposé à l'entrée 5. On note faces internes latérales 17 ou faces latérales, les surfaces internes du canal commun 4 transverses à la face inférieure 18 et à la face supérieure 19. Sur les figures on a représenté un repère cartésien orthonormé XYZ. Le canal commun 4 s'étend généralement dans le plan XY, l'axe longitudinal 14 du canal commun étant parallèle à l'axe X. Le canal commun 4 a généralement une forme cylindrique de génératrice parallèle à l'axe longitudinal 14. Selon d'autres variantes (non représentées), le dispositif comporte d'autres canaux d'entrée supplémentaires.

[0060] A l'autre extrémité du canal commun 4 se trouve une jonction, par exemple de type jonction Y comprenant au moins un premier canal de sortie 11 et un deuxième canal de sortie 12. Les sorties 8 et respectivement 9 sont reliées au canal commun 4 du dispositif microfluidique via le premier canal de sortie 11 et, respectivement le deuxième canal de sortie 12. Dans l'exemple illustré sur la [Fig.1], le premier canal de sortie 11 et le deuxième canal de sortie 12 sont de mêmes dimensions et sont disposés symétriquement par rapport à l'axe longitudinal 14 du canal commun 4. En variante, le premier canal de sortie 11 et le deuxième canal de sortie 12 sont de dimensions différentes et/ou sont disposés de façon dissymétrique par rapport à l'axe longitudinal 14 du canal commun 4. Par exemple, le premier canal de sortie 11 présente une section transverse inférieure de 20% à la section transverse du deuxième canal de sortie 12 de façon à ce que le premier canal de sortie 11 présente une résistance fluidique supérieure à celle du deuxième canal de sortie 12. Cette dissymétrie structurelle permet d'orienter le fluide échantillon 20 vers le deuxième canal de sortie 12 en régime permanent.

[0061] Selon encore une autre variante illustrée sur la [Fig.7], le dispositif microfluidique 100 comporte un troisième canal de sortie 13. Dans cet exemple, le troisième canal de sortie 13 est disposé dans l'axe longitudinal 14 du canal commun 4. Cette configuration permet de trier des particules selon deux critères de tri. Selon d'autres variantes (non représentées), le dispositif comporte plus de trois canaux de sortie pour permettre un tri basé sur plusieurs critères.

- [0062] Selon encore une autre variante illustrée sur la [Fig.13], le dispositif microfluidique 100 présente, dans sa partie centrale, une symétrie de révolution autour de l'axe longitudinal 14. Dans cette configuration, le dispositif microfluidique 100 comporte un seul canal d'entrée 1 de fluide de gaine. Le canal d'entrée 3 du fluide échantillon 20 est disposé dans l'axe longitudinal 14. Le canal d'entrée est relié à une partie tronconique disposée concentriquement autour du canal d'entrée 3. Le canal d'entrée 1 permet d'injecter l'unique fluide de gaine 21 de manière concentrique autour du fluide échantillon 20. Cette configuration permet une focalisation du fluide échantillon 20 à l'intérieur d'une gaine cylindrique de fluide de gaine 21 dans le canal commun 4. Dans l'exemple de la [Fig.13], le premier canal de sortie 11 est disposé dans l'axe longitudinal 14. Le deuxième canal de sortie 12 est relié à une partie tronconique disposée concentriquement autour du premier canal de sortie 11. Les transducteurs 31, 32 sont disposés dans le canal commun 4, par exemple sur une paroi latérale. Ainsi, le fluide échantillon 20 qui n'est pas dévié par les moyens de chauffage est collecté via le premier canal de sortie 11. Au contraire, lorsque les moyens de chauffage dévient le fluide échantillon 20, celui-ci est collecté par le deuxième canal de sortie 12. Dans l'exemple illustré sur la [Fig.13], le canal d'entrée 3 du fluide échantillon 20, le canal commun 4, le premier canal de sortie 11 et les parties tronconiques reliées au canal d'entrée 1 de fluide de gaine et au deuxième canal de sortie 12 sont de révolution autour de l'axe longitudinal 14. En variante, il est possible de combiner des canaux d'entrée à symétrie de révolution avec un canal commun et des canaux de sortie de géométrie planaire. Selon une autre variante, il est possible de combiner des canaux d'entrée et un canal commun de géométrie planaire avec des canaux de sortie à symétrie de révolution.
- [0063] Avantageusement, le dispositif microfluidique 100 comporte une unité de détection 50. L'unité de détection 50 est par exemple basée sur un système de détection d'un signal de fluorescence émis par des particules marquées par un marqueur fluorescent et passant dans le canal commun 4.
- [0064] Selon la présente divulgation, le dispositif microfluidique 100 comporte en outre au moins une source d'énergie (optique ou électrique) et au moins un transducteur 31, 32 situé dans une zone de chauffage localisée dans le canal commun 4, en amont des canaux de sortie 11, 12. Dans le cas où une unité de détection 50 est présente, le(s) transducteur(s) 31, 32 sont situés en aval de l'unité de détection 50. Le transducteur 31, 32 transforme l'énergie reçue de la source d'énergie en quantité de chaleur. Le transducteur est ainsi une source de chaleur très localisée et qui peut être commutée rapidement. Le transducteur 31, 32 transmet la quantité de chaleur au fluide de gaine de façon à ce que la température du fluide de gaine augmente localement.
- [0065] Le fluide de gaine est choisi pour présenter une viscosité présentant une dépendance

en température adaptée, en fonction de la quantité de chaleur reçue, pour modifier l'écoulement du fluide dans la puce microfluidique, tout en évitant la génération de bulle par cavitation ou par ébullition.

- [0066] Dans le présent document, on entend par viscosité la viscosité dynamique d'un fluide, lorsque le fluide est constitué d'un seul composant homogène. Dans le cas d'un fluide composé d'un mélange inhomogène, on entend par viscosité la viscosité réelle ou effective du fluide considéré.
- [0067] La source d'énergie et le transducteur sont configurés pour induire une augmentation locale de température dans la zone de chauffage où le fluide de gaine forme une gaine hydrodynamique, de façon à modifier localement le champ de vitesse d'écoulement en norme et en direction, et par conséquent modifier le débit du fluide de gaine. Toutefois, l'intensité de l'énergie apportée est inférieure au seuil de génération de bulle par cavitation dans le fluide de gaine. De plus, la température du fluide de gaine reste inférieure au seuil de génération de bulle par ébullition dans le fluide de gaine. Autrement dit, le fluide de gaine reste dans le même état physique, avant et après avoir reçu la quantité de chaleur adaptée pour modifier la vitesse d'écoulement du fluide.
- [0068] Comme décrit de façon détaillée ci-dessous, cet arrangement permet de dévier une portion du fluide échantillon sélectivement vers un canal de sortie déterminé parmi au moins deux canaux de sortie jusqu'à une très haute cadence. En fonction du signal détecté en amont de la zone de chauffage, ces moyens de chauffage localisés et appliqués sur une durée brève permettent d'extraire un très petit volume de fluide échantillon pour trier individuellement une particule détectée vers l'un ou l'autre des différents canaux de sortie. Le volume de fluide échantillon extrait est par exemple compris entre 0.1 à 500 femtolitre (fl), par exemple de 0,1 à 10 fl ou encore de 10 fl à 100 fl, ou encore de 100 fl à 500 fl.
- [0069] Nous allons décrire plusieurs modes de réalisation, selon la source d'énergie, le type de transducteur calorique et le fluide de gaine utilisés.
- [0070] Dans un premier mode de réalisation, la source d'énergie comprend une source laser et le transducteur comprend un élément solide apte à absorber le rayonnement de la source laser et à transmettre la chaleur au fluide de gaine dans une zone de la gaine hydrodynamique. Par convention nous appelons ce type de transducteur, transducteur photo-thermique.
- [0071] Dans un deuxième mode de réalisation, la source d'énergie comprend une source laser et le transducteur est constitué par le fluide de gaine qui est apte à absorber directement le rayonnement de la source laser dans une zone de la gaine hydrodynamique. Le transducteur est alors de type photo-thermique.
- [0072] Dans un troisième mode de réalisation, la source d'énergie comprend une source de courant électrique et le transducteur comprend un élément dissipatif résistif ou inductif

apte à chauffer localement le fluide de gaine à l'intérieur du canal commun 4 dans une zone de la gaine hydrodynamique. Par convention nous appelons ce type de transducteur, transducteur électro-thermique

[0073] Dans tous les modes de réalisation, le fluide de gaine 21, 22 est choisi pour présenter une viscosité variable en fonction d'une élévation de la température, de façon à modifier le débit du flux de fluide de gaine, en norme et/ou en orientation. De façon avantageuse, le fluide de gaine 21, 22 présente une forte variation de viscosité en fonction de la température. Généralement, la viscosité du fluide de gaine diminue lorsque la température augmente. Par exemple, le fluide de gaine présente, à une température de 20°C, une viscosité comprise entre 2 mPa.s et 30 000 mPa.s, par exemple entre 10 et 1000 mPa.s et une variation thermique de viscosité comprise entre 0,2 mPa.s K⁻¹ et 3 000 mPa.s K⁻¹, de préférence comprise entre 1 et 100 mPa.s K⁻¹ par exemple d'au moins 1 mPa.s par degré Kelvin en valeur absolue. De façon avantageuse, le fluide de gaine 21, 22 a une viscosité comprise entre 10 et 1000 mPa.s à une température ambiante de 20°C pour permettre un écoulement dans le dispositif microfluidique. A titre d'exemple nullement limitatif on utilise comme fluide de gaine 21, 22 un liquide basé sur un mélange d'eau et de glycérol (1,2,3-propanetriol de formule chimique HOH₂C-CHOH-CH₂OH) ou un mélange d'eau et de glucides simples ou complexes (par exemple un sirop ou de l'agar-agar), ou du propylène glycol (propane-1,2-diol, de formule chimique CH₃-CHOH-CH₂OH) ou de l'huile de lin. Le glycérol présente une viscosité fortement variable avec la température : sa viscosité diminue 5000 fois plus que celle de l'eau quand on l'échauffe de 1°C. En revanche, le glycérol pur présente une viscosité très élevée, ce qui nécessite des différences de pression difficiles à mettre en œuvre en pratique dans un système microfluidique. Avantageusement, on sélectionne un fluide de gaine ayant à la fois une viscosité dynamique inférieure à 500 mPa.s et présentant une dépendance de sa viscosité en fonction de la température supérieure à 2 mPa.s par degré Celsius. On utilise par exemple un fluide de gaine constitué de 10 % d'eau et 90% de glycérol en concentration massique. Dans un autre exemple, on utilise un mélange constitué de 25% d'eau et 75% de glycérol en concentration massique.

[0074] Le fluide échantillon 20 et le ou les fluides de gaine 21, 22 peuvent être miscibles ou immiscibles entre eux. Le fluide échantillon 20 est composé par exemple d'eau ou d'une solution tampon phosphate salin (PBS) dans laquelle se trouvent des micro-objets ou nano-objets à catégoriser et manipuler.

[0075] Selon un aspect particulier, le dispositif microfluidique comprend en outre au moins un module thermoélectrique apte à modifier la température soit du dispositif microfluidique en entier soit du fluide échantillon et/ou le fluide de gaine en amont de la ou des zone(s) de chauffage, par exemple au niveau des canaux d'entrée 1, 2 et/ou 3 ou

encore du canal commun 4. Un tel module thermoélectrique permet par exemple de maintenir le fluide échantillon à une température compatible avec des échantillons biologiques spécifiques. Selon un aspect particulier, le module thermoélectrique permet d'adapter la température du ou des fluides de gaines de façon à se placer à une température de fonctionnement optimale du dispositif. Par exemple le module thermoélectrique comprend un module à effet Peltier. La température du fluide de gaine peut ainsi être abaissée, en amont de la zone de chauffage, de plusieurs degrés ou même de dix, vingt degrés, de façon à ce que le fluide de gaine présente un coefficient de variation thermique de viscosité dynamique plus élevé en valeur absolue pour une même quantité de chaleur apportée par la source d'énergie, dans la mesure où l'échantillon contenu dans le fluide échantillon (ou fluide de cœur ou d'analyse) peut tolérer un tel abaissement de température.

[0076] Selon un exemple du premier mode de réalisation, illustré sur les figures 5 et 6, les moyens de chauffage comportent un premier transducteur 31 photo-thermique dans une première zone de chauffage et un deuxième transducteur 32 photo-thermique dans une deuxième zone de chauffage. De façon avantageuse, le premier transducteur 31 photo-thermique et le deuxième transducteur 32 photo-thermique sont formées sur une surface interne du canal commun 4 de façon à être en contact avec le fluide de gaine lors du fonctionnement du dispositif microfluidique. Par exemple, le premier transducteur 31 photo-thermique et le deuxième transducteur 32 photo-thermique sont disposés sur la surface interne supérieure 19. Le premier transducteur 31 photo-thermique et le deuxième transducteur 32 photo-thermique sont disjoints et à une distance l'un de l'autre de l'ordre de la largeur W du canal commun 4, par exemple d'environ 15 micromètres (μm). En variante, le premier transducteur 31 photo-thermique et le deuxième transducteur 32 photo-thermique sont disposés sur deux surfaces latérales 17 opposées du canal commun. Selon une autre variante, le premier transducteur 31 photo-thermique et le deuxième transducteur 32 photo-thermique sont disposés sur la face inférieure 18 du canal commun 8.

[0077] Dans ce premier mode de réalisation, les transducteurs photo-thermiques ne sont pas reliés électriquement à une source de courant électrique, mais sont des éléments passifs. Selon l'exemple du premier mode de réalisation illustré sur la [Fig.5], le premier transducteur 31 photo-thermique et le deuxième transducteur 32 photo-thermique comprennent par exemple chacun une surface métallique, par exemple en or ou en indium. Cette surface métallique est formée par exemple par dépôt d'une couche mince métallique. Plus précisément, le premier transducteur 31 photo-thermique et respectivement le deuxième transducteur 32 photo-thermique ont une surface adaptée pour recevoir un faisceau laser 41, respectivement 42. L'épaisseur de la surface métallique est généralement de l'ordre de grandeur de la profondeur de peau à la longueur

d'onde du laser utilisé, par exemple entre 10 nm et 500 nm. Le matériau des transducteurs photo-thermiques 31, et respectivement 32 et la longueur d'onde de la source laser sont adaptés pour permettre d'absorber le rayonnement laser 41, et respectivement 42, de la source laser. Dans un exemple de réalisation, le premier transducteur 31 photo-thermique et le deuxième transducteur 32 photo-thermique sont situées à l'intérieur du dispositif microfluidique. Dans ce cas, la paroi du dispositif microfluidique 100 est transparente au rayonnement laser 41, respectivement 42 de façon à ce qu'il soit absorbé par le premier transducteur 31 photo-thermique et/ou respectivement le deuxième transducteur 32 photo-thermique pour être transformé en chaleur. De cette manière, le premier transducteur 31 photo-thermique permet de chauffer localement par conduction le premier fluide de gaine 21 dans une première zone de chauffage de la gaine hydrodynamique en amont de l'embranchement des canaux de sortie 11 et 12. De manière analogue, le deuxième transducteur 32 photo-thermique permet de chauffer localement par conduction le deuxième fluide de gaine 22 dans une deuxième zone de chauffage de la gaine hydrodynamique en amont de l'embranchement des canaux de sortie 11 et 12. La quantité de chaleur déposée reste localisée dans le fluide de gaine et est évacuée par le flux du fluide de gaine, si bien que la chaleur déposée n'atteint pas le fluide échantillon focalisé hydrodynamiquement. Dans le cas où le faisceau laser traverse le fluide de gaine avant d'atteindre le transducteur 31, 32, on choisit la longueur d'onde du faisceau laser de façon à ce que le fluide de gaine soit transparent au faisceau laser.

[0078] Selon une variante du premier mode de réalisation, le premier transducteur 31 photo-thermique et le deuxième transducteur 32 photo-thermique comprennent chacun une tige traversant la paroi du dispositif microfluidique. Dans ce cas, le faisceau laser 41, 42 est configuré pour être focalisé sur le premier transducteur 31 et/ou respectivement le deuxième transducteur 32 à l'extérieur du dispositif microfluidique. Par conduction, les tiges permettent de transmettre la chaleur absorbée 22 dans une première, respectivement deuxième, zone de chauffage de la gaine hydrodynamique en amont de l'embranchement des canaux de sortie 11 et 12.

[0079] Dans le premier mode de réalisation, le premier transducteur 31 photo-thermique et le deuxième transducteur 32 photo-thermique ont une forme adaptée à la géométrie du dispositif, par exemple une forme carrée, de disque, ou oblongue. En variante, le premier transducteur 31 et le deuxième transducteur 32 sont en forme de tige ou d'aiguille d'axe Z. Selon l'exemple du premier mode de réalisation illustré sur la [Fig.1], le premier transducteur 31 photo-thermique, et respectivement le deuxième transducteur 32 photo-thermique sont situées à une distance P en amont de la jonction avec le premier canal de sortie 11, et respectivement le deuxième canal de sortie 12. Dans un exemple de réalisation, le premier transducteur 31 photo-thermique et le

deuxième transducteur 32 photo-thermique ont une forme de disque de diamètre compris entre 1 et 15 μm .

- [0080] Selon une variante du premier mode de réalisation, illustrée sur la [Fig.9], le dispositif microfluidique comporte une pluralité de premiers transducteurs 31 photo-thermiques disposés sur une face interne du canal commun 4 en amont de la jonction Y et/ou une pluralité de deuxièmes transducteurs 32 photo-thermiques disposés sur l'autre face latérale 17 opposée en amont de la jonction Y. Selon encore une autre variante, le premier transducteur 31 photo-thermique s'étend le long d'un côté du canal commun 4 et le deuxième transducteur 32 photo-thermique s'étend le long du côté opposé du canal commun 4.
- [0081] En option, le dispositif microfluidique comporte en outre au moins un troisième transducteur 33 photo-thermique, respectivement au moins un quatrième transducteur 34 photo-thermique, disposé sur une face interne du premier canal de sortie 11, et respectivement du deuxième canal de sortie 12, c'est-à-dire en aval de la jonction Y. En variante, le troisième transducteur 33 photo-thermique s'étend le long d'un côté du premier canal de sortie et/ou le quatrième transducteur 34 photo-thermique s'étend le long d'un côté du deuxième canal de sortie 12. La forme étendue du transducteur permet de moduler l'amplitude de déviation du fluide échantillon. Cette modulation d'amplitude de la déviation du fluide est mise à profit, par exemple dans le cas d'un tri multi critère pour diriger un volume de fluide échantillon entre plus de deux canaux de sortie.
- [0082] Selon le deuxième mode de réalisation, la source d'énergie comprend une source laser similaire à celle décrite en lien avec le premier mode de réalisation. Toutefois, au lieu d'être dirigés vers un transducteur solide et fixe par rapport au dispositif microfluidique, le faisceau laser est dirigé directement sur le fluide de la gaine hydrodynamique dans le canal commun. En effet, dans ce deuxième mode de réalisation, le transducteur 31, 32 est constitué par une portion du fluide de gaine qui est éclairée par le faisceau laser et qui est apte à absorber directement le rayonnement de la source laser. On choisit la longueur d'onde de la source laser pour qu'elle soit absorbée par le fluide de gaine 21 et/ou 22. Par exemple le fluide de gaine contient des particules absorbantes, par exemple des particules d'or afin d'absorber un rayonnement laser de longueur d'onde comprise entre 500nm et 700nm, ou des particules de graphite. Ce deuxième mode de réalisation permet plus facilement de balayer le faisceau laser sur une zone de chauffage de taille et de dimensions adaptées en fonction de l'application, par exemple pour du tri multicritère vers plusieurs canaux de sortie.
- [0083] Selon le troisième mode de réalisation, la source d'énergie comprend une source de courant électrique et les transducteurs 31, 32 sont de type électro-thermique. Par exemple, chaque transducteur électro-thermique comprend une résistance chauffante

ou un élément dissipatif inductif. De tels transducteurs électro-thermiques sont reliés à une source de courant électrique qui est configurée pour alimenter séquentiellement chaque transducteur électro-thermique. Le transducteur électro-thermique 31, respectivement 32, est en contact avec la gaine hydrodynamique du premier, respectivement deuxième, fluide de gaine dans le canal commun 4 pour permettre un échange thermique. Les transducteurs électro-thermiques 31, 32, sont isolés électriquement par rapport au(x) fluide(s) de gaine. Un transducteur électro-thermique peut avoir des formes variées. Les différentes variantes de forme et de nombre de transducteurs décrites en lien avec la [Fig.9] s'appliquent également à ce mode de réalisation.

[0084] La [Fig.4] représente un système microfluidique 200 adapté pour contrôler le fonctionnement de la puce microfluidique 100. Le système microfluidique 200 comporte un système de micro-pompes ou de pousses-seringues pour injecter les fluides d'entrée 20, 21, 22 dans les entrées 5, 6, 7.

[0085] Le système microfluidique 200 comporte aussi une source d'énergie 40. Dans le premier et le deuxième mode de réalisation, la source d'énergie 40 est une source laser adaptée pour générer des impulsions laser. Par exemple, la source laser 40 peut être un faisceau laser continu modulé, avec des durées d'impulsions comprises par exemple entre 1 μ s et 10 ms. En variante, la source laser 40 est un laser à impulsions générant des impulsions ultrabrèves par exemple picosecondes ou femtosecondes. Dans le troisième mode de réalisation, la source d'énergie 40 est une alimentation électrique, adaptée pour délivrer ou non un courant électrique. La source d'énergie 40 permet d'apporter une quantité d'énergie déterminée aux transducteurs 31, 32 qui transforment cette énergie en source de chaleur locale. Dans le premier mode de réalisation, les transducteurs 31, 32 sont des transducteurs photo-thermiques solides, sous forme de pastille ou de tige métallique par exemple. Dans le deuxième mode de réalisation, les transducteurs 31, respectivement 32 sont des transducteurs photo-thermiques constitués chacun par une portion du fluide de gaine qui est éclairée par le faisceau laser 41, respectivement 42. Dans le troisième mode de réalisation, les transducteurs 31, 32 sont des transducteurs électro-thermiques solides.

[0086] Dans les premiers et deuxièmes modes de réalisation, la source laser 40 est configurée pour générer un premier faisceau laser 41 en direction d'un premier transducteur 31 dans une première zone de chauffage et respectivement un deuxième faisceau laser 42 en direction d'un deuxième transducteur 32 dans une deuxième zone de chauffage. De façon avantageuse, le premier faisceau laser 41 est focalisé sur le premier transducteur 31, respectivement le deuxième faisceau laser 42 est focalisé sur le deuxième transducteur 32. Par exemple, le premier faisceau laser 41 est focalisé sur une zone de dimensions comprises entre 1 et 20 μ m, par exemple un carré de 3 μ m de côté.

[0087] Dans le troisième mode de réalisation, la source 40 de courant électrique est reliée aux transducteurs électro-thermiques (par exemple des résistances chauffantes). Le système microfluidique 200 comprend un système de commutation configuré pour appliquer une ou plusieurs impulsions électriques sélectivement sur le premier transducteur 31 et/ou le deuxième transducteur 32. Dans ce cas, la durée d'une impulsion électrique apte à chauffer le transducteur est généralement comprise entre $1\mu\text{s}$ et 1ms .

[0088] De façon optionnelle, le système microfluidique 200 comporte une unité de détection 50. L'unité de détection 50 est par exemple basée sur un système de détection d'un signal de fluorescence émis par des particules marquées par un marqueur fluorescent dans le fluide échantillon focalisé hydrodynamiquement et passant dans le canal commun 4. L'unité de détection 50 est positionnée en amont des transducteurs 31, 32 et des zones de chauffage. Ainsi, on détecte un signal représentatif d'une particule dans une zone du fluide échantillon 20 qui ne risque pas d'être perturbée par une élévation de température de la zone de chauffage. Ce signal de détection est transmis à un contrôleur 10 qui pilote la source d'énergie 40, par exemple la source laser. On détecte un signal de présence d'une particule avant d'appliquer au moins une impulsion laser ou électrique pour chauffer le fluide de gaine en aval du dispositif de détection. La distance entre l'unité de détection 50 et les transducteurs 31, 32 est généralement comprise entre $2\mu\text{m}$ et 2mm , par exemple entre 20 et $500\mu\text{m}$, par exemple de $50\mu\text{m}$. Compte tenu de la vitesse d'écoulement des fluides, la durée entre la détection d'une particule et le chauffage pour dévier le fluide échantillon est généralement comprise entre $1\mu\text{s}$ et 100ms , par exemple entre $5\mu\text{s}$ et 10ms , par exemple de l'ordre de 1ms .

Procédé

[0089] Nous allons maintenant décrire le fonctionnement du dispositif microfluidique 100 tout d'abord en régime permanent d'écoulement des fluides, puis en régime de chauffage impulsif. Pour la clarté de l'exposé, on considère un dispositif microfluidique planaire (quasi 2D) comprenant deux fluides de gaines. Cependant, compte tenu du caractère laminaire des écoulements microfluidiques, le procédé s'applique également dans le cas d'un unique fluide de gaine formant une gaine de révolution autour du fluide échantillon.

[0090] Le fluide échantillon 20 est injecté au centre du canal commun 4 via le canal d'entrée 3. Simultanément, le premier fluide de gaine 21 et le deuxième fluide de gaine 22 sont injectés latéralement de chaque côté du fluide échantillon 20. De cette manière, moyennant un ajustement des débits respectifs du fluide échantillon 20, du premier fluide de gaine 21 et du deuxième fluide de gaine 22, le dispositif microfluidique permet de former une gaine hydrodynamique en au moins en deux dimensions de part et d'autre du fluide échantillon 20 dans le canal commun 4. Le fluide échantillon 20 est

focalisé hydrodynamiquement dans le canal commun 4. On note W la largeur, H la hauteur et L la longueur du canal commun 4. En fonction du ratio entre le débit du fluide échantillon et le débit du fluide de gaine, le fluide échantillon 20 présente une largeur D réduite par rapport à la largeur W par focalisation hydrodynamique.

- [0091] Par exemple, dans un dispositif microfluidique tel qu'illustré sur les figures 2-3, le fluide échantillon 20 est injecté avec un débit de $20 \mu\text{L.h}^{-1}$ et le premier et le deuxième fluide de gaine 21, 22 ont un débit identique de $50 \mu\text{L.h}^{-1}$. La largeur W du canal commun est de $25 \mu\text{m}$, la profondeur H du canal commun de $7 \mu\text{m}$ et la longueur L d'environ $74 \mu\text{m}$. La largeur D de chaque canal d'entrée est de $11 \mu\text{m}$. La distance P entre la zone de chauffage 31, 32 et le début du canal de sortie 31, 32 est comprise entre 5 et $30 \mu\text{m}$. La distance G entre le début du canal de sortie 31, 32 et la pointe de la jonction Y est comprise entre 10 et $30 \mu\text{m}$. Le fluide échantillon 20 forme ainsi une veine fluide de largeur D comprise entre 2 et 7 micromètres.
- [0092] Selon un exemple illustré sur la [Fig.5], le dispositif microfluidique comporte deux canaux d'entrée de fluide de gaine 1 et 2 disposés symétriquement par rapport à l'axe longitudinal 14 et deux canaux de sortie 11 et 12, disposés symétriquement par rapport à l'axe longitudinal 14. Le même fluide de gaine, par exemple un mélange composé de 25% d'eau et de 75% de glycérol, est injecté symétriquement via le premier canal d'entrée 1 et le second canal d'entrée 2 avec un même débit, par exemple de $100 \mu\text{L.h}^{-1}$. Le fluide échantillon 20 comprend un liquide porteur à base de PBS et des nanoparticules ou nano-objets dispersés. Dans ce cas, le fluide échantillon 20 focalisé hydrodynamiquement est situé au centre du canal commun 4, à équidistance des deux faces latérales 17.
- [0093] Une fois focalisé, le fluide échantillon 20 est dirigé vers un embranchement à au moins deux branches selon le type de dispositif (figures 5, 7, 8).
- [0094] Nous considérons tout d'abord un régime permanent ou d'équilibre de fonctionnement du dispositif microfluidique, c'est-à-dire en présence d'un débit du fluide de gaine et du fluide échantillon et en absence d'application d'une source laser ou d'une alimentation électrique sur les transducteurs opto- ou électro-thermiques 31, 32, 33, 34.
- [0095] Dans l'exemple de réalisation illustré sur la [Fig.5], en régime permanent, le fluide échantillon 20 se sépare en deux veines fluides 120 et 220 au niveau de la jonction Y . La veine échantillon 120 et le premier fluide de gaine 21 s'écoulent dans le premier canal de sortie 11 tandis que la veine échantillon 220 et le deuxième fluide de gaine 22 s'écoulent dans le deuxième canal de sortie 12. Chaque veine fluide 120, 220 présente approximativement la moitié du débit du fluide échantillon 20 dans le canal commun 4.
- [0096] Dans l'exemple de réalisation à trois canaux de sortie illustré sur la [Fig.7], en régime permanent, le fluide échantillon 20 s'écoule dans le troisième canal 13 de

sortie, dans l'axe longitudinal 14 du canal commun 4 tandis que le premier fluide de gaine 21 s'écoule principalement dans le premier canal de sortie 11 et le deuxième fluide de gaine 22 s'écoule principalement dans le deuxième canal de sortie 12.

- [0097] En variante, lorsque la disposition des canaux d'entrée 1 et 2 est dissymétrique et/ou lorsque le débit du premier fluide de gaine 21 est différent du débit du deuxième fluide de gaine 22 (cf. [Fig.8]), en régime permanent, le fluide échantillon 20 et le deuxième fluide de gaine 22 s'écoulent dans le deuxième canal de sortie 12 tandis que le premier fluide de gaine 21 s'écoule principalement dans le premier canal de sortie 11.
- [0098] En lien avec les figures 9 et 10, nous considérons maintenant un régime de commutation à la demande du dispositif microfluidique, c'est-à-dire en présence d'un débit du fluide de gaine et du fluide échantillon et en appliquant une séquence d'au moins une impulsion d'une source d'énergie, laser ou alimentation électrique, sur au moins un transducteur 31, 32 dans une zone de chauffage.
- [0099] Pour la clarté de l'exposé, on considère un dispositif microfluidique à deux canaux de sortie symétriques selon le premier mode de réalisation. L'homme du métier adaptera aisément le procédé aux autres modes de réalisation. Comme illustré sur la [Fig.9], on applique un premier faisceau laser 41 sur le premier transducteur 31. Le premier faisceau laser 41 est configuré pour être absorbé par le premier transducteur 31. A cet effet, le premier faisceau laser 41 est focalisé sur le premier transducteur 31 et présente une longueur d'onde apte à être absorbée par le premier transducteur 31. Par exemple, on utilise un laser générant, à la demande, des impulsions à une longueur d'onde comprise entre 500 nm et 800 nm, par exemple de 660 nm, focalisé avec une taille de faisceau de l'ordre de 2 μm . On applique une impulsion laser ou une série d'impulsions laser pour chauffer le premier transducteur 31. Le faisceau laser traverse le dispositif microfluidique 100 avant d'être absorbé par le premier transducteur 31. On souligne ici que dans cet exemple, le premier faisceau laser 41 ne traverse pas le premier fluide de gaine 21 et n'est pas absorbé directement par le fluide de gaine. Au contraire, l'énergie du faisceau laser est focalisée et absorbée par le premier transducteur 31. Sous cette illumination, le premier transducteur 31 s'échauffe et chauffe localement par contact le premier fluide de gaine 21 dans une première zone de chauffage. On observe que la zone de chauffage reste localisée dans le fluide de gaine. Par exemple, pour une illumination laser de 70 nJ, l'élévation locale de température est de 100°C pendant 30 μs sur une zone de 3 μm de diamètre. Cet échauffement local du premier fluide de gaine 21 modifie la viscosité du premier fluide de gaine 21, ce qui modifie l'écoulement du premier fluide de gaine 21 et par conséquence celui du fluide échantillon 20. Dans un exemple où le premier fluide de gaine 21 est constitué d'un mélange de 25% d'eau et 75% de glycérol, la viscosité du premier fluide de gaine 21 varie localement du fait que l'élévation locale de température est de 100°C. Cette

variation locale de viscosité modifie localement la direction et la vitesse d'écoulement du premier fluide de gaine 21. Comme illustré sur la [Fig.9], ce chauffage local permet de dévier le fluide échantillon 120 pour qu'il s'écoule uniquement dans le premier canal de sortie 11, au lieu d'être réparti entre les deux canaux de sortie comme dans le régime permanent. Néanmoins, l'échauffement local et bref autour du premier transducteur 31 dans une première zone de chauffage est limité à un petit volume du premier fluide de gaine 21, qui est évacué par le flux du fluide de gaine et ne modifie pas la température du fluide échantillon 20 ni du deuxième fluide de gaine 22. Des particules fragiles situées dans le fluide échantillon que l'on souhaite détecter et trier ne sont donc pas affectées par cet échauffement local et bref malgré la proximité de la source locale de chauffage.

[0100] De manière séquentielle, on interrompt le premier faisceau laser 41 et on applique un deuxième faisceau laser 42 sur le deuxième transducteur 32. Le deuxième faisceau laser 42 est configuré pour être absorbé par le deuxième transducteur 32. Une même source laser 50 peut générer alternativement le premier faisceau laser 41 et le deuxième faisceau laser 42. En variante, on utilise une source laser pour générer le premier faisceau laser 41 et, séquentiellement, une autre source laser pour générer le deuxième faisceau laser 42. Le deuxième faisceau laser 42 est focalisée sur le deuxième transducteur 32 et présente une longueur d'onde apte à être absorbée par le deuxième transducteur 32. On applique une seule impulsion laser ou une série d'impulsions laser 42 pour chauffer le deuxième transducteur 32. Dans un exemple du premier mode de réalisation, le deuxième faisceau laser 42 traverse le dispositif microfluidique 100 avant d'être absorbé par le deuxième transducteur 32. Ici aussi, le deuxième faisceau laser 42 ne traverse pas le deuxième fluide de gaine 22 et n'est pas absorbé directement par le fluide de gaine. Au contraire, l'énergie du deuxième faisceau laser pulsé 42 est focalisée et absorbée par le deuxième transducteur 32. Sous cette illumination, le deuxième transducteur 32 s'échauffe et chauffe localement par contact le deuxième fluide de gaine 22 dans une deuxième zone de chauffage. Cet échauffement local et bref du deuxième fluide de gaine 22 modifie la viscosité du deuxième fluide de gaine 22, ce qui modifie l'écoulement du deuxième fluide de gaine 22 et par conséquent du fluide échantillon 20. Ce chauffage local permet de commuter l'orientation du fluide échantillon 20 pour qu'il s'écoule alors dans le deuxième canal de sortie 12. Le dispositif microfluidique permet ainsi de commuter à la demande le fluide échantillon 20 du premier canal de sortie 11 vers le deuxième canal de sortie 12 et vice versa.

[0101] En chauffant soit le premier transducteur 31 soit le deuxième transducteur 32, le dispositif microfluidique 100 permet de contrôler le canal de sortie du fluide échantillon, comme illustré sur la [Fig.11].

[0102] Par une application séquentielle alternée d'impulsions laser sur les transducteurs 31

et 32, le dispositif microfluidique 100 permet de d'extraire une portion 120 du fluide échantillon sélectivement vers le premier canal de sortie 11 et/ou d'extraire une autre portion 220 du fluide échantillon sélectivement vers le deuxième canal de sortie 12. Le dispositif microfluidique 100 de la présente divulgation permet de manipuler des objets de très petite taille, par exemple des nano-objets ou des cellules biologiques fragiles, sans altérer leur intégrité ou leur viabilité. De plus, le dispositif microfluidique 100 de la présente divulgation permet d'atteindre une fréquence de commutation ou d'extraction d'au moins 10 kHz, c'est-à-dire de plusieurs ordres de grandeur supérieure à la fréquence maximale atteinte par la plupart des dispositifs micro-fluidiques antérieurs, notamment pour la manipulation de nanoparticules.

[0103] De façon avantageuse, le système microfluidique utilise un signal de détection de particules provenant de l'unité de détection 50 pour déclencher le chauffage du premier transducteur 31 ou du deuxième transducteur 32. En fonction de la détection ou non de particules recherchées, il est ainsi possible d'extraire une portion du fluide échantillon vers l'un ou l'autre des canaux de sortie pour effectuer un tri en fonction du signal détecté.

[0104] Dans le mode de réalisation à trois canaux de sortie, on utilise avantageusement un signal de détection apte à distinguer deux catégories de particules distinctes de façon à orienter une première catégorie de particules correspondant à un premier signal de détection vers le premier canal de sortie 11, et à orienter une deuxième catégorie de particules correspondant à un deuxième signal de détection vers le deuxième canal de sortie 12. En absence de signal de détection, le fluide échantillon est dirigé, comme en régime permanent, vers le troisième canal de sortie 13, qui correspond à une sortie décharge. Les particules de la première catégorie sont ensuite collectées via la sortie 8 tandis que les particules de la deuxième catégorie sont ensuite collectées via la sortie 9.

[0105] Le dispositif de la présente divulgation présente l'avantage de permettre de fractionner la veine du fluide échantillon 20 en portions 120, 130, 220 sans requérir nécessairement d'encapsulation préalable. On extrait ainsi des tronçons isolés de fluide échantillon s'écoulant à l'intérieur du fluide de gaine. Le volume isolé est généralement inférieur au picolitre. Dans certaines applications, l'étape d'encapsulation peut être supprimée pour un gain de temps substantiel.

[0106] La présente divulgation utilise un modèle d'écoulement dans une approximation de canal commun peu profond (ou « shallow channel » en terminologie anglophone) pour modéliser le fonctionnement du dispositif microfluidique. L'axe d'écoulement dans le canal commun est parallèle à l'axe X du repère orthonormé. Le fluide échantillon 20 est par exemple constitué d'eau. Les fluides de gaine 21, 22 sont constitués d'un même mélange d'eau et de glycérol. La viscosité du fluide échantillon 20 et des fluides de gaine 21, 22 est calculée à partir de la publication Cheng N.-S. (Formula for viscosity

of a glycerol-water mixture, Ind. Eng. Chem. Res., 47 :3285–3288, 2008) à laquelle la publication Volker et Kähler (Density model for aqueous glycerol solutions, Experiments in Fluids, 75, 2018) a apporté des corrections sur le modèle volumique. Nous appliquons un débit de 20 $\mu\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$ au fluide échantillon 20 et un identique de 50 $\mu\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$ au premier fluide de gaine 21 et au deuxième fluide de gaine 22. Une condition de non-glissement est imposée sur toutes les parois internes et les deux branches de la jonction Y forment les deux canaux de sortie 11, 12. La modélisation basée sur une méthode de champ de phase met en évidence l'interface entre le fluide échantillon et le fluide de gaine. La position de l'interface est suivie à travers la résolution d'une équation de transport. De plus, la minimisation de l'énergie de mélange permet de déterminer les mouvements de l'interface. Ce modèle est basé sur le système d'équations suivant.

[0107] [Math.1]

$$\rho_j \left(\frac{\partial \mathbf{u}_j}{\partial t} + (\mathbf{u}_j \cdot \nabla) \mathbf{u}_j \right) = -\nabla p + \eta_j \nabla^2 \mathbf{u}_j - 12\eta_j \frac{\mathbf{u}_j}{\epsilon_j^2}$$

[0108] [Math.2]

$$\rho_j \nabla \cdot \mathbf{u}_j = 0$$

[0109] [Math.3]

$$\rho_j C_{pj} \left(\frac{\partial T_j}{\partial t} + (\mathbf{u}_j \cdot \nabla) T_j \right) = k_j \nabla^2 T_j + Q_j$$

[0110] [Math.4]

$$\frac{\partial \phi_j}{\partial t} + (\mathbf{u}_j \cdot \nabla) \phi_j = \nabla \cdot \lambda \nabla \psi_j$$

[0111] [Math.5]

$$\psi_j = -\nabla \cdot \epsilon^2 \nabla \phi_j + (\phi_j^2 - 1) \phi_j$$

[0112] L'équation Math1 représente la conservation de quantité de mouvement, l'équation Math2 la conservation de masse, l'équation Math3 la conservation d'énergie et les équations Math4 et Math5 le transport du champ de phase. L'indice $j=1$ représente le fluide échantillon et l'indice $j=2$ représente le fluide de gaine. ρ_j représente la masse volumique de chaque phase fluide, $\mathbf{u}_j = (u_{xj}, u_{yj})$ représente le champ de vitesse, p_j la

pression, η_j la viscosité dynamique et e_z la profondeur des canaux de la puce microfluidique ; C_{pj} représente la capacité calorifique, T_j représente le champ de température, k_j le coefficient de conduction et Q_j le terme source, Φ_j est une variable de champ de phase et Ψ_j est une variable auxiliaire de champ de phase. Le paramètre $\lambda = 3\epsilon\sigma/\sqrt{8}$ est la densité d'énergie libre du mélange et σ la tension interfaciale entre les phases 1 (fluide échantillon) et 2 (fluide de gaine).

- [0113] Des résultats de cette modélisation sont illustrés sur les figures 8 et 10. L'interface entre le fluide échantillon et le fluide de gaine est représentée en trait noir sur les figures 8 à 10.
- [0114] Selon un mode de fonctionnement, on applique une ou une série d'impulsion laser 41 uniquement sur le premier transducteur 31 pour dévier le fluide échantillon sélectivement vers le premier canal de sortie 11. On interrompt la série d'impulsion laser 41, puis on applique une ou une autre série d'impulsion laser 42 uniquement sur le deuxième transducteur 32 pour dévier le fluide échantillon sélectivement vers le deuxième canal de sortie 12.
- [0115] Selon un autre mode de fonctionnement, on applique une seule impulsion laser 41 pendant une durée brève sur le premier transducteur 31 pour extraire une portion 120 du fluide échantillon et la diriger vers le premier canal de sortie 11.
- [0116] Selon un autre exemple ([Fig.10]), on applique une séquence comprenant une première impulsion laser 41 sur le premier transducteur 31 et une deuxième impulsion laser 42 sur le deuxième transducteur 32 pour extraire une portion 130 du fluide échantillon vers le premier canal de sortie 11. Par exemple, on applique des impulsions laser ayant chacune une durée de 50 μ s, avec une durée de cycle de 100 μ s (soit un rapport cyclique de 50%) et une fréquence de répétition de 10^4 Hz. Chaque impulsion laser utilisée pour chauffer le fluide de gaine d'un côté ou de l'autre a une énergie totale de 70 nJ. La distance P de la zone de chauffage 31, respectivement 32, jusqu'au début du canal de sortie 11, respectivement 12, est de 5 μ m.
- [0117] Dans une telle séquence à deux impulsions, on a constaté que l'ajustement du délai entre la première impulsion laser 41 et la deuxième impulsion laser 42, dans une séquence par ailleurs identique, permet avantageusement d'ajuster le volume de la portion 130 du fluide échantillon extraite. Ce procédé permet aisément de dimensionner individuellement le volume de chaque portion 130 du fluide échantillon extrait.
- [0118] La [Fig.11] représente une simulation du débit de fluide échantillon s'écoulant dans le premier canal de sortie 11 et respectivement dans le deuxième canal de sortie 12 en fonction du temps en appliquant une série d'impulsions laser 41, 42 alternées entre les deux zones de chauffage 31, 32 à une fréquence de 10^4 Hz avec les paramètres indiqués ci-dessus. On observe une oscillation du débit du fluide échantillon dans

chaque canal de sortie qui correspond à une déviation du jet de fluide d'une amplitude d'environ $\pm 3 \mu\text{m}$ au niveau de l'embranchement de la jonction Y. On observe une commutation du fluide échantillon entre les deux canaux de sortie à la fréquence de 10^4 Hz.

- [0119] La fréquence d'oscillation du jet peut atteindre plusieurs kHz, par exemple 2kHz, 4 kHz, ou 10 kHz
- [0120] On a aussi réalisé une simulation du débit de fluide échantillon s'écoulant dans le premier canal de sortie 11 en fonction du temps en appliquant une série d'impulsions laser 41 avec les mêmes paramètres que ci-dessus pour une distance P entre la zone de chauffage 31 et la jonction Y ayant différentes valeurs, par exemple de $10 \mu\text{m}$ et respectivement de $25 \mu\text{m}$. On observe un décalage temporel entre les deux courbes de débit. On en déduit que la position de la zone de chauffage détermine de façon critique la commutation du fluide échantillon vers le premier canal de sortie 11 ou vers le deuxième canal de sortie 12. Ce paramètre P n'était a priori pas identifié comme étant critique pour déterminer le canal de sortie vers lequel la portion 130 de fluide est extraite.
- [0121] La simulation montre que la déviation du fluide échantillon change lorsque la distance P varie, toutes les autres conditions restant identiques. Par exemple, pour une distance P égale à $5\mu\text{m}$, on observe dans la simulation ci-dessus que le fluide échantillon est dévié vers le canal de sortie qui est du même côté que la zone de chauffage, par rapport à l'axe longitudinal 14. Pour une distance P égale à $10\mu\text{m}$, on observe par une simulation basée sur le modèle ci-dessus que le fluide échantillon est dévié vers le canal de sortie qui est du même côté que la zone de chauffage, par rapport à l'axe longitudinal 14. Pour une distance P égale à $25\mu\text{m}$, on observe par simulation que le fluide échantillon est dévié vers le canal de sortie qui est du côté opposé de la zone de chauffage, par rapport à l'axe longitudinal 14.
- [0122] Sans être lié par une théorie, le chauffage local du fluide de gaine dans la partie du canal commun où le fluide échantillon est focalisé hydrodynamiquement, juste en amont de la jonction des canaux de sortie, crée un effet de pince ou de torsion du fluide échantillon, qui permet de l'orienter vers l'un ou l'autre canal de sortie. Selon la distance P entre la zone de chauffage, la torsion du fluide échantillon permet de le dévier vers un canal de sortie ou vers l'autre canal de sortie. De plus, cet effet de torsion permet de sectionner le fluide échantillon en tronçons isolés orientés sélectivement vers l'un ou l'autre canal de sortie. Suite à la détection d'une particule, il est ainsi possible d'isoler une portion du fluide échantillon contenant cette particule et de dévier cette portion de fluide échantillon contenant la particule détectée vers un canal de sortie déterminé, où elle sera analysée. De façon particulièrement avantageuse, le procédé de la présente divulgation permet d'extraire un volume de fluide échantillon

contenant une et une seule particule détectée et de dévier cette gouttelette vers un canal de sortie prédéterminé (voir [Fig.10]). Le dispositif le procédé microfluidique de la présente divulgation permettent de garantir une grande pureté du fluide extrait et des nano-objets ainsi isolés.

[0123] Le dispositif microfluidique de la présente divulgation ne chauffe pas le fluide de gaine en amont de l'entrée dans le canal commun ni en amont du système de détection. Au contraire, le dispositif microfluidique de la présente divulgation chauffe le fluide de gaine dans le canal commun, en aval du système de détection et en amont des canaux de sortie. Le chauffage étant très localisé dans le fluide de gaine, le fluide échantillon reste à une température constante. La proximité entre l'unité de détection 50, les zones de chauffage 31, 32 et les canaux de sortie 11, 12 permet de commuter très rapidement le fluide échantillon d'un canal de sortie vers un autre canal de sortie tout en évitant les erreurs d'aiguillage. On peut atteindre une fréquence de commutation de 2 kHz, 4kHz, ou 10kHz soit plusieurs ordres de grandeur au-dessus des dispositifs microfluidiques de l'art antérieur.

[0124] La séquence temporelle illustrée sur la [Fig.11] est un exemple pour illustrer une séquence constituée d'alternances de chauffage sur un premier transducteur 31 et sur un deuxième transducteur 32, avec une fréquence de répétition. Ce modèle permet d'évaluer le fonctionnement du dispositif et de déterminer la fréquence maximale à laquelle il peut opérer. En pratique, les séquences ne sont généralement pas prédéterminées, mais adaptées en temps réel en fonction des particules détectées ou non dans le fluide échantillon.

[0125] Un exemple de fonctionnement consiste à extraire une portion du fluide contenant une particule détectée via le module de détection 50. Dans ce cas, on applique une séquence isolée de commutation de chauffage entre le premier transducteur 31 et le deuxième transducteur 32, comme illustré sur la [Fig.12]. Sur la [Fig.12], on a représenté sur les deux courbes du bas, la densité de puissance appliquée par le faisceau laser 41 sur le premier transducteur 31 photo-thermique et respectivement par le faisceau laser 41 sur le deuxième transducteur 32 en fonction du temps. Dans cet exemple, on observe que les impulsions laser ne sont pas appliquées simultanément sur les deux transducteurs photo-thermique, mais successivement. La durée de chaque impulsions laser est ici de l'ordre de 50 μ s. Sur les deux courbes du haut de la [Fig.12], on a représenté en fonction du temps le débit de la veine échantillon 120 extrait dans le premier canal de sortie 11, et, respectivement, le débit de la veine échantillon 220 extrait dans le deuxième canal de sortie 12. Avant l'application des impulsions, en régime stationnaire, la veine de fluide échantillon s'écoule dans le deuxième canal de sortie 12. Juste après l'application des deux impulsions, un très petit volume de la veine échantillon 120 est extrait dans le premier canal de sortie 11 pendant une durée

brève de l'ordre de 100 μ s. On retrouve ensuite le régime stationnaire.

- [0126] Un autre exemple de fonctionnement consiste à extraire successivement, deux portions du fluide contenant chacune une particule détectée successivement via le module de détection 50. Dans ce cas, on applique deux séquences successives de commutation de chauffage entre le premier transducteur 31 et le deuxième transducteur 32.
- [0127] Ces différents exemples reposent donc sur l'application d'une séquence temporelle et spatiale d'impulsions de chauffage localisé, pour permettre d'extraire un tronçon, c'est-à-dire un petit volume, adapté au fluide échantillon à analyser.
- [0128] Dans le cas où une grande concentration d'objets (micro- ou nano-objets) en suspension dans le fluide échantillon 20, la présente divulgation permet d'extraire un volume (un tronçon) aussi petit que possible ne contenant qu'un seul objet par tronçon. Cette séparation en petits volumes permet de compter les objets un par un. Le volume minimal pouvant être extrait est compris entre 50 femtolitres et 1 picolitre selon le débit du fluide échantillon et suivant le délai entre les impulsions laser sur le premier transducteur 31 et le deuxième transducteur 32.
- [0129] Toutefois, un trop petit volume extrait peut être une source d'erreur si l'objet détecté n'est pas inclus dans ce petit volume de fluide. L'ajustement de la séquence temporelle et spatiale peut permettre de régler le volume extrait pour optimiser le tri de façon différente selon les applications. Par exemple, pour extraire une fraction déterminée vers un canal de sortie, on applique successivement une première impulsion sur le premier transducteur 31, une deuxième impulsion sur le deuxième transducteur et une dernière impulsion à nouveau sur le premier transducteur 31. Une telle séquence permet d'éviter les bavures dues à de petits résidus de fluide échantillon, issus d'une simple séquence avec les deux premières impulsions, et pouvant se diriger de façon non contrôlée vers l'une ou l'autre sortie. D'autres séquences plus complexes permettent des tris multicritères.
- [0130] L'utilisation de plusieurs zones de chauffage 31 ou 32 dans le canal commun, éventuellement complétée par l'utilisation de zones auxiliaires de chauffage 33, 34 à l'entrée des canaux de sortie permet des ajustements supplémentaires de la séquence temporelle d'impulsions de chauffage à la fois spatialement et temporellement.
- [0131] Selon une variante, le dispositif microfluidique comporte une pluralité de zones de chauffage 31, respectivement 32, disposées sur un côté du canal commun 4 à la suite les unes des autres dans la direction de l'écoulement des fluides, autrement dit dans la direction de l'axe longitudinal 14. Cette configuration permet d'appliquer une séquence déterminée d'impulsions laser sur les zones successives de chauffage 31 et/ou respectivement 32, en suivant l'écoulement du fluide. Ceci permet d'obtenir une déviation plus importante et modulable du fluide échantillon vers plus de deux canaux de sortie et permet un tri multicritère.

- [0132] En option, le dispositif microfluidique comporte une ou une pluralité de zones de chauffage 33, respectivement 34, disposées sur un côté du premier, respectivement deuxième, canal de sortie 11, respectivement 12. Cette configuration permet d'appliquer une séquence déterminée d'impulsions laser sur la pluralité de zones de chauffage 33 et/ou respectivement 34 ce qui permet par exemple d'optimiser un tri multicritère
- [0133] Le dispositif, système et procédé microfluidique de la présente divulgation permet de trier des objets dans un fluide, en particulier des micro- objets ou même des nano-objets de dimension inférieure à 10 nm.
- [0134] La présente divulgation trouve des applications en biologie (tri d'objets de taille nanométrique), en physique (granulométrie) ou en chimie (purification de sondes nanométriques).
- [0135] Bien entendu, diverses autres modifications peuvent être apportées à l'invention dans le cadre des revendications annexées.

Revendications

- [Revendication 1] Dispositif microfluidique (100) comprenant au moins un canal d'entrée (1, 2) de fluide de gaine et un canal d'entrée (3) de fluide échantillon, au moins deux canaux de sortie (11, 12, 13) et un canal commun (4) disposé entre lesdits canaux d'entrée (1, 2, 3) et lesdits canaux de sortie (11, 12, 13), le canal commun (4) étant relié fluidiquement auxdits canaux d'entrée et de sortie (1, 2, 3, 11, 12, 13), le canal d'entrée (3) de fluide échantillon contenant un fluide échantillon (20) injecté dans le canal commun (4), le au moins un canal d'entrée (1, 2) de fluide de gaine contenant au moins un fluide de gaine (21, 22) injecté dans le canal commun (4) de façon à permettre une focalisation hydrodynamique du fluide échantillon (20) dans le canal commun (4), le canal commun (4) étant configuré pour conduire le fluide échantillon (20) focalisé hydrodynamiquement et le au moins un fluide de gaine (21, 22) en direction desdits au moins deux canaux de sortie (11, 12, 13), caractérisé en ce que le dispositif microfluidique comporte des moyens de chauffage comprenant une source d'énergie (40) et au moins un transducteur, les moyens de chauffage étant disposés pour transmettre sur une durée brève une quantité de chaleur localisée dans ledit au moins un flux de fluide de gaine (21, 22) dans le canal commun (4) en amont d'un embranchement entre lesdits au moins deux canaux de sortie (11, 12, 13), les moyens de chauffage étant aptes à chauffer localement ledit au moins un flux de fluide de gaine (21, 22) dans le canal commun (4) tout en évitant de générer de bulle et de chauffer le fluide de gaine en amont de l'entrée dans le canal commun et en ce que ledit au moins un fluide de gaine présente une variation thermique de viscosité adaptée pour dévier ou extraire une portion (120, 130, 220) du fluide échantillon sélectivement vers un canal de sortie déterminé parmi les au moins deux canaux de sortie (11, 12, 13), le au moins un fluide de gaine (21, 22) présentant à une température de 20°C une viscosité comprise entre 2 mPa.s et 30 000 mPa.s et une variation thermique de viscosité comprise entre 0,2 mPa.s K⁻¹ et 3 000 mPa.s K⁻¹.
- [Revendication 2] Dispositif microfluidique (100) selon la revendication 1 dans lequel le au moins un canal d'entrée (1, 2) de fluide de gaine comprend un premier canal d'entrée (1) et un deuxième canal d'entrée (2), le premier canal d'entrée (1) étant apte à injecter un premier fluide de gaine (21) et le deuxième canal d'entrée (2) étant apte à injecter un deuxième fluide

- de gaine (22).
- [Revendication 3] Dispositif microfluidique (100) selon la revendication 1 ou 2 dans lequel les moyens de chauffage comprennent au moins un transducteur (31, 32) photo-thermique et la source d'énergie comprend une source laser configurée pour générer un faisceau laser (41, 42) focalisé sur ledit au moins un transducteur (31, 32) photo-thermique, ledit au moins un transducteur (31, 32) photo-thermique étant apte à absorber le faisceau laser (41, 42) et à transmettre la chaleur induite par le faisceau laser (41, 42) audit au moins un flux de fluide de gaine (21, 22) par conduction.
- [Revendication 4] Dispositif microfluidique (100) selon les revendications 2 et 3 dans lequel ledit au moins un transducteur (31, 32) photo-thermique comprend au moins un premier transducteur (31) photo-thermique et au moins un deuxième transducteur (32) photo-thermique, ledit au moins un premier transducteur photo-thermique (31) et, respectivement, ledit au moins un deuxième transducteur photo-thermique (32) étant aptes à absorber séquentiellement le faisceau laser (41, 42), de façon à modifier le débit du premier fluide de gaine (21) et, respectivement, du deuxième fluide de gaine (22) pour extraire ladite portion (130) du fluide échantillon.
- [Revendication 5] Dispositif microfluidique (100) selon la revendication 4 dans lequel ledit au moins un premier transducteur photo-thermique (31) comprend une pluralité de transducteurs photo-thermiques disposés sur un côté du canal commun (4) et/ou dans lequel ledit au moins un deuxième transducteur photo-thermique (32) comprend une pluralité de transducteurs photo-thermiques disposés sur un autre côté du canal commun (4) par rapport à un axe longitudinal (14) du canal commun.
- [Revendication 6] Dispositif microfluidique (100) selon l'une des revendications 3 à 5 dans lequel les moyens de chauffage comprennent au moins un troisième transducteur (33) photo-thermique disposé sur un côté du premier canal de sortie et/ou au moins un quatrième transducteur (34) photo-thermique disposé sur un côté du deuxième canal de sortie (12).
- [Revendication 7] Dispositif microfluidique (100) selon l'une des revendications 1 à 6 dans lequel les moyens de chauffage comprennent une source laser configurée pour générer un faisceau laser focalisé dans la gaine hydrodynamique à l'intérieur du canal commun (4) et dans lequel le fluide de gaine est apte à absorber le faisceau laser pour le transformer en chaleur.
- [Revendication 8] Dispositif microfluidique (100) selon l'une des revendication 3 à 7 dans lequel la source laser est adaptée pour émettre une impulsion laser (41,

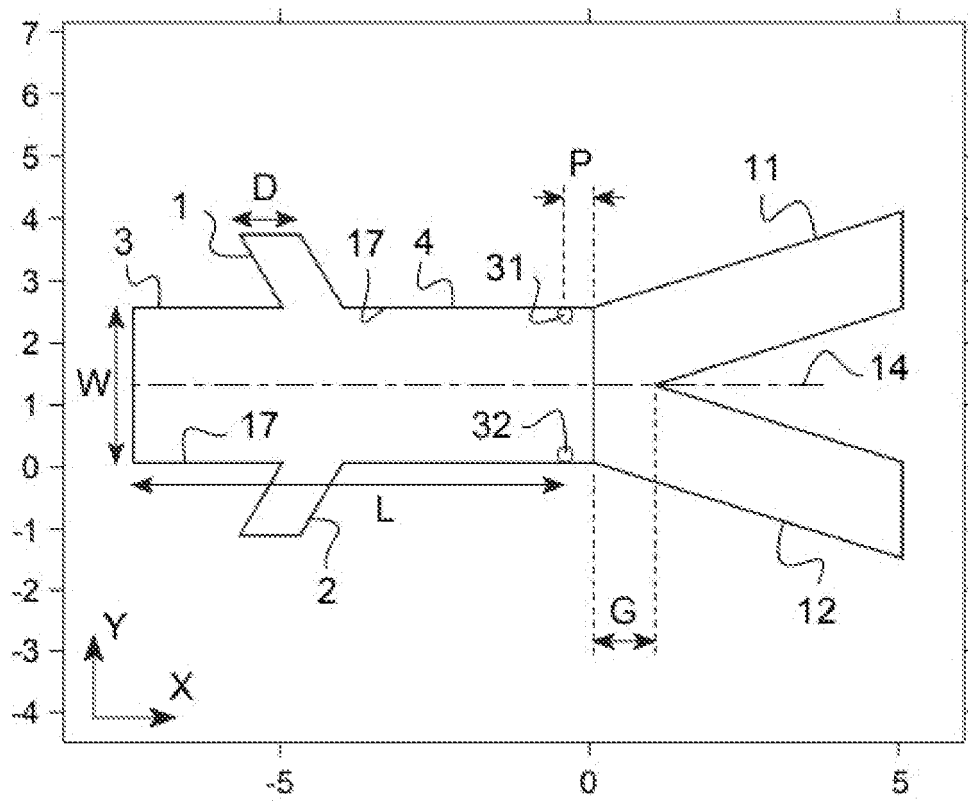
- 42) ayant une énergie comprise entre 10 nJ et 10 μ J sur la durée brève inférieure ou égale à 50 μ s.
- [Revendication 9] Dispositif microfluidique (100) selon l'une des revendications 1 à 8 dans lequel les moyens de chauffage comprennent au moins un transducteur (31, 32) électro-thermique apte à chauffer localement la gaine hydrodynamique.
- [Revendication 10] Dispositif microfluidique (100) selon l'une des revendications 1 à 9 comprenant en outre un module thermoélectrique apte à modifier la température soit du dispositif microfluidique (100) en entier soit du fluide échantillon (20) et/ou du au moins un de fluide de gaine (21, 22) en amont des moyens de chauffage.
- [Revendication 11] Dispositif microfluidique (100) selon l'une des revendications 1 à 10 dans lequel le au moins un fluide de gaine (21, 22) comprend du propylène glycol, de l'huile de lin, ou un mélange contenant de l'eau et du glycérol, ou un mélange d'eau et de glucides.
- [Revendication 12] Système microfluidique (200) comprenant un dispositif microfluidique (100) selon l'une des revendications 1 à 11 et comprenant un module de détection (50) disposé en amont des moyens de chauffage, le module de détection (50) étant configuré pour détecter au moins un signal représentatif d'une nanoparticule dans le fluide échantillon (20) focalisé hydrodynamiquement dans le canal commun (4) et des moyens de rétroaction sur les moyens de chauffage en fonction du signal détecté.
- [Revendication 13] Procédé de manipulation microfluidique comprenant les étapes suivantes : (a) injecter un fluide échantillon (20) dans un canal commun (4) d'un dispositif microfluidique ; (b) injecter au moins un fluide de gaine (21, 22) dans le canal commun (4) pour permettre une focalisation hydrodynamique du fluide échantillon (20) dans le canal commun (4) , le au moins un fluide de gaine (21, 22) présentant à une température de 20°C une viscosité comprise entre 2 mPa.s et 30 000 mPa.s et une variation thermique de viscosité comprise entre 0,2 mPa.s K⁻¹ et 3 000 mPa.s K⁻¹; (c) appliquer une source d'énergie sur une durée brève à au moins un transducteur (31, 32) apte à transmettre une quantité de chaleur localisée dans le au moins un fluide de gaine (21, 22) dans le canal commun (4) en amont d'un embranchement entre lesdits au moins deux canaux de sortie (11, 12, 13), les moyens de chauffage étant aptes à chauffer localement ledit au moins un flux de fluide de gaine (21, 22) dans le canal commun (4) tout en évitant de générer de bulle et de chauffer le fluide de gaine en amont de l'entrée dans le canal commun et

le au moins un fluide de gaine (21, 22) présentant une variation thermique de viscosité adaptée pour dévier ou extraire une portion (120, 130, 220) du fluide échantillon sélectivement vers un canal de sortie déterminé parmi les au moins deux canaux de sortie (11, 12, 13).

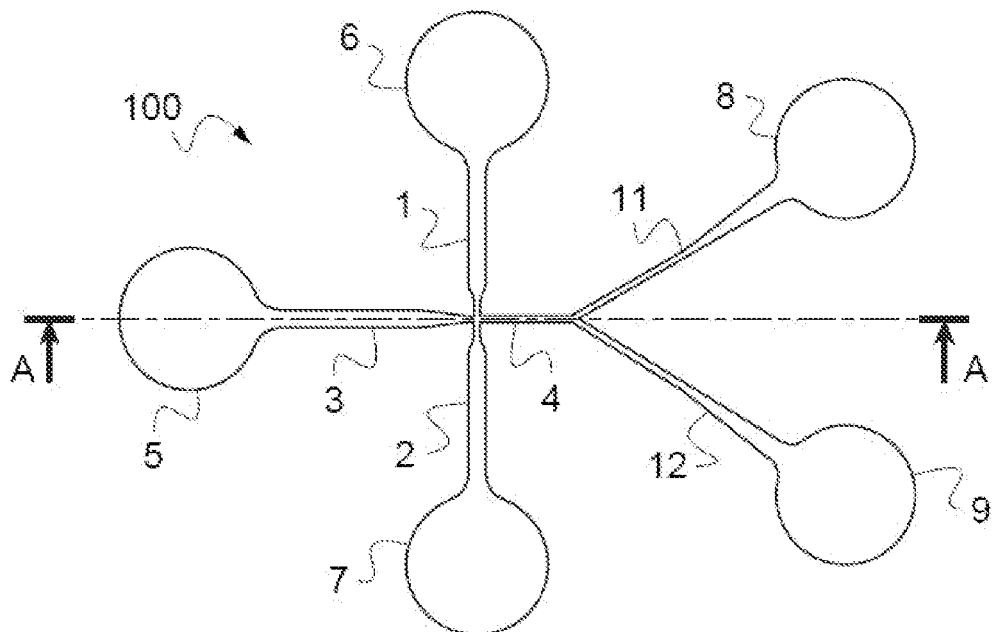
[Revendication 14]

Procédé de manipulation microfluidique selon la revendication 13 dans lequel l'étape c) comprend une séquence temporelle d'étapes c1) et c2), un délai entre l'étape c1) et l'étape c2) étant ajusté de façon à contrôler le volume de la portion (130) du fluide échantillon extraite, dans lequel l'étape c1) comprend appliquer la source d'énergie sur une durée brève à un premier transducteur (31) disposé sur un côté du canal commun (4) de façon à transmettre audit au moins un fluide de gaine (21) dans le canal commun (4) une première quantité de chaleur localisée et dans lequel l'étape c2) comprend appliquer la source d'énergie sur une autre durée brève à un deuxième transducteur (32) disposé sur un autre côté du canal commun (4) par rapport à un axe longitudinal (14) du canal commun de façon à transmettre audit au moins un fluide de gaine dans le canal commun (4) une deuxième quantité de chaleur localisée.

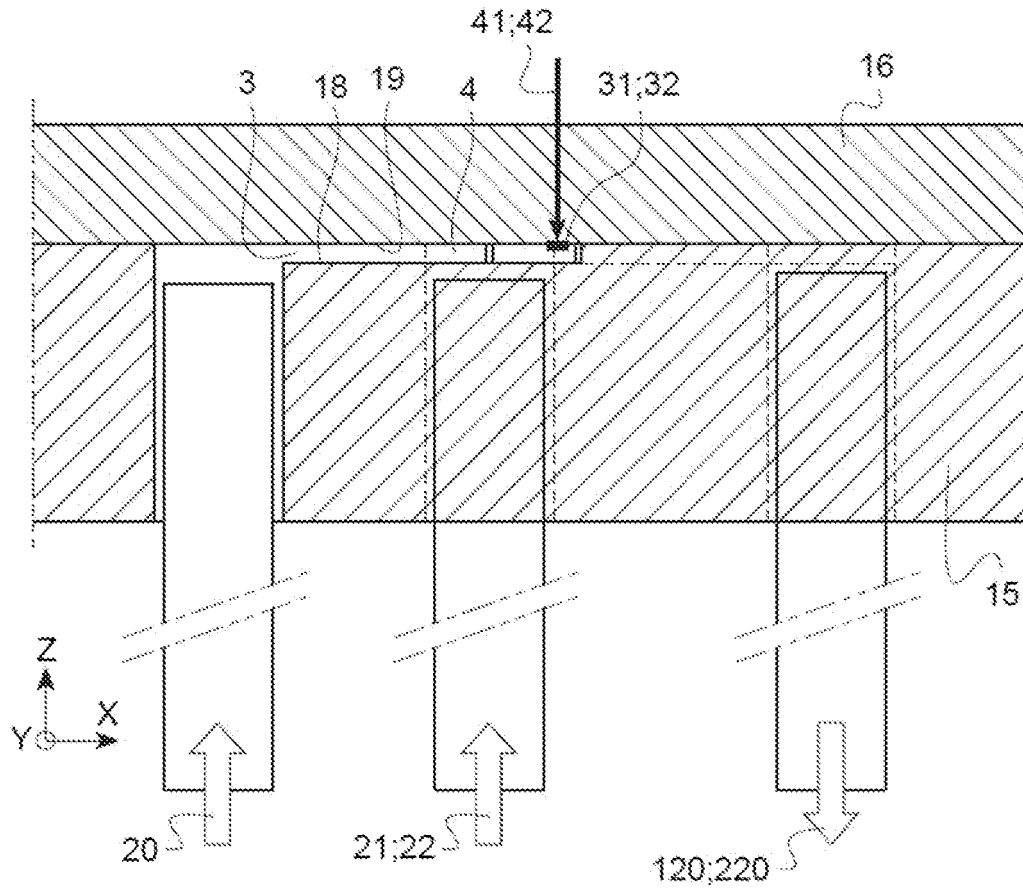
[Fig. 1]



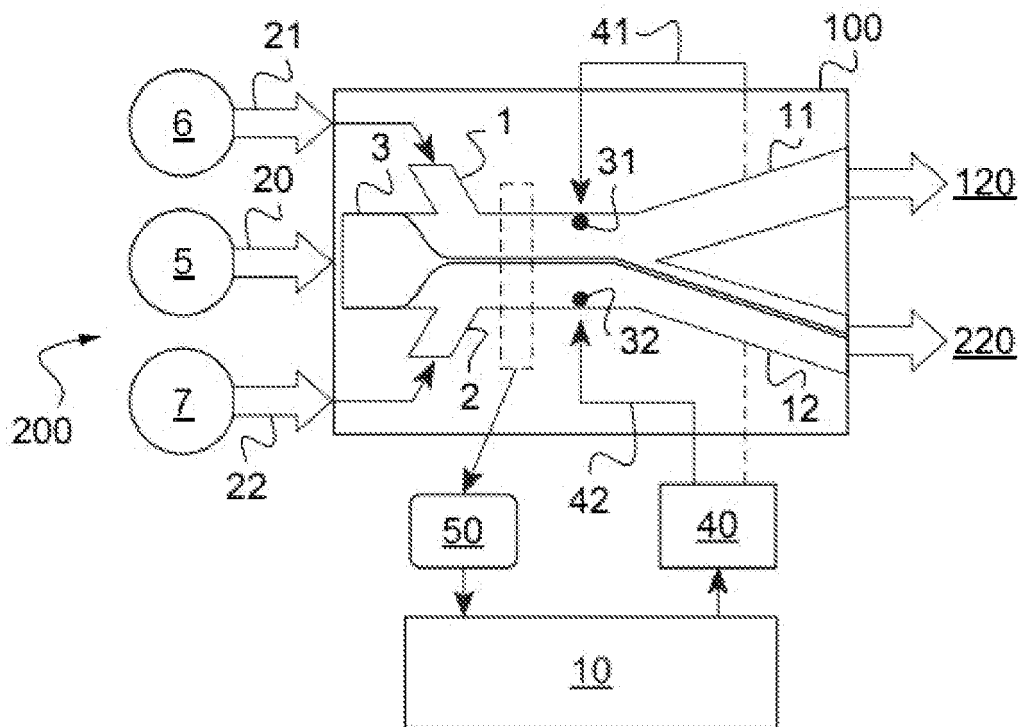
[Fig. 2]



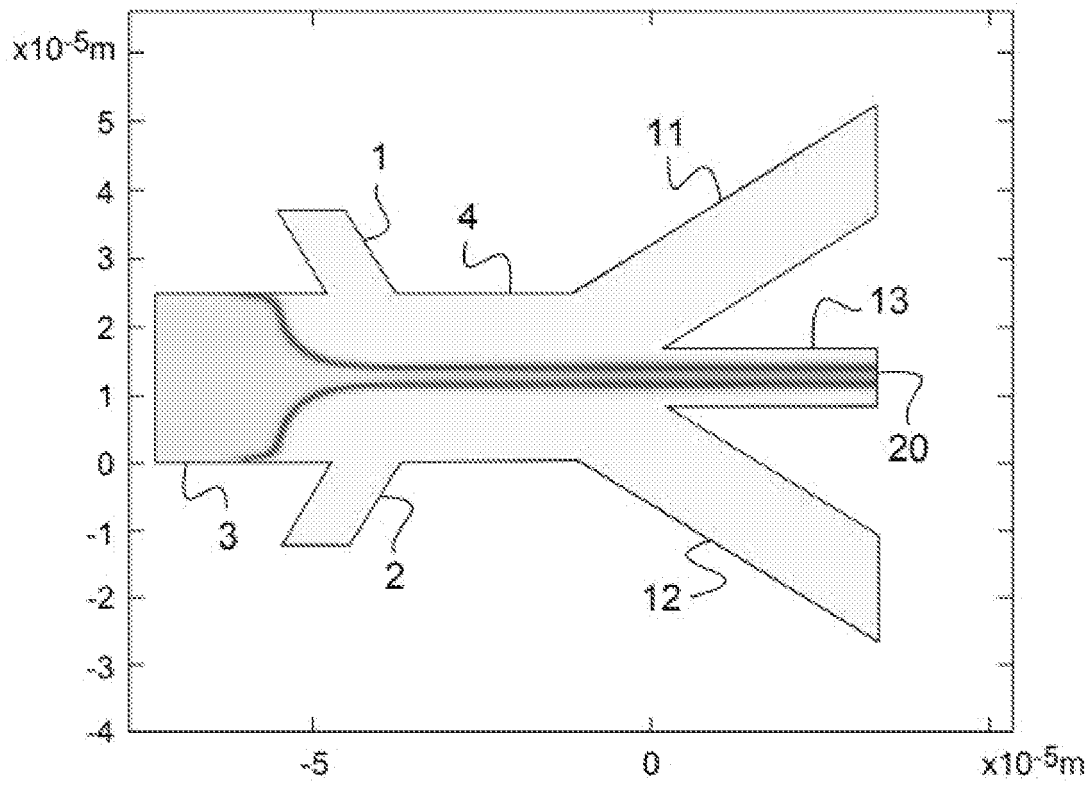
[Fig. 3]



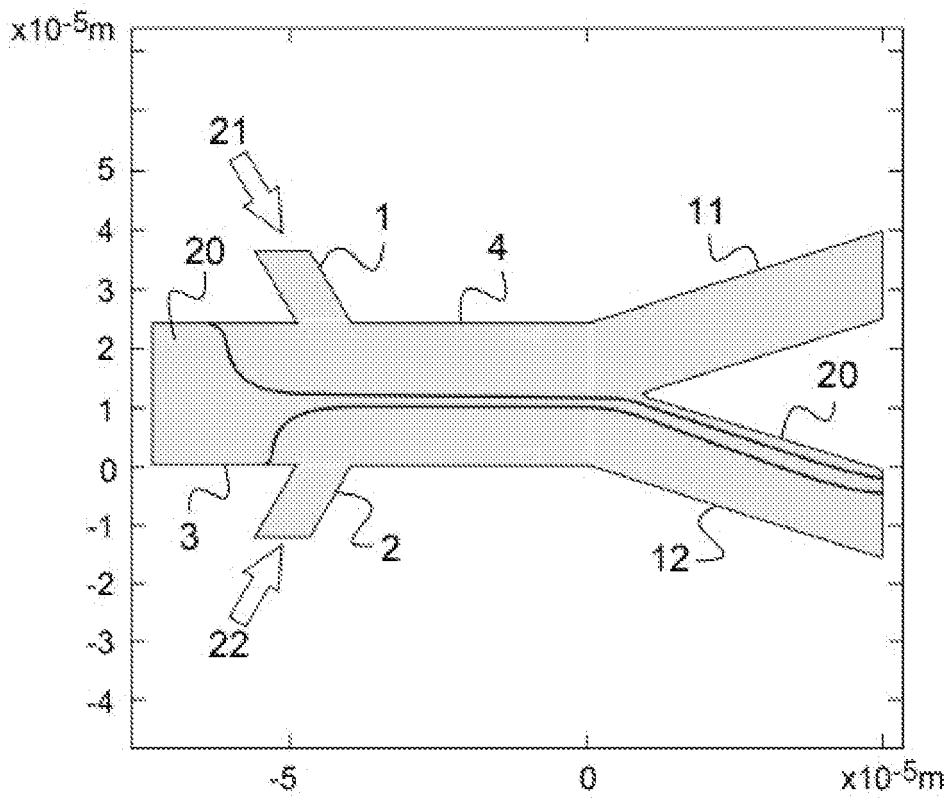
[Fig. 4]



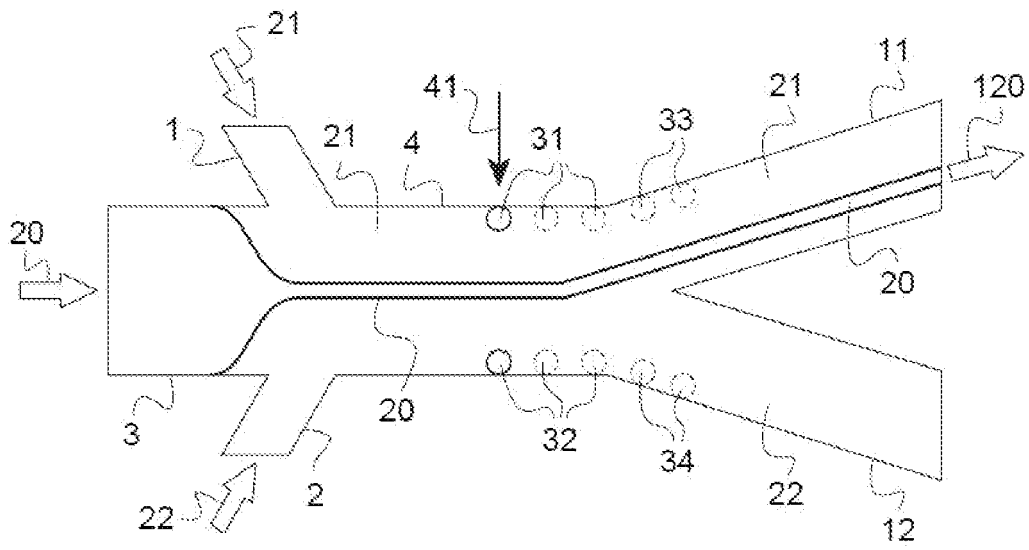
[Fig. 7]



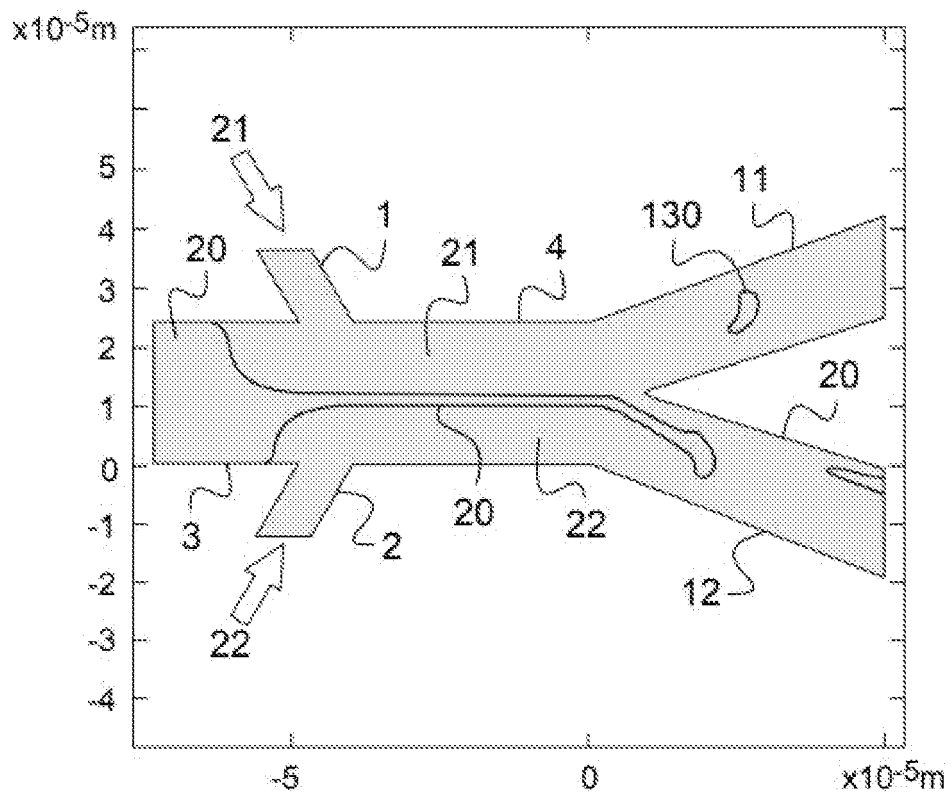
[Fig. 8]



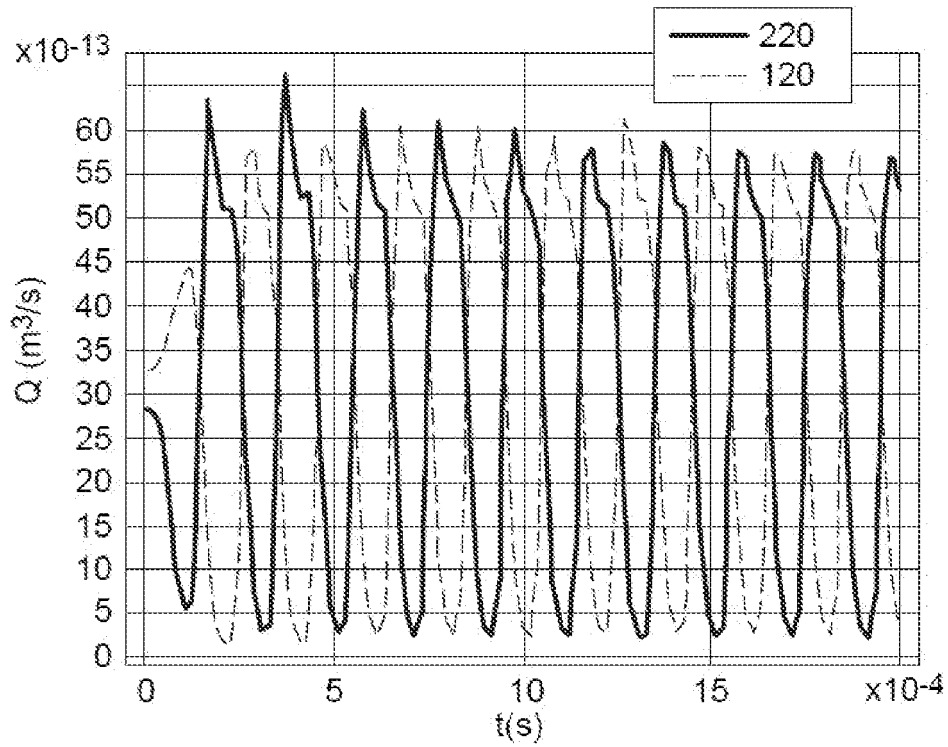
[Fig. 9]



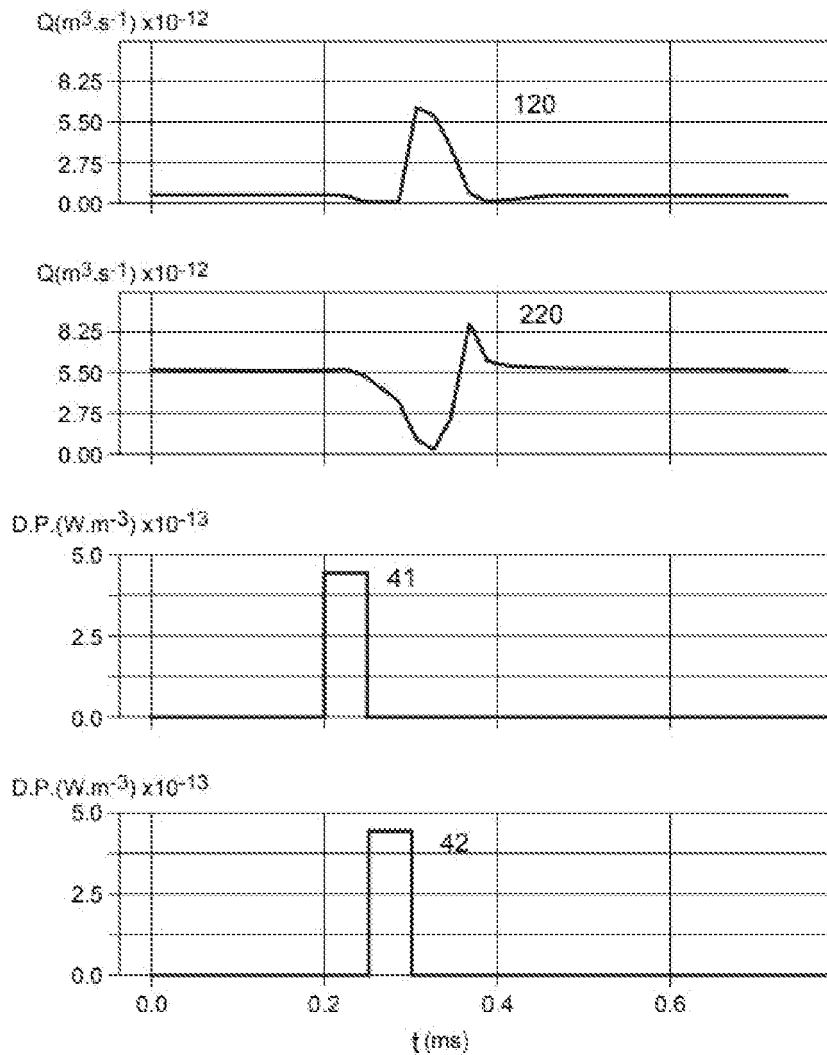
[Fig. 10]



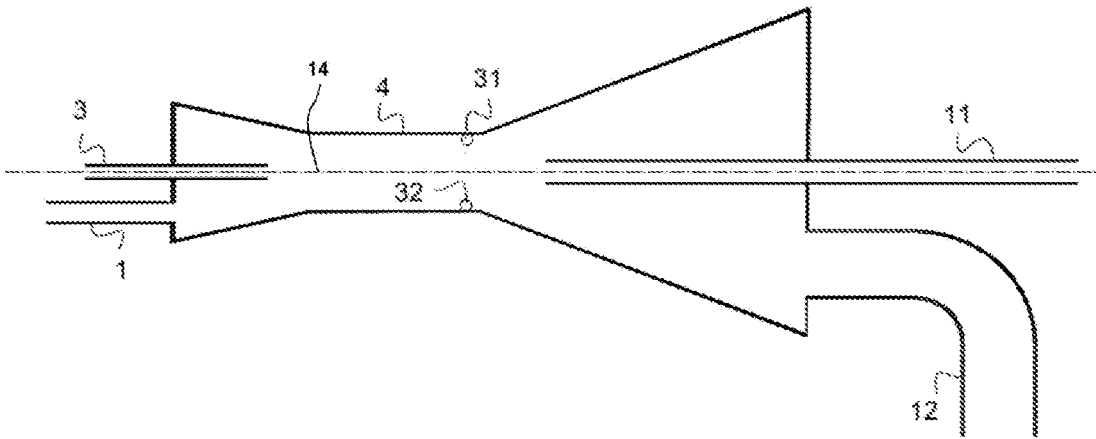
[Fig. 11]



[Fig. 12]



[Fig. 13]



RAPPORT DE RECHERCHE

articles L.612-14, L.612-53 à 69 du code de la propriété intellectuelle

OBJET DU RAPPORT DE RECHERCHE

L'I.N.P.I. annexe à chaque brevet un "RAPPORT DE RECHERCHE" citant les éléments de l'état de la technique qui peuvent être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention, au sens des articles L. 611-11 (nouveau) et L. 611-14 (activité inventive) du code de la propriété intellectuelle. Ce rapport porte sur les revendications du brevet qui définissent l'objet de l'invention et délimitent l'étendue de la protection.

Après délivrance, l'I.N.P.I. peut, à la requête de toute personne intéressée, formuler un "AVIS DOCUMENTAIRE" sur la base des documents cités dans ce rapport de recherche et de tout autre document que le requérant souhaite voir prendre en considération.

CONDITIONS D'ETABLISSEMENT DU PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

Le demandeur a présenté des observations en réponse au rapport de recherche préliminaire.

Le demandeur a maintenu les revendications.

Le demandeur a modifié les revendications.

Le demandeur a modifié la description pour en éliminer les éléments qui n'étaient plus en concordance avec les nouvelles revendications.

Les tiers ont présenté des observations après publication du rapport de recherche préliminaire.

Un rapport de recherche préliminaire complémentaire a été établi.

DOCUMENTS CITES DANS LE PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

La répartition des documents entre les rubriques 1, 2 et 3 tient compte, le cas échéant, des revendications déposées en dernier lieu et/ou des observations présentées.

Les documents énumérés à la rubrique 1 ci-après sont susceptibles d'être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention.

Les documents énumérés à la rubrique 2 ci-après illustrent l'arrière-plan technologique général.

Les documents énumérés à la rubrique 3 ci-après ont été cités en cours de procédure, mais leur pertinence dépend de la validité des priorités revendiquées.

Aucun document n'a été cité en cours de procédure.

**1. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE SUSCEPTIBLES D'ETRE PRIS EN
CONSIDERATION POUR APPRECIER LA BREVETABILITE DE L'INVENTION**

US 2015/328637 A1 (PERRAULT JR DONALD
FRANCIS [US] ET AL)
19 novembre 2015 (2015-11-19)

DE 10 2014 116567 A1 (FRAUNHOFER GES
FORSCHUNG [DE]) 12 mai 2016 (2016-05-12)

EP 3 698 871 A1 (UNIV HANNOVER GOTTFRIED
WILHELM LEIBNIZ [DE] ET AL.)
26 août 2020 (2020-08-26)

US 2011/030808 A1 (CHIOU PEI-YU [US] ET
AL) 10 février 2011 (2011-02-10)

US 6 497 252 B1 (KOEHLER JOHANN MICHAEL
[DE] ET AL) 24 décembre 2002 (2002-12-24)

FR 2 873 171 A1 (CENTRE NAT RECH SCIENT
[FR]; ECOLE POLYTECH [FR])
20 janvier 2006 (2006-01-20)

US 2012/273054 A1 (LOU JANET W [US] ET AL)
1 novembre 2012 (2012-11-01)

**2. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE ILLUSTRANT L'ARRIERE-PLAN
TECHNOLOGIQUE GENERAL**

NEANT

**3. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE DONT LA PERTINENCE DEPEND
DE LA VALIDITE DES PRIORITES**

NEANT