

REPUBLIQUE DU CAMEROUN

Paix-Travail-Patrie

\*\*\*\*\*

UNIVERSITE DE YAOUNDE I

\*\*\*\*\*

ECOLE NORMALE DE YAOUNDE I

\*\*\*\*\*

DEPARTEMENT DE PHYSIQUE



REPUBLIC OF CAMEROON

Peace-Work-Fatherland

\*\*\*\*\*

THE UNIVERSITY OF YAOUNDE I

\*\*\*\*\*

HIGHER TEACHER TRAINING COLLEGE

\*\*\*\*\*

DEPARTMENT OF PHYSICS

## MODÉLISATION DU COMPORTEMENT D'UNE CELLULE VIVANTE DANS L'APPROCHE HAVRILIAK-KIRKWOOD

Mémoire présenté et soutenu en vue de l'obtention du Diplôme  
de Professeur de l'enseignement secondaire 2<sup>ème</sup> grade (DIPES II)  
Par

TADJOUO TELLA Zéphirin

Licencié ès sciences

Matricule : 04Y572

Sous la direction du

Pr ATANGANA Jacques

Maître de Conférences

Année académique: 2015– 2016

# MODÉLISATION DU COMPORTEMENT D'UNE CELLULE VIVANTE DANS L'APPROCHE HAVRILIAK-KIRKWOOD

Présenté par :

**TADJOUO TELLA Zéphirin**

Licencié en physique

Matricule : **04Y572**

Sous la Direction du

Professeur **ATANGANA Jacques**

Maître de Conférences

UY I

Département de Physique

ENS de UY1, le 6 juillet 2016

---

---

# Dédicaces

---

Je dédie ce mémoire à :

- Dieu le maître de toute chose qui m’a donné le souffle et qui me comble de ses bienfaits, en m’entourant des personnes qui m’aiment et dont le souci est ma réussite.
- A mes deux charmantes filles MBOUOPDA TADJOUO Lise et MAYO TADJOUO Qétura,
- A ma tendre épouse Mme TADJOUO TELLA Gaëlle..

---

# Remerciements

---

Nous tenons tout d'abord à remercier le Dieu tout puissant, pour tous les bienfaits qu'il ne cesse de nous accorder.

Nous ne saurons vraiment titrer profit de cette œuvre d'une grande valeur sans remercier de tout cœur les ayans droits à savoir :

- Le Professeur **ATANGANA jacques**, enseignant au Département de Physique à l'ENS de l'Université de Yaoundé I, pour sa disponibilité sans faille, ses remarques, ses conseils et surtout sa rigueur dans le travail malgré ses diverses occupations de tous ordres.
- D'une manière générale, l'ensemble des enseignants du Département de Physique pour la qualité de leurs enseignements dispensés.
- Les honorables membres du jury qui auront la tâche d'apprécier ce travail. Qu'ils trouvent ici l'expression de mes sincères remerciements.
- Monsieur **DJIOKO Jean Paul** , pour sa disponibilité sans faille, ses remarques conseils dans le travail malgré ses diverses occupations.
- Mon épouse **TADJOUO TELLA Gaëlle**, mes filles **MBOUOPDA TADJOUO Lise**, **MAYO TADJOUO Qétura** , Ma nièce **MAFANT Sonita Elsa** ,pour la bonne humeur et la convivialité qu'elles donnent à mon domicile.
- Mon père **M. TELLA Jean**, ma mère **Mme TELLA Alice née MAYO Alice**, Mes **sœurs** et **frères** pour m'avoir accompagné tout au long de mes études et donné la motivation nécessaire pour la réalisation de ce travail.
- Tous mes camarades de promotions pour les débats édifiants de tous les jours.
- A Monsieur **FAHA TAMEBOU Sylvain**, **MOUOFO DEFFO Rodrigue**, **TAJOUO SOUOB Thucydide** et la famille **KUETCHE** pour tous leurs conseils avisés.
- Tous ceux qui ont pu contribuer à l'aboutissement de ce travail. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude.

---

# Table des matières

---

Dédicaces	i
Remerciements	ii
Table des figures	v
Avant-propos	vi
Résumé	vii
Abstract	viii
Introduction générale	1
<b>1 GÉNÉRALITÉS SUR LES BIOCAPTEURS ET BIORECEPTEURS</b>	<b>2</b>
1.1 Définition . . . . .	3
1.2 Les qualités et performances d'un biocapteur . . . . .	4
1.3 Classification des biocapteurs . . . . .	4
1.3.1 Type de reconnaissance moléculaire (biorécepteur) . . . . .	4
1.3.2 Type de transducteur associé . . . . .	5
1.3.3 Classement par espèces détectées . . . . .	5
1.4 les Biorécepteurs . . . . .	5
1.4.1 les Biorécepteurs d'affinité . . . . .	6
1.5 Transducteurs . . . . .	7
1.5.1 Transduction optique . . . . .	8
1.5.2 Transduction piézoélectrique . . . . .	8
1.6 Biocapteurs et diagnostic[2] . . . . .	9
1.6.1 Exemple du diagnostique et du suivi thérapeutique du diabète sucré . . . . .	9

<b>2</b>	<b>MÉTHODE D'ANALYSE DU CARACTÈRE ÉLECTRIQUE DES MILIEUX BIOLOGIQUES</b>	<b>11</b>
2.1	Description sommaire des tissus biologiques et de leurs propriétés électriques . . . . .	11
2.1.1	Structure et composition . . . . .	11
2.1.2	Propriétés électriques . . . . .	12
2.2	Méthodes de caractérisation électrique macroscopique des milieux biologiques . . . . .	13
2.2.1	Mesure avec une sonde à 2 électrodes . . . . .	13
2.2.2	Mesure avec une sonde 4 électrodes . . . . .	15
2.2.3	Mesure avec une sonde coaxiale ou un guide d'onde . . . . .	17
2.2.4	Mesure en espace libre . . . . .	17
2.2.5	Mesure dans une cavité résonante . . . . .	17
2.3	Méthodes de caractérisation électrique microscopique des milieux biologiques . . . . .	18
2.4	Valeurs de conductivité et de permittivité en fonction de la fréquence et d'autres paramètres physiques ou physiologiques . . . . .	19
2.4.1	Valeurs disponibles dans la littérature . . . . .	19
2.4.2	Paramètres influant sur les caractéristiques électriques des milieux biologiques	19
2.5	Modèles pour la représentation des variations fréquentielles de la conductivité et de la permittivité . . . . .	20
<b>3</b>	<b>PRINCIPE D'APPLICATION DE L'ÉQUATION DE HAVRILIAK-KIRKWOOD</b>	<b>23</b>
3.1	Description de la relaxation diélectrique . . . . .	23
3.2	Analyse diélectrique dynamique . . . . .	26
3.2.1	Etude du comportement diélectrique . . . . .	27
3.3	Etude des différentes équations de Cole-Cole . . . . .	31
3.3.1	Equation de Debye . . . . .	31
3.3.2	Equations de Cole-Cole avec perte . . . . .	32
3.3.3	Equation Cole - Davidson . . . . .	33
3.3.4	Equation Havriliak-Negami . . . . .	34
3.4	La description de Fuoss - Kirkwood . . . . .	35
3.5	Conclusion . . . . .	37

---

# Table des figures

---

1.1	Pluridisciplinarité des biocapteurs [6]. . . . .	3
1.2	Schema de principe de fonctionnement d'un biocapteur[7] . . . . .	3
1.3	Représentation des différents types de biorécepteurs[7]. . . . .	6
2.1	(a) Coupe de muscle (microscope optique) ; (b) Tissu adipeux (microscope optique) [13].	12
2.2	Mesure d'impédance 2 électrodes [20] . . . . .	14
2.3	Mesure d'impédance 4 électrodes [20] . . . . .	15
2.4	Sondes 4 électrodes : (a) 4 aiguilles, (b) 4 points, (c) sonde annulaire, (d) électrodes parallèles de surface avec électrodes de garde, (e) cellule de mesure capacitive avec électrodes de garde [20, 21] . . . . .	16
2.5	Sonde coaxiale pour la caractérisation électrique jusqu'à 20GHz [22] . . . . .	17
2.6	Modèle de cellule sphérique à enveloppe simple (a) ou double (b) [25] . . . . .	18
2.7	Relaxations électriques dans les tissus biologiques [20] . . . . .	21
3.1	Circuit électrique modélisant la sonde du modèle biologique . . . . .	27
3.2	Réponse temporelle du diélectrique . . . . .	28
3.3	Représentation dans le plans complexe de $U^*$ et $I^*$ . . . . .	28
3.4	Schéma du principe de fonctionnement d'un analyseur de réponse fréquentielle . . . . .	30
3.5	Courbes de variations de $\epsilon''$ en rouge et de $\epsilon'$ en vert comme fonction de $\ln(\omega)$ . . . . .	32
3.6	Courbes de dispersion et de la perte pour l'équation Cole-Cole ( $\alpha = 0.5$ ) : $\epsilon'$ en vert et $\epsilon''$ en rouge . . . . .	33
3.7	Courbes de dispersion et de perte pour l'équation Cole-Davidson avec $\beta = 0.5$ . . . . .	34
3.8	Courbes de dispersion et de la perte pour l'équation Havriliak-Negami ( $\alpha = 0.5$ ) : $\epsilon'$ en vert et $\epsilon''$ en rouge . . . . .	35
3.9	Courbes de dispersion et de perte pour l'équation de Fuoss-Kirkwood $\gamma = 0.5$ . . . . .	36

---

# Avant-propos

---

L'école normale supérieure de l'université de yaoundé 1 (ENS de UY1) est un établissement dont la mission première est de former les professeurs de l'enseignement secondaire. A la fin du second cycle, les étudiants sont appelés à présenter les projets de recherche (mémoire); ces projets leurs permettent de mettre en exergue les connaissances reçues le long de leur formation.

Dans cette optique, pour l'obtention du diplôme de Professeur de L'enseignements Secondaire deuxième grade (DIPES II); le présent document apporte une modeste contribution à L'analyse des propriétés électrique des milieux biologiques pour la coception et la réalisation des biocapteurs et des biorécepteurs. Nous proposons à cet effet la modélisation du comportement d'une cellule vivante dans l'approche de HAVRILIAK-KIRKWOOD.

Ce document est l'aboutissement de nos recherches dans les travaux académiques. Nous nous sommes limités aux simulations des différents paramètres qui interviennent dans le fonctionnement de notre système. Ce document peut être un guide pour toute personne qui fera des études et des recherches dans le même domaine.

Nous voulons croire que ce travail, par sa diversité, son importance et sa pertinence, répondra aux besoins de tous. Nous espérons que beaucoup y trouveront les enseignements à leur convenance.

---

# Résumé

---

Ce travail de mémoire s'inscrit dans une démarche visant à analyser les propriétés électriques des milieux biologiques, en particulier les cellules de la mobilité moléculaire induite par les phénomènes de relaxation, qui peut s'avérer un instrument intéressant comme un outil analytique pour quantifier l'efficacité de la sonde d'un biocapteur.

Une brève description des biocapteurs et biorécepteur permet d'abord de souligner leurs principes de fonctionnement et leurs importances dans l'analyse des examens médicaux. Les différentes méthodes de caractérisation existantes sont présentées en mettant en valeur leurs particularités dans les domaines fréquentiels où elles s'appliquent. Les valeurs de permittivité et de conductivité données dans la littérature sont présentées pour montrer leurs spécificités.

La méthode de caractérisation par mesure d'impédance à 2 électrodes est ensuite étudiée en détail entre 10Hz et 10MHz pour l'analyse diélectrique dynamique, donc le principe est de mettre en contact la sonde avec la surface du milieu biologique pour étudier la réponse diélectrique du milieu biologique à partir de l'impédance du circuit électrique de la sonde.

---

# Abstract

---

This work of memory falls under a step aiming analyzed the electric properties of the biological environments, in particular the cells of the molecular mobility induced by the phenomenons of relaxation, which can prove to be an instrument interesting like an analytical tool to quantify the efficacy of the probe of a biosensor.

A short description of the biosensor and bioreceptor initially makes it possible to underline their principles of operation and their importance in the analysis of the medical examinations. The various existing methods of characterization are presented by emphasizing their characteristics in the frequencies fields where they apply. The values of permittivity and conductivity given in the literature are presented to show their specificities.

The method of characterization per measurement of impedance to 2 electrodes is then studied in detail between 10Hz and 10MHz for the dynamic dielectric analysis, therefore the principle is to put in contact the probe with the surface of the biological environment to study the dielectric response of the medium biologic starting from the impedance of the electric circuit of the probe.

---

# Introduction générale

---

L'émergence de nouvelles technologies et la combinaison des sciences des matériaux, de la biologie moléculaire et de la génomique ont permis le développement d'une nouvelle classe de dispositifs analytiques. Les outils de détection analytiques existants et utilisés en routine sont souvent encombrants. La technologie des biocapteurs propose des solutions d'analyse rapides, sensibles, simples de mise en œuvre, de faible coût et facilement adaptables à la production de masse. Les biocapteurs sont ainsi devenus des outils essentiels dans de nombreux domaines d'applications liés à l'analyse des aliments, à la qualité de l'environnement, au bioterrorisme et au biomédical. C'est d'ailleurs pour les applications médicales que les biocapteurs connaissent l'engouement le plus important. Ils permettent à travers une approche pluridisciplinaire de développer des dispositifs portables intégrés de type laboratoire sur puce pour le diagnostic précoce et/ou le pronostic médical.

Que ce soit dans le but de faire du traitement ou du diagnostic médical, d'étude des effets possible sur la santé, il est nécessaire de pouvoir déterminer avec précision les sondes électrique des biocapteurs. Pour cela il faut :

- être capable de caractériser le milieu biologique,
- Connaitre les propriétés électromécanique macroscopiques des tissus qui le constituent.

Ces deux sujets ont été traités dans de nombreuses études scientifiques. Des valeurs des propriétés électriques des tissus ou des champs électromagnétiques induits dans le corps humain sont disponibles dans la littérature. Cependant, l'erreur sur ces valeurs ne fait jamais l'objet d'une analyse particulière qui est de concevoir une sonde biologique à partir d'un circuit électrique modélisant le comportement du milieu biologique a fin de quantifier avec précision la réponce diélectrique du milieu bilogique.

Ainsi notre attension a été focalisée sur l'analyse diélectrique dynamique du milieu biologique a partie d'un circuit électrique de sonde du biocapteur.

Notre mémoire s'articule autour de trois chapitres. Le premier chapitre est consacré à la généralités sur les biocapteurs ; le deuxième chapitre est consacré à la méthode de caractérisation électrique des des milieux biologiques et le troisième chapitre est consacré à la méthode d'analyse diélectrique dynamique à partir d'un circuit électrique modélisant le comportement du milieu biologique à fin de quantifier avec précision la réponce diélectrique du milieu bilogique.

# GÉNÉRALITÉS SUR LES BIOCAPTEURS ET BIORECEPTEURS

---

## Introduction

L'émergence de nouvelles technologies et la combinaison des sciences des matériaux, de la biologie moléculaire et de la génomique ont permis le développement une nouvelle classe de dispositifs analytiques; La technologie des biocapteurs dont le tout premier modèle a été conçu et réalisé en 1962 par Clark et Lyon [1] pour la détection du glucose, la recherche dans ce domaine a connu un développement considérable. Le nombre de références bibliographiques comportant le terme " biocapteur" dans le titre ou le résumé a suivi une croissance exponentielle au cours des vingt dernières années. De 42 références en 1991, ce nombre est passé à 1046 en 2011 (source pubmed), montrant ainsi l'engouement autour de ces technologies. Cet intérêt croissant pour les biocapteurs peut être attribué aux progrès technologiques importants dans le domaine de la microélectronique, des matériaux et de la biologie moléculaire. De plus, les biocapteurs constituent une nouvelle classe de dispositifs analytiques plus spécifiques, rapides et sensibles que les méthodes traditionnelles dans de nombreux domaines d'applications [2] dont les principaux sont présentés sur la Figure 1.1.

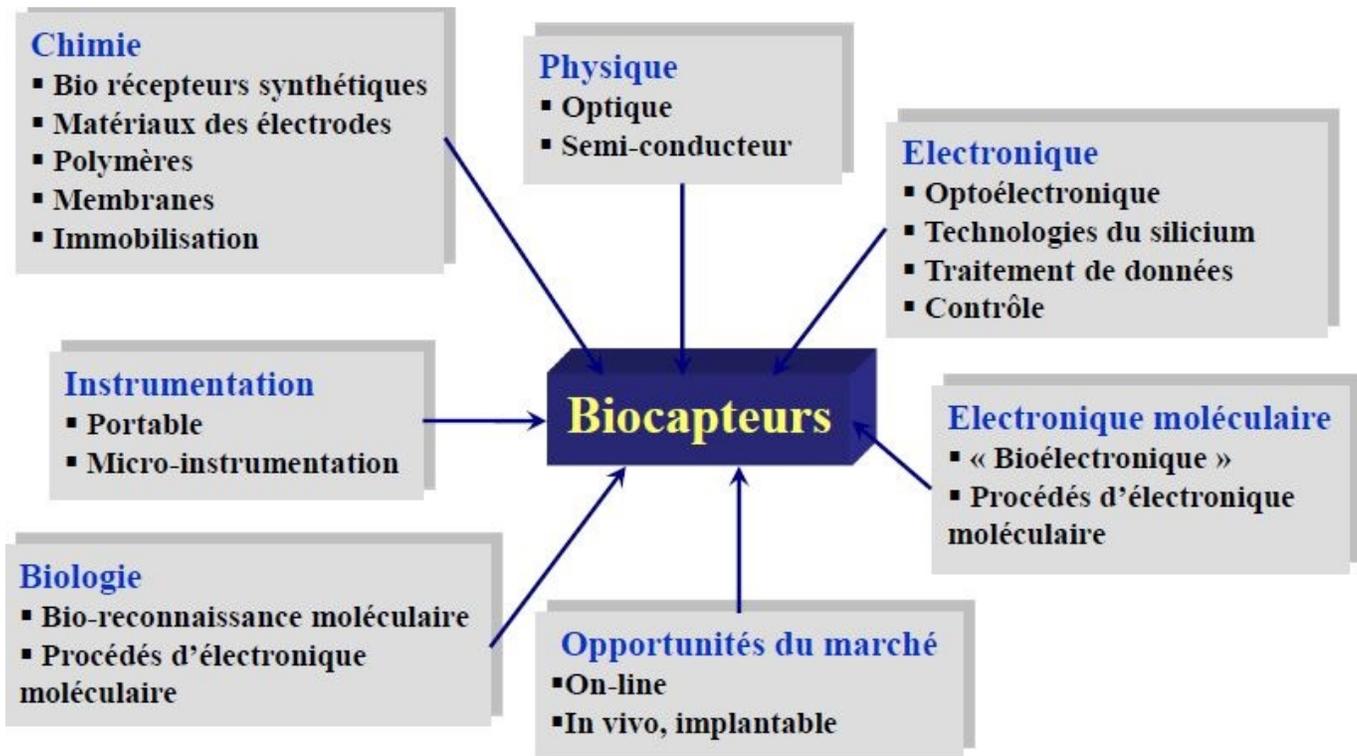


FIGURE 1.1 – Pluridisciplinarité des biocapteurs [6].

## 1.1 Définition

Un biocapteur [12] est généralement défini comme étant un outil analytique qui convertit une réponse biologique en un signal physique mesurable. Il est constitué d'une membrane appelée biorécepteur qui reconnaît spécifiquement une molécule du milieu biologique et d'un transducteur permettant de convertir l'information biochimique qui en résulte en un signal analytiquement utile. Le principe de fonctionnement est illustré par la figure 1.2.

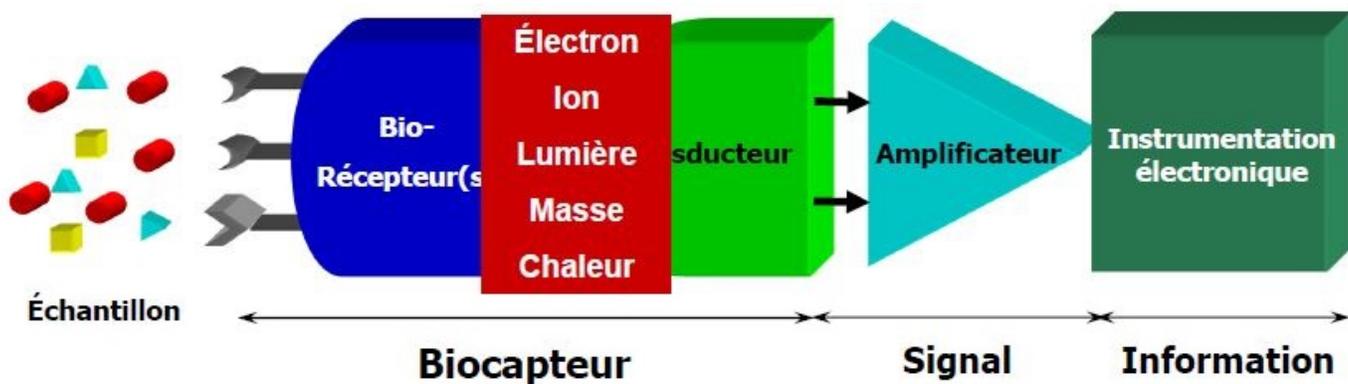


FIGURE 1.2 – Schema de principe de fonctionnement d'un biocapteur[7]

## 1.2 Les qualités et performances d'un biocapteur

Selon l'Union Internationale de la Chimie Pure et Appliquée (IUPAC), un biocapteur doit être petit et compact, avoir un signal réversible, donner des déterminations précises et établir une connexion réelle entre le matériel biologique et le transducteur. Le choix du biorécepteur dépend de l'analyse recherchée. Au fil des années, différents biorécepteurs ont été utilisés. Il est possible d'utiliser toute molécule biologique permettant l'analyse spécifique de la substance cible. Les plus communs sont les enzymes, les acides nucléiques, les hormones, les cellules entières, les organites cellulaires et les anticorps. Chaque événement ayant lieu au niveau du biorécepteur peut produire un changement qui est transformé en un signal électrique quantifiable par le transducteur. Le type de transducteur est choisi en fonction des modifications biochimiques se produisant au niveau du biorécepteur. Le transducteur convertit ces changements en signaux électriques mesurables qui sont amplifiés et traités par des circuits électroniques. Les plus utilisés reposent sur l'optique, la calorimétrie, la piézoélectricité et l'électrochimie. Comme toute méthode d'analyse, les performances des biocapteurs sont caractérisées par différents paramètres :

- ▶ **la sélectivité** : l'aptitude à détecter l'espèce cible à l'exclusion de toute autre. Ce paramètre dépend principalement du biorécepteur, bien que le choix du transducteur puisse contribuer à une bonne sélectivité.
- ▶ **la sensibilité** : le rapport entre la réponse du capteur et la variation correspondante de la grandeur à mesurer.
- ▶ **la reproductibilité** : la capacité du biocapteur à donner des réponses très voisines pour des mesures répétées de la même quantité d'analyte à mesurer.
- ▶ **la limite de détection** : la plus petite valeur de la grandeur à mesurer pouvant être détectée de façon significative.
- ▶ **l'exactitude** : c'est l'accord entre le résultat de la mesure et la valeur vraie de la grandeur mesurée ; l'écart est appelé erreur absolue.
- ▶ **la durée de vie** : période pendant laquelle les caractéristiques du capteur permettent son utilisation avec un degré de précision suffisant.
- ▶ **la dérive** : l'évolution de la ligne de base du capteur en l'absence de l'espèce cible.

## 1.3 Classification des biocapteurs

Les biocapteurs peuvent être classés selon plusieurs paramètres :

### 1.3.1 Type de reconnaissance moléculaire (biorécepteur)

#### ♣ Catalyse enzymatique, métabolisme cellulaire ou tissulaire :

- Fonctionnement continu possible → véritable capteur.

- Enzyme purifié ou présent dans des cellules ou tissus.
- Oxydases, déshydrogénases, hydrolases...

♣ **Formation de bio-complexe :**

- Réaction immunologique, récepteur membranaire.
- Nécessité d'amplification (enzyme, fluorescence...) et de régénération (pour fonctionnement séquentiel)

### 1.3.2 Type de transducteur associé

♣ **électrochimique :**

- Ampérométrie, potentiométrie, conductimétrie

♣ **optique :**

- résonance de plasmon de surface, optrode

♣ **enthalpimétrie :**

- microcalorimétrie

♣ **massique :**

- Quartz piézo-électriques

### 1.3.3 Classement par espèces détectées

♣ **Substrats de réactions biologiques :**

- sucres, acides aminés, alcools, phénols...

♣ **Inhibiteurs, toxiques :**

- Pesticides (organo-phosphorés), métaux, fluorures...

♣ **Nutriments**

## 1.4 les Biorécepteurs

Le biorécepteur correspond à tout composé biologique immobilisé sur un substrat qui reconnaît de manière spécifique l'analyte recherché. Les composés biologiques fixés peuvent être séparés en deux catégories : ceux fixant simplement l'analyte sans modification et ceux ayant une activité catalytique. L'étape de reconnaissance peut alors révéler soit un événement statique grâce aux biorécepteurs d'affinité soit un événement dynamique au travers des biorécepteurs métaboliques. Avec les progrès de la chimie et de la biochimie, une autre catégorie peut maintenant être intégrée : les récepteurs biomimétiques Figure 1.3.

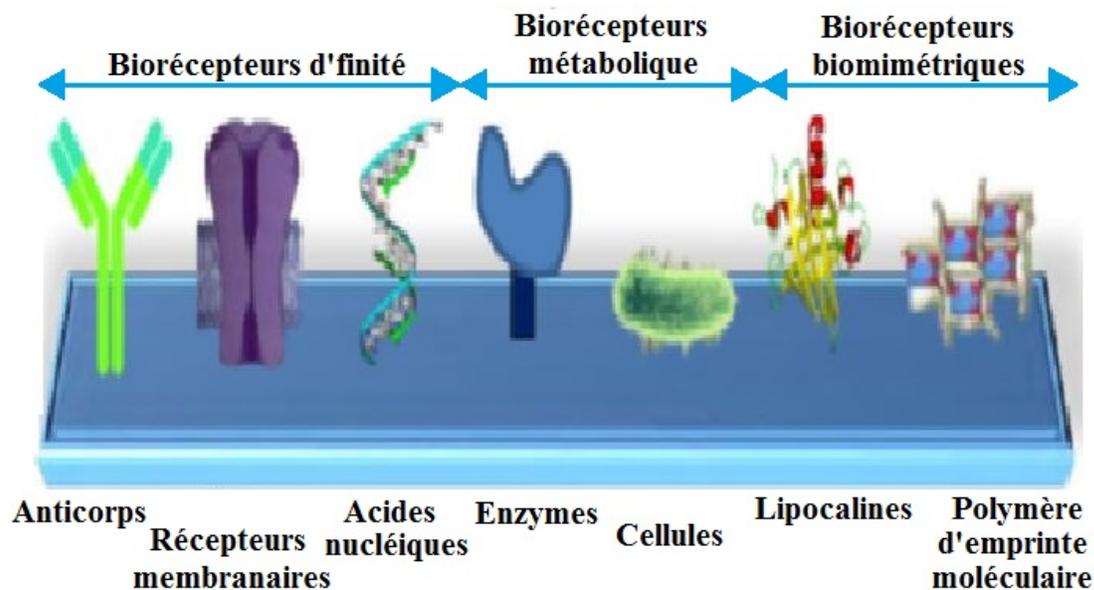


FIGURE 1.3 – Représentation des différents types de biorécepteurs[7].

### 1.4.1 les Biorécepteurs d'affinité

Dans cette classe de biorécepteurs, nous retrouvons principalement les anticorps et les récepteurs membranaires. Ils fixent l'analyte sans provoquer de réaction chimique et présentent des avantages tels qu'une haute sélectivité, une forte affinité et une facilité de production.

#### ♠ Les immunorécepteurs

Les biocapteurs utilisant des anticorps, des immunoglobines et leurs dérivés sont appelés immunocapteurs. Ils reposent sur la reconnaissance moléculaire spécifique des anticorps avec les antigènes correspondants. Les constantes d'affinité des anticorps varient entre  $10^5$  et  $10^{12} M^{-1}$ . Grâce à leur grande spécificité, l'utilisation d'immunocapteurs convient particulièrement à la détection de faibles concentrations d'analytes dans des milieux complexes [7].

#### ♠ Les récepteurs membranaires

Les récepteurs membranaires sont des protéines non catalytiques et d'origines non-immunes, localisées dans la membrane cellulaire, dans le cytoplasme ou dans le noyau cellulaire. Ces molécules peuvent être des hormones, des neurotransmetteurs, des toxines, des facteurs de croissance ou encore des molécules odorantes. Leur constante d'affinité est supérieure ou égale à  $10^8 M^{-1}$ . On les différencie en trois classes selon leur structure moléculaire et leur mode d'action :

- ▶ **Les récepteurs qui activent les canaux ioniques** : la formation du complexe entraîne l'ouverture ou la fermeture des canaux ioniques [8].
- ▶ **Les récepteurs comportant une activité enzymatique associée ou intrinsèque** : le complexe analyte-récepteur entraîne l'activation d'une réaction enzymatique [9].

- **Les récepteurs couplés aux protéines hétérotrimériques, les protéines  $G$**  : le complexe active la protéine  $G$  ce qui entraîne la modulation de l'activité de différents effecteurs intracellulaires [8].

Bien que ces biorecepteurs soient intéressants par leur spécificité et leur mode d'action, ils restent difficiles à intégrer dans des dispositifs de biodétection sans altérer leur activité.

### ♠ **Les acides nucléiques**

Les acides nucléiques sont des oligonucléotides constituant le matériel génétique cellulaire et les aptamères sont des fragments des brins d'ADN ou d'ARN. Ils peuvent être immobilisés en tant que double brin sur un transducteur physique pour le criblage rapide de toxines et pour l'identification de nouveaux principes actifs [10] ou sous forme d'un seul brin dans le but de détecter des processus d'hybridation [4] pour le diagnostic de maladies ou la génomique [12]. Ces molécules synthétiques ont la capacité de reconnaître différentes cibles avec des affinités et spécificités comparables à celles des anticorps pour des molécules variées (acides aminés, antibiotiques, ARN ou ADN, protéines)[7].

### ♠ **Biorecepteurs métaboliques**

Les biorecepteurs catalytiques ou métaboliques sont souvent choisis dans les biocapteurs pour leur capacité de reconnaissance et leur forte activité à de faibles concentrations. A la différence des biorecepteurs d'affinité, la réponse du biocapteur est basée sur une réaction catalysée par des macromolécules. La consommation continue des analytes est assurée par le biocatalyseur immobilisé à la surface du transducteur.

### ♠ **Biorecepteurs biomimétiques**

Les biorecepteurs biomimétiques sont des biorecepteurs synthétiques qui miment le comportement des biorecepteurs naturels avec les mêmes affinités et spécificités. Comme il a été mentionné dans les parties précédentes, les conditions d'utilisation et de conservation des biorecepteurs catalytiques et d'affinité limitent leur capacité (influence du milieu, stabilité thermique et temporelle) favorisant ainsi le développement de biorecepteurs synthétiques[7].

**Les lipocalines** constituent une famille de protéines naturelles permettant le stockage ou le transport de composés organiques hydrophobes ou chimiquement sensibles comme les vitamines, les stéroïdes ou certains métabolites secondaires. Elles présentent une partie commune dont le repliement forme un baril  $\beta$  symétrique composé de huit feuillettes antiparallèles reliés entre eux par des ponts hydrogènes et une cavité interne hydrophobe. La diversité structurale de la cavité donne lieu à une variété de spécificités de liaison [12]. Schlehuber et al.[4] ont démontré que la Bilin-Binding Protein (BBP), un membre de la famille des lipocalines, peut être modifiée structurellement afin de lui conférer une affinité vis-à-vis d'antigènes particuliers comme la digoxigénine.

## 1.5 Transducteurs

Le transducteur est l'élément physique qui exploite la modification biochimique issue d'une interaction entre la substance biologique et le biorecepteur pour la transformer en signal électrique. L'adé-

quation entre le type de transducteur et l'élément biologique permet d'obtenir un signal sensible et facilement exploitable avec un minimum de bruit de fond. L'information donnée par le transducteur doit, tout comme le biorécepteur, être spécifique et ne doit correspondre qu'à la reconnaissance biologique. Quatre types de transducteurs sont généralement utilisés pour la conception des biocapteurs à savoir les transducteurs optiques, piézoélectrique, thermique et électrochimique.

### 1.5.1 Transduction optique

Le transducteur optique est un dispositif qui transforme la modification biochimique en information sous forme d'une grandeur optique. Ces informations, transportées par la lumière, sont la base des capteurs optiques qui forment le plus large groupe de transducteurs qui sont liés à la mesure de la lumière absorbée ou émise. Les principaux atouts de ces transducteurs sont généralement leur caractère non destructif qui autorise des mesures in situ et en temps réel, une insensibilité aux interférences électromagnétiques et une sensibilité de détection élevée. La majorité de ces capteurs utilise les techniques d'absorption et de fluorescence ou fait appel à des phénomènes d'interférence de la lumière tels que :

**L'ellipsométrie 36** qui est une technique d'analyse de surface permettant de caractériser les propriétés optiques des matériaux et de déterminer l'épaisseur des couches minces et des multicouches complexes. Le principe de base de l'ellipsométrie est la mesure de la modification de l'état de polarisation d'une onde lumineuse après réflexion sur l'échantillon à analyser.

**L'interférométrie 38, 39** qui permet de mesurer la différence de parcours optique entre deux faisceaux lumineux grâce aux franges d'interférences. Généralement, un faisceau laser est divisé en deux, puis ces faisceaux empruntent des parcours différents avant d'être recombines.

### 1.5.2 Transduction piézoélectrique

La piézoélectricité traduit l'interdépendance des propriétés électriques et mécaniques de certains matériaux diélectriques anisotropes, i.e. qui ne possèdent pas de centre de symétrie dans la maille cristalline, comme le quartz. On distingue[7] :

- ▶ **l'effet piézoélectrique direct** qui correspond au phénomène ayant lieu lorsque, soumis à une contrainte mécanique appliquée sur leurs faces, le solide cristallin se polarise. La variation de la polarisation électrique est proportionnelle à la force appliquée.
- ▶ **l'effet piézoélectrique inverse** qui induit une déformation mécanique au sein d'un solide cristallin soumis à un champ électrique. Lorsque le champ électrique est alternatif, une onde acoustique est générée au sein du matériau entraînant la mise en résonance du cristal à une certaine fréquence suivant l'état de surface.

## 1.6 Biocapteurs et diagnostic[2]

Les applications des biocapteurs dans le domaine pharmaceutique sont multiples, allant des analyses cliniques (immunoessais, analyses d'ADN), au suivi médical en milieu hospitalier (contrôle de dialyse), à la découverte de nouveaux médicaments en recherche universitaire et industrielle, jusqu'au diagnostic. La possibilité d'évaluer, de manière précise et rapide, l'état de santé, l'apparition et/ou la progression d'une maladie et de suivre un traitement par une méthode non invasive est l'un des principaux objectifs de la recherche dans le diagnostic médical. Le diagnostic précoce apparait comme une étape cruciale pour la survie du patient et le pronostic des maladies. De plus, il permettrait une réduction non négligeable du coût de la santé publique. De nombreuses maladies peuvent être détectées et suivies grâce à la technologie des biocapteurs, qui, comme nous l'avons vu dans la partie précédente, apporte une réponse spécifique, fiable et rapide. Dans cette partie, les principales maladies pour lesquelles les biocapteurs sont pertinents en raison de leur incidence, de leur prévalence dans le monde entier et des taux de mortalité associés seront abordées. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les principales causes de morbidité mondiale sont les maladies cardiovasculaires, qui représentent 30% de la mortalité mondiale, puis les maladies infectieuses 15%, le cancer 13%, les maladies dues à des désordres neurologiques 2,3% et le diabète sucré 2,2%. Les principaux dispositifs commerciaux existants seront également présentés avant de conclure sur le marché économique des biocapteurs.

### 1.6.1 Exemple du diagnostique et du suivi thérapeutique du diabète sucré

Le diabète sucré[5], aussi appelé diabète mellitus, est un dysfonctionnement du système de régulation de la glycémie dû soit à une insuffisance génétique ou acquise de production d'insuline dans l'organisme, diabète de type 1, soit à l'inactivation de l'insuline, diabète de type 2. L'insuline est une hormone, produite dans le pancréas par les cellules  $\beta$ , qui régule la concentration de glucose dans le sang en lui permettant de pénétrer les cellules des organes pour produire de l'énergie. Si elle est insuffisante ou si elle ne remplit pas son rôle, le glucose s'accumule dans le sang et est déversé dans l'urine, provoquant de nombreuses complications parfois mortelles, notamment au niveau des yeux, des reins, des nerfs, du coeur et des vaisseaux sanguins. Le diabète étant défini par une glycémie supérieure à  $2g/L$  à un moment quelconque de la journée ou à  $1,26g/L$ , mesurée deux fois à jeun, une simple analyse de sang permet de le diagnostiquer [6]. Les symptômes permettant d'établir son diagnostic sont une urine abondante, une soif intense, une faim excessive et un amaigrissement. Ces signes apparaissent de façon brutale chez les diabétiques de type 1 et sont souvent accompagnés de fatigue générale. Le diabète de type 1 apparait à tout âge et est souvent dû à la destruction auto-immune des cellules  $\beta$ , alors que le diabète de type 2 est généralement asymptotique. Le maintien d'un bon équilibre glycémique est essentiel pour la survie des diabétiques et pour prévenir les complications. Le traitement de cette pathologie impose à vie un contrôle régulier de la concentration de glucose dans le sang, trois à quatre fois par jour pour les diabétiques de type 1, et une auto-régulation de la glycémie grâce à un régime alimentaire équilibré et par injection d'insuline ou par absorption

d'hypoglycémiantes oraux. Ces contrôles répétitifs sont parfois complexes, contraignants et douloureux pour le patient, d'où la nécessité de développer des dispositifs simples, rapides, sensibles, précis, miniaturisables et à faibles coûts. Dans le cas du diabète, les biocapteurs participent au diagnostic et au traitement du diabète mais ils peuvent également permettre la détection précoce de complications.

Le diagnostic et le suivi du traitement des diabétiques imposent un suivi régulier de la glycémie. C'est pourquoi le glucose est le principal biomarqueur des biocapteurs pour le diabète sucré. D'autres biomarqueurs ont été mis en évidence comme une fraction de l'hémoglobine glyquée, le HbA1c, qui caractérise le taux d'hémoglobine liée au glucose. La glycation étant favorisée par une glycémie élevée, le taux d'hémoglobine glyquée est corrélé à la glycémie moyenne au cours des deux à trois derniers mois, c'est pourquoi elle est très utile dans le cadre de la surveillance du diabète. Malgré ces avancées, le suivi du traitement est contraignant et douloureux pour le patient, le doigt étant une région riche en vaisseaux capillaires.

## Conclusion

La technologie des biocapteurs est devenue un outil essentiel pour les applications médicales et permet à travers une approche pluridisciplinaire de développer des dispositifs portables pour le diagnostic et le pronostic médical. Les outils de détection existants et utilisés en routine étant encombrants, onéreux à l'achat et surtout avec des temps d'analyse longs, les biocapteurs proposent des solutions rapides, sensibles, simples à mettre en œuvre, de faible coût et faciles à produire en masse en vue d'une commercialisation. Ils constituent ainsi un outil essentiel dans la réussite du traitement et la guérison des patients en permettant un diagnostic précis en temps réel des maladies. Depuis plusieurs années, la demande de biocapteurs dans le domaine du diagnostic médical ne cesse d'augmenter. D'après le rapport de l'entreprise Global Industry Analyst, *Biosensors in Medical Diagnostics : A Global Strategic Business Report* publié en 2012, le marché mondial des biocapteurs pour le diagnostic devrait atteindre 12,5 milliards d'euros en 2017. Les biocapteurs pour la mesure de métabolites sanguins, utilisant des modes de transduction optique et électrochimique, sont bien ancrés dans le marché mondial et les biocapteurs à glucose représentent plus de 85 pour cent des biocapteurs commercialisés. La commercialisation des biocapteurs portables pour la détection des maladies infectieuses est l'application la plus attendue dans les dix prochaines années. Bien que la croissance du marché ne reflète pas l'augmentation exponentielle du nombre de publications dans ce domaine, le marché des biocapteurs est stimulé par l'émergence de nouvelles technologies, comme la microtechnologie et la microfluidique, et par les activités de recherche et de développement des sciences des matériaux, de la biochimie, de la biologie moléculaire, de la génomique et des technologies liées aux transducteurs. La combinaison de ces avancées scientifiques devrait permettre le développement d'un biocapteur idéal tout intégré de type laboratoire sur puce, multiplexé ou versatile, c'est à dire avec des biorécepteurs interchangeables, précis, rapide, simple à utiliser et à un prix compétitif pour la détection précoce et en temps réel de pathologies.

# MÉTHODE D'ANALYSE DU CARACTÈRE ÉLECTRIQUE DES MILIEUX BIOLOGIQUES

---

## Introduction

Afin de pouvoir analyser le comportement des milieux biologiques, il est nécessaire de connaître les caractéristiques électriques macroscopiques des milieux biologiques le plus précisément possible. Dans le domaine de l'électromagnétisme, les milieux biologiques apparaissent comme des matériaux atypiques ayant des propriétés très différentes des matériaux classiques. Du fait de leur composition et de leur structure, les tissus biologiques ont des propriétés électriques très complexes, difficiles à déterminer, fortement dépendantes de la fréquence des champs et sensibles à de nombreux paramètres.

De manière à mettre en évidence les particularités des milieux biologiques d'un point de vue électrique, ce chapitre présente : une description sommaire de la structure, de la composition et des propriétés électriques des milieux biologiques ; les différentes méthodes de caractérisation rencontrées dans la littérature.

## 2.1 Description sommaire des tissus biologiques et de leurs propriétés électriques

### 2.1.1 Structure et composition

A l'échelle macroscopique, le corps humain est composé d'une grande variété de milieux biologiques ayant des propriétés très différentes. Ces milieux biologiques peuvent être :

- des liquides (liquide céphalo-rachidien, synovie, urine) composés d'eau, d'éléments organiques et de minéraux ;
- des tissus composés d'un ensemble de cellules.

Les tissus sont dits conjonctifs lorsque les cellules sont séparées par un milieu inter-cellulaire. C'est le cas du sang, des os, des muscles ou des tissus adipeux (Figures 2.1 (a) et 2.1 (b)) par exemple. Pour le sang, le milieu inter-cellulaire est liquide. Pour les os, il s'agit d'une matrice rigide et calcifiée. Les tissus dits épithéliums sont constitués de cellules jointives comme celles de la peau par exemple. Les

cellules ont une membrane d'une épaisseur de l'ordre 7 nm et renferment des sous-structures telles que le noyau cellulaire ou les mitochondries.

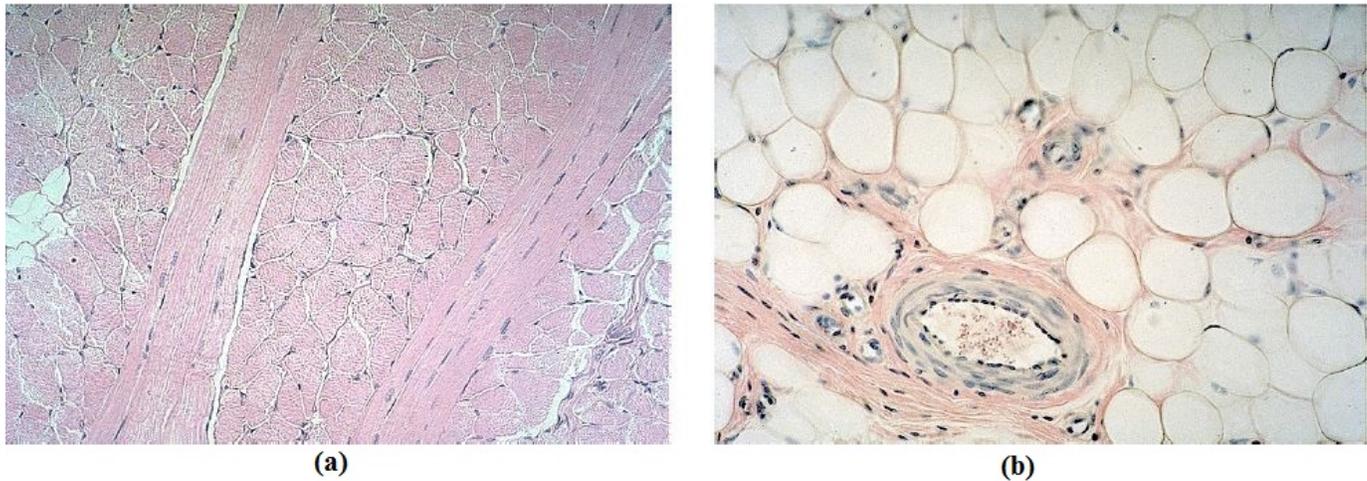


FIGURE 2.1 – (a) Coupe de muscle (microscope optique) ; (b) Tissu adipeux (microscope optique) [13].

### 2.1.2 Propriétés électriques

D'un point de vue électromagnétique, les milieux biologiques apparaissent comme des matériaux à la fois :

- **amagnétiques,**
- **conducteurs ioniques,**
- **diélectriques à pertes.**

En général, les tissus biologiques présentent un caractère diamagnétique. Certaines substances telles que la ferritine, l'hémossidérine ou la méthémoglobine à caractère paramagnétique sont naturellement présentes dans le corps humain [15]. Cependant, le corps humain est toujours considéré comme amagnétique pour l'étude des champs électromagnétiques induits, et la perméabilité magnétique des tissus biologiques est donc prise égale à celle du vide.

Pour ce qui est des propriétés électriques, compte tenu de la composition chimique des tissus biologiques, les charges libres susceptibles de créer des courants de conduction sont des ions. Ces ions peuvent se déplacer plus ou moins librement sous l'effet d'un champ électrique. Ils sont soumis à des forces de frottement et à des contraintes dues à la structure des tissus. En conséquence, leur mobilité dépend de la fréquence du champ source.

La présence de molécules polaires électriques de tailles diverses et soumises, elles aussi, à des frottements, participe à donner aux milieux biologiques un caractère diélectrique à pertes.

Le corps humain présente donc des propriétés électriques fortement hétérogènes aux niveaux microscopique (structures cellulaires) et macroscopique (organes). La structure microscopique d'un tissu peut parfois lui conférer des propriétés électriques macroscopiques anisotropes : c'est le cas des muscles, par exemple, qui sont constitués de cellules très allongées dans une seule direction.

En général, pour caractériser les milieux biologiques, on utilise les notions de conductivité ( $\sigma$ ) et de permittivité relative ( $\varepsilon_r$ ) telles que la densité de courant électrique  $\vec{J}$  induit par le champ électrique  $\vec{E}$  de pulsation  $\omega$  soit :

$$\vec{J} = (\sigma + j\omega\varepsilon_r\varepsilon_0)\vec{E} \quad (2.1)$$

où  $\varepsilon_0$  est la permittivité électrique du vide.

Ces propriétés sont souvent issues de mesures macroscopiques sur un tissu donné considéré homogène (et parfois anisotrope). La conductivité ainsi définie inclut la conductivité statique du milieu ainsi que l'effet des pertes diélectriques. Parfois, les notions de conductivité complexe ( $\sigma$ ) ou de permittivité relative complexe ( $\varepsilon_r$ ) sont utilisées. La densité de courant et le champ électrique sont alors donnés par les relations :

$$\vec{J} = \sigma\vec{E} = (\sigma' + j\sigma'')\vec{E} \quad (2.2)$$

$$\vec{J} = j\omega\varepsilon_r\varepsilon_0\vec{E} = j\omega(\varepsilon'_r + j\varepsilon''_r)\vec{E} \quad (2.3)$$

## 2.2 Méthodes de caractérisation électrique macroscopique des milieux biologiques

La caractérisation électrique des milieux biologiques nécessite l'utilisation d'un dispositif de mesure et d'un modèle permettant l'extraction des paramètres de conductivité et de permittivité. Il existe plusieurs méthodes de mesure qui diffèrent selon les fréquences étudiées. Pour chaque méthode, il existe différents modèles plus ou moins complexes pour représenter le dispositif de mesure et l'échantillon testé.

### 2.2.1 Mesure avec une sonde à 2 électrodes

Pour les fréquences inférieures à 100MHz, la caractérisation électrique des milieux biologiques peut être réalisée à partir d'une mesure d'impédance deux électrodes. Les 2 électrodes forment une sonde qui peut avoir différentes géométries. Quelle que soit la forme de la sonde, l'impédance  $Z$  de l'échantillon est liée aux propriétés électriques (conductivité  $\sigma$  et permittivité  $\varepsilon$ ) par l'équation :

$$Z = \frac{C_{2e}}{\sigma + j\omega\varepsilon} \quad (2.4)$$

En général,  $C_{2e}$  est considéré comme dépendant uniquement de la géométrie de la sonde.  $C_{2e}$  est souvent désigné par les termes "constante de sonde", "coefficient de sonde" ou "coefficient de la cellule de mesure" (en anglais : "probe constant", "cell constant" ou "cell coefficient"). Pour certaines géométries simples, cette constante de sonde peut être déterminée analytiquement. Par exemple, pour une cellule de mesure de type capacitive dont les électrodes sont deux disques plans parallèles de même axe, de rayon  $r$  et séparés d'une distance  $e$ , la constante de sonde est :

$$C_{2e} = \frac{e}{\pi r^2} \quad (2.5)$$

Pour des géométries plus complexes, la constante de sonde doit être déterminée à partir d'une mesure sur un échantillon de propriétés électriques connues.

Lors des mesures d'impédance 2 électrodes, les impédances d'interface situées à la surface des électrodes apparaissent en série avec l'impédance de l'échantillon et celle-ci ne peut pas être mesurée directement (Figure 2.2).

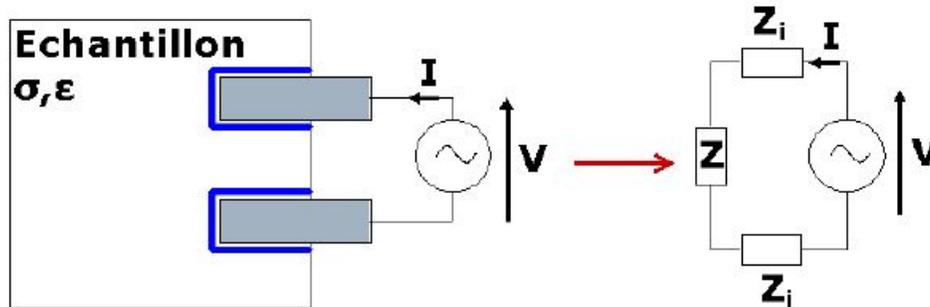


FIGURE 2.2 – Mesure d'impédance 2 électrodes [20]

L'impédance totale mesurée est de la forme :

$$Z_t = \frac{V}{I} = 2Z_i + Z = 2K(j\omega)^{-\alpha} + \frac{C_{2e}}{\sigma + j\omega\epsilon} \quad (2.6)$$

Pour les fréquences supérieures à quelques dizaines de kilohertz, les impédances d'interface sont négligeables devant l'impédance de l'échantillon. Pour les fréquences plus basses, les impédances d'interface ne sont pas négligeables et peuvent même être très grandes devant l'impédance de l'échantillon.

Il existe différentes manières de déterminer l'impédance de l'échantillon à partir des mesures d'impédance 2 électrodes :

- Il est possible de déterminer l'impédance d'interface à partir d'une mesure sur un échantillon de propriétés électriques connues ayant la même impédance d'interface que l'échantillon à tester (méthode dite de "substitution"). L'impédance d'interface peut ensuite être soustraite à l'impédance totale pour déterminer l'impédance de l'échantillon. Cette méthode est peu précise car il est très difficile de réaliser un échantillon de référence de même composition chimique que l'échantillon étudié.
- Il est possible de supprimer les impédances d'interface en faisant varier la distance entre les électrodes pour les mesures avec une sonde de type capacitive [20, 21]. L'impédance d'interface étant indépendante de la distance entre les électrodes, elle peut être éliminée de l'impédance totale à partir de deux mesures. Cette méthode est très contraignante car elle nécessite la réalisation d'échantillons de différentes tailles d'un même tissu.

- Les paramètres du modèle de l'impédance d'interface peuvent être déterminés à partir de l'impédance totale mesurée, en considérant que l'impédance de l'échantillon peut être négligée pour les plus basses fréquences [21].
- L'ensemble des paramètres de l'impédance totale peut être déterminé à partir de mesures sur une large gamme de fréquences [21].

Il faut noter que l'impédance d'interface peut aussi être limitée en utilisant des matériaux poreux pour les électrodes permettant d'augmenter la surface de contact efficace avec l'échantillon [21].

## 2.2.2 Mesure avec une sonde 4 électrodes

La méthode de mesure d'impédance 4 électrodes est utilisée pour la caractérisation des milieux biologiques aux fréquences inférieures à 100MHz. Elle a été mise au point pour éliminer les problèmes liés aux impédances d'interface. Cette méthode consiste à séparer complètement le circuit de mesure de tension et le circuit où passe le courant (Figure 2.3).

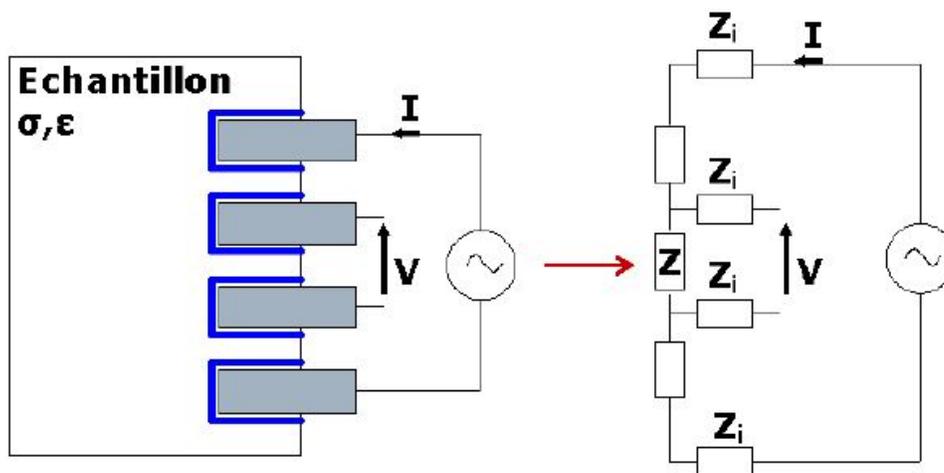


FIGURE 2.3 – Mesure d'impédance 4 électrodes [20]

Comme le dispositif de mesure de tension n'absorbe pratiquement pas de courant, l'impédance  $Z$  mesurée est indépendante des impédances d'interface. De même que pour les mesures d'impédance 2 électrodes, l'impédance donnée par les mesures 4 électrodes est liée à la conductivité ( $\sigma$ ) et à la permittivité ( $\epsilon$ ) de l'échantillon :

$$Z = \frac{V}{I} = \frac{C_{2e}}{\sigma + j\omega\epsilon} \quad (2.7)$$

$C_{4e}$  est le coefficient de la sonde 4 électrodes. Il est généralement considéré comme dépendant uniquement de la géométrie de la sonde. Des sondes de géométries très diverses peuvent être utilisées :

- Réseau de 4 aiguilles parallèles : en général, la mesure de tension est effectuée sur les électrodes intérieures et l'injection de courant par les électrodes extérieures (Figure 2.4 (a)) [21],
- Réseau de 4 électrodes "ponctuelles" de surface alignées (Figure 2.4 (b)) [20, 21],

- Electrodes annulaires concentriques de surface : la couronne extérieure et le disque central permettent l'injection du courant, les électrodes intermédiaires permettent la mesure de tension (Figure 2.4 (c)) [21],
- Electrodes parallèles de surface avec électrodes de garde (Figure 2.4 (d)) [21],
- Cellule de mesure de type capacitive cylindrique comprenant 2 systèmes discoïdes parallèles identiques constitués chacun d'une électrode centrale pour la mesure de tension, d'une couronne pour l'injection du courant et d'une couronne extérieure pour l'électrode de garde (Figure 2.4 (e)) [24].

Les électrodes de garde permettent d'imposer la forme des lignes de champ dans l'échantillon de manière à ce que la constante de sonde soit facile à déterminer.

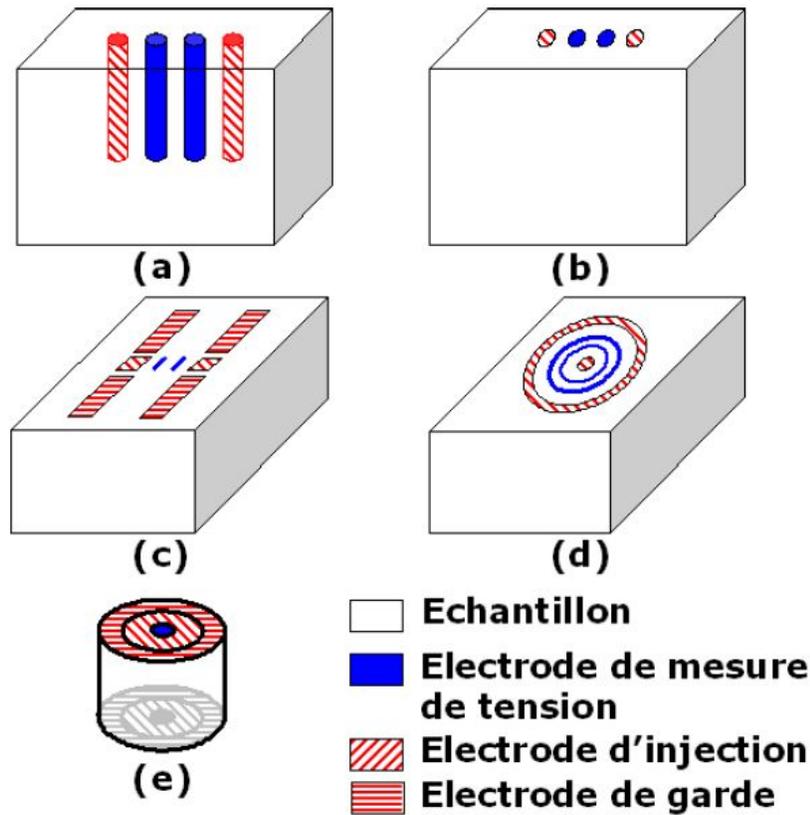


FIGURE 2.4 – Sondes 4 électrodes : (a) 4 aiguilles, (b) 4 points, (c) sonde annulaire, (d) électrodes parallèles de surface avec électrodes de garde, (e) cellule de mesure capacitive avec électrodes de garde [20, 21]

Il existe de nombreuses autres variantes de ces géométries qui ne sont par présentées ici. Il faut noter que les sondes ayant une symétrie cylindrique sont insensibles aux anisotropies dans les directions perpendiculaires à l'axe de symétrie de la sonde. Elles sont sensibles seulement à l'anisotropie dans la direction parallèle à l'axe de symétrie.

### 2.2.3 Mesure avec une sonde coaxiale ou un guide d'onde

Une sonde coaxiale est similaire à une sonde 2 électrodes (Figure 2.5). Elle peut être utilisée aux fréquences inférieures à 100MHz pour réaliser des mesures d'impédance. La conductivité et la permittivité du milieu étudié sont alors déterminées en utilisant la constante  $C_{2e}$  de la sonde.

Cette sonde coaxiale sert aussi pour la caractérisation à plus haute fréquence (entre 100MHz et 20GHz) des milieux biologiques. Les modèles permettant l'extraction des paramètres concernent alors le coefficient de réflexion du signal envoyé à la sonde [22]. D'autres types de guide d'onde, rectangulaires par exemple [5], sont parfois utilisés.



FIGURE 2.5 – Sonde coaxiale pour la caractérisation électrique jusqu'à 20GHz [22]

### 2.2.4 Mesure en espace libre

Cette méthode est utilisée pour les fréquences supérieures à quelques GHz. Elle consiste à placer une fine couche d'échantillon à caractériser entre une antenne émettrice et une antenne réceptrice. Les propriétés de l'échantillon sont extraites des coefficients de transmission et de réflexion mesurés [23]. Cette méthode est très contraignante sur le conditionnement et le positionnement de l'échantillon et des antennes. L'échantillon doit être grand, plan et d'épaisseur constante.

### 2.2.5 Mesure dans une cavité résonante

Cette méthode est utilisée pour les fréquences supérieures à quelques GHz. A partir d'une mesure du facteur de qualité et de la fréquence de résonance d'une cavité vide puis remplie du milieu biologique à caractériser, il est possible de déterminer les valeurs de conductivité et de permittivité [24]. Cette méthode ne permet de caractériser le milieu que pour une seule valeur de fréquence dépendant de la cavité. Elle est contraignante au niveau du conditionnement de l'échantillon qui doit prendre parfaitement la forme de la cavité.

## 2.3 Méthodes de caractérisation électrique microscopique des milieux biologiques

Il existe deux principales méthodes permettant la caractérisation électrique des milieux biologiques à l'échelle microscopique :

- a caractérisation par électrorotation,
- la caractérisation par diélectrophorèse.

La caractérisation par électrorotation consiste à extraire les propriétés électriques de mesures de la vitesse de rotation de cellules en suspension soumises à un champ électrique tournant [30]. La caractérisation par diélectrophorèse consiste à extraire les propriétés électriques de mesures de la vitesse de déplacement de cellules soumises à un champ électrique non uniforme variable [29]. Des mesures sur une plage de fréquences comprises entre 1kHz et 100MHz permettent de calculer les caractéristiques électriques des cellules par identification à un modèle sphérique simple ou double enveloppe des cellules (Figure 2.6).

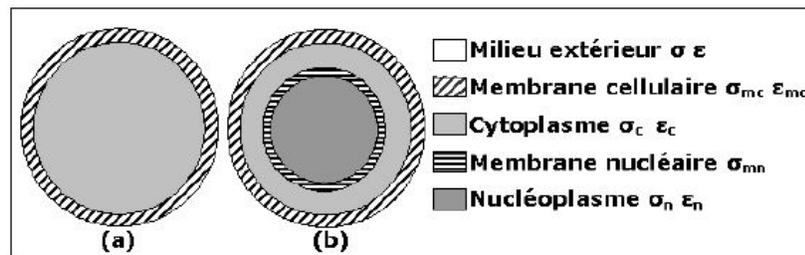


FIGURE 2.6 – Modèle de cellule sphérique à enveloppe simple (a) ou double (b) [25]

Ces méthodes de caractérisation peuvent fournir des valeurs de conductivité et de permittivité pour la membrane cellulaire, le cytoplasme, la membrane nucléaire et le nucléoplasme. Cependant, la mise au point et la réalisation des mesures est complexe. De plus, la caractérisation ne peut être réalisée que sur une plage de fréquences limitée sur laquelle les propriétés de chacun des éléments (cytoplasme, membrane...) sont supposés constantes.

Dans le cadre de l'étude des champs induits dans le corps humain par les sources de champs électromagnétiques, il n'est pas envisageable d'utiliser directement ces valeurs de propriétés électriques microscopiques pour la modélisation du problème. Cependant, les caractéristiques électriques microscopiques des tissus biologiques sont très intéressantes pour deux raisons principales :

- elles constituent une étape nécessaire pour mieux comprendre les variations fréquentielles des propriétés électriques macroscopiques,
- elles pourraient permettre relier les champs calculés à l'échelle macroscopique aux champs réellement présents à l'échelle cellulaire.

## 2.4 Valeurs de conductivité et de permittivité en fonction de la fréquence et d'autres paramètres physiques ou physiologiques

### 2.4.1 Valeurs disponibles dans la littérature

Depuis 1950, beaucoup de mesures de caractérisation électrique des milieux biologiques ont été effectuées. Une grande partie des valeurs de conductivité et de permittivité des milieux biologiques ayant été publiées avant 1996 est répertoriée dans les travaux de C.Gabriel et S.Gabriel [24]. Quelques valeurs issues de mesures plus récentes sont disponibles :

- V. Raicu fournit des valeurs de permittivité et de conductivité du foie [23] et de la peau [24] entre 1kHz et 100MHz,
- Alabaster propose des valeurs de la permittivité complexe de la peau humide et sèche autour de 60GHz [22],
- Quelques travaux étudient la variation des propriétés électriques des tissus en fonction de différents paramètres physiques ou physiologiques

Dans tous les cas, la méthode consiste à comparer les réponses électriques en fréquence de différents tissus pour identifier la présence de certains tissus (tumoraux par exemple) ou pour quantifier leur altération. Ces mesures sont souvent limitées à des tissus très particuliers et sont effectuées dans une bande de fréquences réduite. Les valeurs de la permittivité et de la conductivité ne sont pas toujours explicitement répertoriées. De plus une partie des mesures est effectuée sur des cultures de cellules. Ces mesures ne sont donc, en général, pas exploitables pour la quantification des champs électromagnétiques induits dans le corps humain. Les valeurs répertoriées ainsi que les mesures réalisées par Gabriel restent aujourd'hui la principale référence pour la conductivité et la permittivité des tissus humains et animaux. Les mesures proposées par Gabriel concernent environ 30 tissus différents [29].

### 2.4.2 Paramètres influant sur les caractéristiques électriques des milieux biologiques

Outre la fréquence, de nombreux paramètres physiques ou physiologiques peuvent modifier les propriétés électriques des milieux biologiques :

- Le taux d'hydratation et d'irrigation.
- La température. Par exemple, le passage de 25°C à 48.4°C du rein de porc peut modifier de 40 à 50% sa conductivité et sa permittivité à 460kHz [30]. Une étude sur le sang humain [27] pour des températures allant de 25°C à 45°C montre que la permittivité est peu sensible aux variations de température (+0.3%/°C à 1MHz, -0.3%/°C à 1GHz), et que la conductivité y est plus sensible (1%/°C entre 1MHz et 1 GHz).
- L'état physiologique (taux d'hématocrites dans le sang par exemple [28]).

- L'âge du sujet. Sur la plage de fréquences 130MHz-10GHz, des variations de 10 à 40% sur la conductivité et la permittivité du cerveau de rat sont observées entre un nouveau né et un sujet âgé de 70 jours [26].

Tous ces facteurs étant difficiles à maîtriser, ils rendent la caractérisation électrique des milieux biologiques très délicate. Il faut aussi noter que les propriétés électriques peuvent varier en fonction de l'intervalle de temps séparant la mort de l'individu et la mesure, de l'orientation du tissu dans la cellule de mesure (anisotropie) [27] et de localisation de l'échantillon utilisé dans le corps [22].

## 2.5 Modèles pour la représentation des variations fréquentielles de la conductivité et de la permittivité

Sur la plage de fréquences 1Hz-100GHz, 4 principales relaxations peuvent apparaître (Figure 2.7) [25] :

- la relaxation  $\alpha$  : Elle se situe entre 1Hz et 1kHz. Elle est due à un phénomène de diffusion ionique au niveau de la membrane des cellules ou d'autres structures entraînant l'apparition de dipôles électriques (les membranes étant peu conductrices, des doubles couches d'ions se forment à leur surface). Suivant la taille des structures mises en jeu, plusieurs fréquences de relaxation peuvent se superposer pour former la relaxation  $\alpha$  qui présente alors une dispersion fréquentielle (grande étendue en fréquence).
- la relaxation  $\beta$  : Elle apparaît entre 500kHz et 20MHz. Elle est due à une relaxation de type Maxwell-Wagner. C'est une relaxation d'interface apparaissant dans tout milieu constitué de sous-milieux présentant des propriétés électriques différentes. Pour les tissus biologiques, il s'agit des milieux intra et extra-cellulaires. Les fréquences de relaxation correspondantes dépendent donc du rapport entre le volume occupé par les cellules et le volume du milieu extra-cellulaire, et des propriétés de ces deux milieux. La relaxation diélectrique de certaines macromolécules (protéines par exemple) polaires peut aussi contribuer à la large dispersion fréquentielle de la relaxation  $\beta$ .
- la relaxation  $\delta$  : Elle est généralement peu marquée et apparaît autour de 50MHz. Elle est due à la relaxation des molécules d'eau situées au voisinage immédiat de macro-molécules.
- la relaxation  $\gamma$  : Elle correspond à la relaxation des molécules d'eau libres et n'intervient qu'autour de 17 GHz.

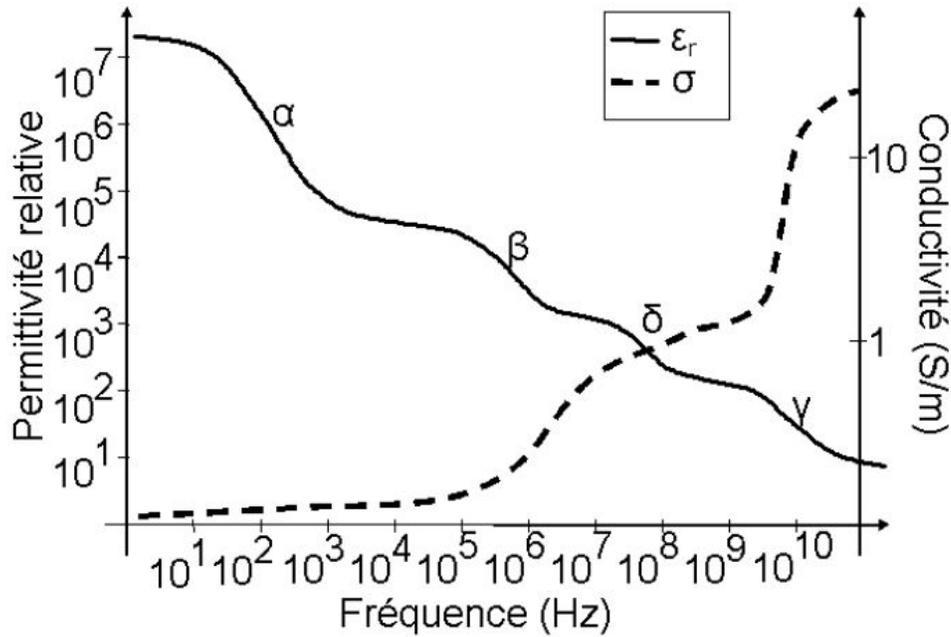


FIGURE 2.7 – Relaxations électriques dans les tissus biologiques [20]

Différents modèles empiriques peuvent être utilisés pour approximer les variations fréquentielles des propriétés électriques des milieux biologiques.

### ♠ Modèle de Debye

La permittivité complexe est exprimée sous la forme [26] :

$$\varepsilon_r = \varepsilon_{r\infty} - j \frac{\sigma}{\omega \varepsilon_0} + \sum_n \frac{\Delta \varepsilon_{rn}}{1 + j \frac{\omega}{\omega_n}} \quad (2.8)$$

où  $\varepsilon_{r\infty}$  est la permittivité relative à fréquence infinie,  $\omega_n$  est la pulsation caractéristique correspondant à la relaxation  $n$ ,  $\sigma_s$  est la conductivité à fréquence nulle et  $\Delta \varepsilon_{rn}$  est la variation de permittivité pour la relaxation  $n$ . C'est le modèle de base pour la représentation des phénomènes de relaxation.

### ♠ Modèle de Cole Cole

Ce modèle introduit un paramètre supplémentaire  $\alpha_n$  caractéristique de la dispersion fréquentielle de chaque relaxation  $n$  [25] :

$$\varepsilon_r = \varepsilon_{r\infty} - j \frac{\sigma}{\omega \varepsilon_0} + \sum_n \frac{\Delta \varepsilon_{rn}}{1 + j \left( \frac{\omega}{\omega_n} \right)^{1-\alpha_n}} \quad (2.9)$$

C'est un modèle simple donnant une bonne représentation du comportement en fréquence de la conductivité et de la permittivité des milieux biologiques, mais il ne représente pas les phénomènes physiques à l'origine de ce comportement. Il est très fréquemment utilisé, notamment par Gabriel. Généralement, le modèle de Cole Cole permet une meilleure représentation des valeurs mesurées que le modèle de Debye [23].

## ♠ Modèle combinant les modèles de Debye et de réponse diélectrique universelle

Le modèle de réponse diélectrique universelle représente la permittivité complexe par une fonction de phase constante de la forme  $(j\omega)^{n-1}$ . Le modèle combinant les modèles de Debye et de réponse diélectrique universelle proposé par Raicu [23, 24] est du type :

$$\varepsilon_r = \varepsilon_{r\infty} - j \frac{\sigma}{\omega \varepsilon_0} + \frac{\Delta \varepsilon_r}{\left( (j\omega\tau)^\alpha + (j\omega\tau)^{1-\beta} \right)^\gamma} \quad (2.10)$$

Quel que soit le modèle utilisé, les différents paramètres sont ajustés en utilisant des algorithmes d'optimisation pour correspondre le plus précisément possible aux valeurs issues des mesures.

## Conclusion

La caractérisation électrique précise des milieux biologiques est très importante pour le diagnostic médical ou pour l'estimation des champs induits dans le corps humain par les sources de champs électromagnétiques. Des valeurs de conductivité et de permittivité sont disponibles dans la littérature mais elles sont rarement accompagnées d'une analyse d'erreur. L'estimation de l'erreur sur ces valeurs extraites des mesures est pourtant cruciale pour juger de la pertinence des résultats de toutes les études dans le domaine du bio-électromagnétisme. La caractérisation électrique des

Les erreurs sur les valeurs de conductivité et de permittivité peuvent trouver leur origine à chaque étape de la caractérisation. Les erreurs liées au choix ou au conditionnement de l'échantillon doivent faire l'objet d'études expérimentales permettant de quantifier la sensibilité des propriétés électriques à certains paramètres physiques ou physiologiques. Les erreurs liées à la méthode de mesure et d'extraction de la conductivité et de la permittivité peuvent être estimées par modélisation du système. C'est cet aspect qui est étudié dans le chapitre suivant.

## PRINCIPE D'APPLICATION DE L'ÉQUATION DE HAVRILIAK-KIRKWOOD

---

### Introduction

Dans ce chapitre, une méthode de caractérisation basée sur l'analyse diélectrique dynamique est étudié. L'objectif est d'évaluer les permittivité à impulsion infinie et à pulsation nulle des milieux biologiques. Ce chapitre présente : une description du système de mesure étudié, la caractérisation du système de mesure à partir de mesures à vide et sur des solutions ioniques de référence pour la détermination des paramètres nécessaires à la modélisation,

### 3.1 Description de la relaxation diélectrique

La relaxation dipolaire au sens de Debye est un processus purement visqueux sans force de rappel élastique et donc du premier ordre. L'équation type d'un tel phénomène est par exemple celle qui décrit le mouvement d'une particule de masse non négligéable après l'application d'une force constante dans un milieu visqueux exerçant sur la particule une force de freinage. Par analogie, on peut écrire que la polarisation  $P$  d'un ensemble de dipôle en équilibre thermique obéit à l'équation

$$\dot{p}_{or}(t) = -\frac{1}{\tau} p_{or}(t) \quad (3.1)$$

Ici  $\tau$  désigne le temps unique de la relaxation dipolaire.

La solution est donnée par la relation :

$$p_{or}(t) = p_{or}(0) e^{-t/\tau} \quad (3.2)$$

Il en résulte que dans ce cas, la fonction réponse de la polarisation est donnée par une exponentielle suivant

$$\alpha_p^{or}(t) = e^{-t/\tau} \quad (3.3)$$

A partir de la relation (3.3) on obtient pour la fonction réponse d'impulsion qui est une décroissance exponentielle avec la même constante de temps.

$$\Phi_p^{or} = \dot{\alpha}_p^{or}(t) = e^{-t/\tau} \quad (3.4)$$

La permittivité diélectrique complexe peut être écrite de la manière suivante :

$$\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon_\infty + (\varepsilon_s - \varepsilon_\infty)L[\Phi_p^{or}] \quad (3.5)$$

où  $L[\Phi_p^{or}]$  est l'expression de la transformée de Laplace.

En substituant dans l'équation (3.4) on obtient

$$\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon_\infty + \frac{(\varepsilon_s - \varepsilon_\infty)}{\tau} L\left(e^{-t/\tau}\right) = \varepsilon_\infty + \frac{(\varepsilon_s - \varepsilon_\infty)}{1 + i\omega\tau} \quad (3.6)$$

$$\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon'(\omega) - j\varepsilon''(\omega) \quad (3.7)$$

En séparant les parties réelles et imaginaires on obtient les formules de Debye

$$\varepsilon' = \varepsilon_\infty + \frac{\varepsilon_s - \varepsilon_\infty}{1 - \omega^2\tau^2} \quad (3.8)$$

$$\varepsilon'' = \frac{(\varepsilon_s - \varepsilon_\infty)\omega\tau}{1 - \omega^2\tau^2} \quad (3.9)$$

Il vient que

$$\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon_\infty + \frac{(\varepsilon_s - \varepsilon_\infty)}{1 + \omega^2\tau^2} + \frac{(\varepsilon_s - \varepsilon_\infty)\omega\tau}{1 + \omega^2\tau^2} = \varepsilon_\infty + \frac{1}{1 + \omega^2\tau^2} (1 + j\omega\tau) \quad (3.10)$$

Or

$$1 + \omega^2\tau^2 = (1 - j\omega\tau)(1 + j\omega\tau) \quad (3.11)$$

Il vient donc que

$$\varepsilon^*(\omega) - \varepsilon_\infty = \frac{(\varepsilon_s - \varepsilon_\infty)}{1 + i\omega\tau} \quad (3.12)$$

Pour un grand nombre de système condensés, de nombreux autres systèmes de graves écarts se produisent s'il n'y a plus d'un pic de relaxation, nous pouvons supposer différentes parties de la polarisation d'orientation à décliner avec différents temps de relaxation.

$$\alpha_p^{or}(t) = \sum_k g_k \exp\left(-t/\tau_k\right) \quad (3.13)$$

$$\Phi_p^{or}(t) = \sum_k \frac{g_k}{\tau_k} \exp\left(-t/\tau_k\right) \quad (3.14)$$

soit

$$\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon_\infty + (\varepsilon_s - \varepsilon_\infty) \sum_k \frac{g_k}{1 + i\omega\tau_k} \quad (3.15)$$

Avec

$$\sum_k g_k = 1 \quad (3.16)$$

Pour une distribution continue des temps de relaxation

$$\alpha_p^{or}(t) = \int_0^\infty \frac{g(\tau)}{\tau} \exp(-t/\tau) d\tau \quad (3.17)$$

$$\Phi_p^{or}(t) = \int_0^\infty \frac{g(\tau)}{\tau} \exp(-t/\tau) d\tau \quad (3.18)$$

Avec

$$\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon_\infty + (\varepsilon_s - \varepsilon_\infty) \int_0^\infty \frac{g(\tau)}{1 + i\omega\tau} d\tau \quad (3.19)$$

$$\int_0^\infty g(\tau) d\tau = 1 \quad (3.20)$$

Les équations (3.12) jusqu'à (3.14) semblent être suffisamment général pour permettre une description adéquate de la polarisation d'orientation de presque tous les systèmes condensés dans les champs en fonction du temps et la valeur caractéristique de la distribution de temps de relaxation.

Lorsqu'on change la polarisation, sans changé la vitesse instantanée, elle correspond à une variation instantanée de l'accélération des mouvements cellulaires. L'influence de la force dépend du champ électrique. Physiquement cela est dû au comportement des fonctions de réponses à  $t = 0$ . On a plusieurs changements de polarisation. Il en résulte que la dérivée de la fonction réponse indicielle de la polarisation doit être égale à 0. Ce qui contraste avec le comportement de l'équation (3.3); (3.8); et (3.13) pour la relaxation diélectrique.

$\varepsilon^*(\omega)$  ne tient pas à des très hautes fréquences. Par conséquent, ces équations ne peuvent pas décrire adéquatement le comportement de la fonction de réponse. La dispersion diélectrique est indiquée pour certaines valeurs de  $\alpha$  en fonction de la fréquence. On observe que la dispersion diélectrique varie suivant trois étapes : deux états constants, et un autre intermédiaire qui marque sa décroissance. En général, une décroissance monotone de la permittivité et une augmentation monotone avec la fréquence de conductivité est observée. Le comportement de la polarisation induite dans des domaines dépendant du temps, peut être décrite de manière phénoménologique. A des fréquences correspondantes aux temps caractéristiques des mouvements intermoléculaires par lequel la polarisation induit se produit.

Dans une première approximation, ces raies d'absorptions correspondant aux fonctions delta de la dépendance en fréquence de

$$\varepsilon'' = \sum_k A_k \delta(\omega - \omega_k) \quad (3.21)$$

La correspondance de la fréquence  $\varepsilon'$  nous permet d'écrire l'équation de **Kramers-Kronig** donné par la relation

$$\varepsilon' = 1 + \frac{2}{\pi} \sum \frac{\omega_k A_k}{\omega_k^2 - \omega^2} \quad (3.22)$$

En posant  $\omega = 0$  on obtient l'expression de la permittivité diélectrique à l'infinie  $\varepsilon_\infty$ .

Soit

$$\varepsilon_\infty(\omega) = 1 + \frac{2}{\pi} \sum \frac{A_k}{\omega_k} \quad (3.23)$$

Au niveau de chaque fréquence sur laquelle une raie d'absorption est située, la catastrophe dite de résonance  $\varepsilon''$  résulte de l'équation (3.17) pour que les raies d'absorptions soient infiniment étroites. Présenter ces termes en terme de polarisation, on peut supposer qu'en absence d'un champs électrique le comportement dépendant du temps de la polarisation est régie par une équation différentielle du second ordre : qui est la même équation que pour un oscillateur harmonique en l'absence d'amortissement, auquel la résonance terme est applicable.

$$\ddot{p}(t) = -\omega_k^2 p(t) \quad (3.24)$$

## 3.2 Analyse diélectrique dynamique

Le milieux biologiques étant considéré comme des matériaux, on peut les caractériser d'un point de vue électrique.

L'impédance électrochimique est le rapport potentiel-courant obtenue en imposant un potentiel alternatif entre deux électrodes et en mesurant le courant. Notre model est illustré par la figure suivante

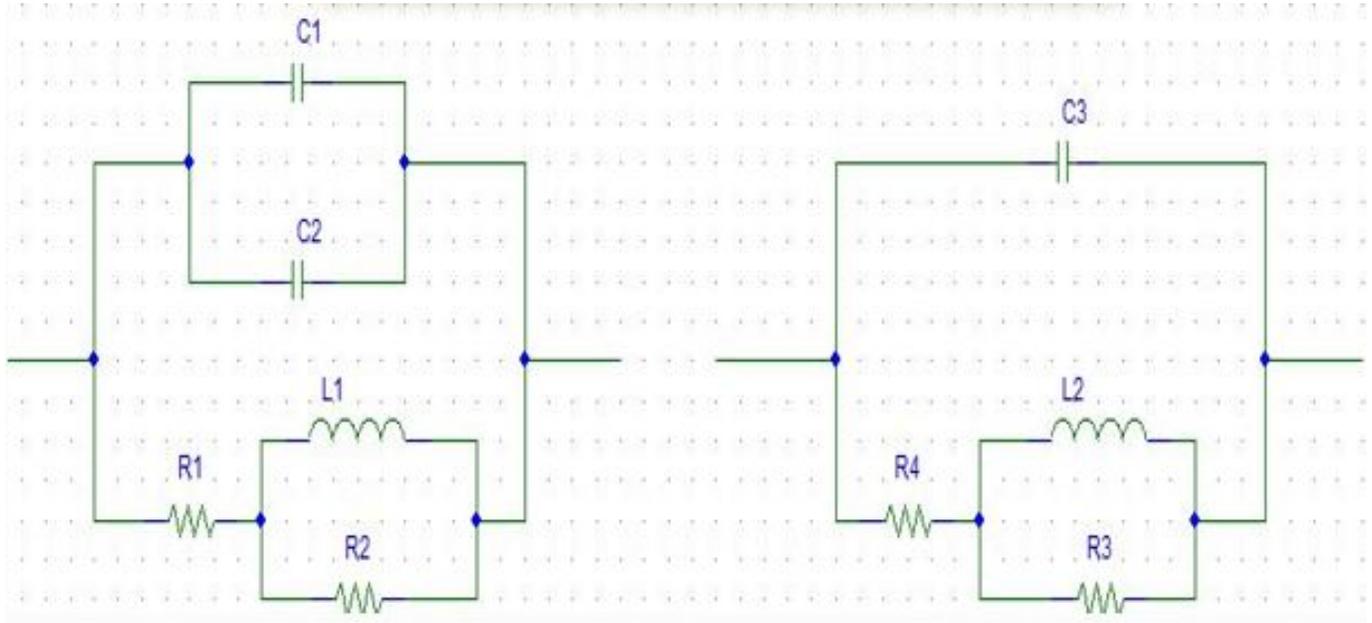


FIGURE 3.1 – Circuit électrique modélisant la sonde du modèle biologique

### 3.2.1 Etude du comportement diélectrique

Pour l'analyse diélectrique dynamique le stimulus est une contrainte électrique périodique de très faible amplitude. Du fait de cette très faible amplitude la technique en question peut être assimilée à une véritable sonde de mobilité moléculaire. Un échantillon soumis à une tension alternative sinusoïdale  $u(t)$  de pulsation  $\omega$  induit un courant  $i(t)$ . Etant donné que le milieu biologique est un diélectrique réel; un déphasage  $(\theta - \frac{\pi}{2})$  entre ces deux grandeurs est enregistré (cf figure 3.2). Le courant mesuré est alors séparé en une composante capacitive et une composante conductive.

La tension, le courant et l'admittance (ou impédance) du milieu sont des grandeurs complexes qui peuvent être écrites sous la forme suivante

$$i(t) = I \sin(\omega t + \varphi) = \text{Im}(I^*) \quad (3.25)$$

$$u(t) = U \sin(\omega t) = \text{Im}(U^*) \quad (3.26)$$

Où

$$I^* = I e^{j(\omega t + \varphi)} \quad (3.27)$$

$$U^* = U e^{j\omega t} \quad (3.28)$$

$$Z^* = \frac{1}{Y^*} = \frac{U^*}{I^*} \quad (3.29)$$

La figure 3.2 représente la réponse temporelle des fonctions  $u(t)$  et  $i(t)$  déphasées d'un angle  $\theta$ . D'une manière complémentaire, nous avons illustré sur la figure 3.4 la configuration des vecteurs courant-tension dans le plan complexe.

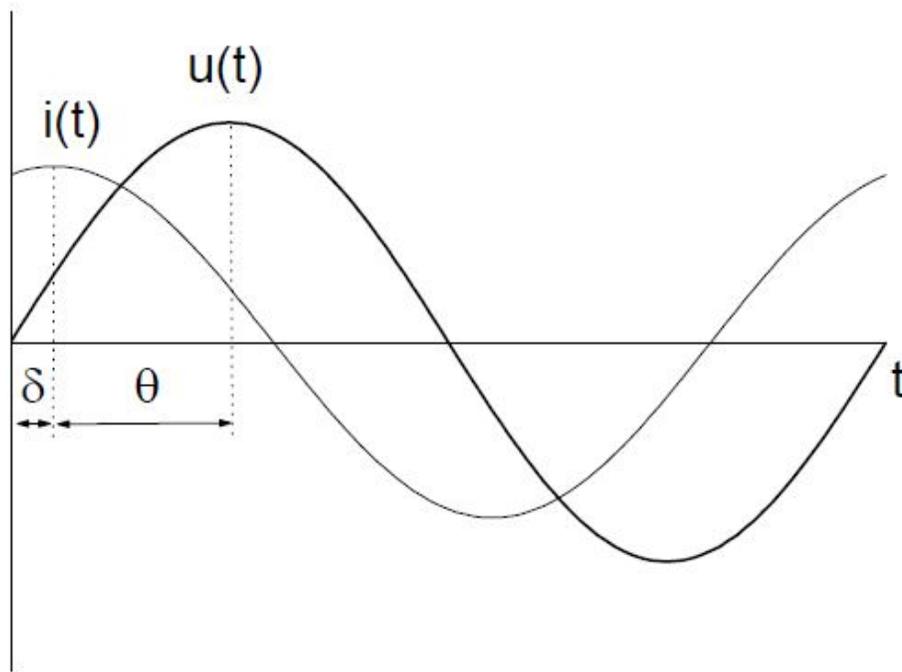


FIGURE 3.2 – Réponse temporelle du diélectrique

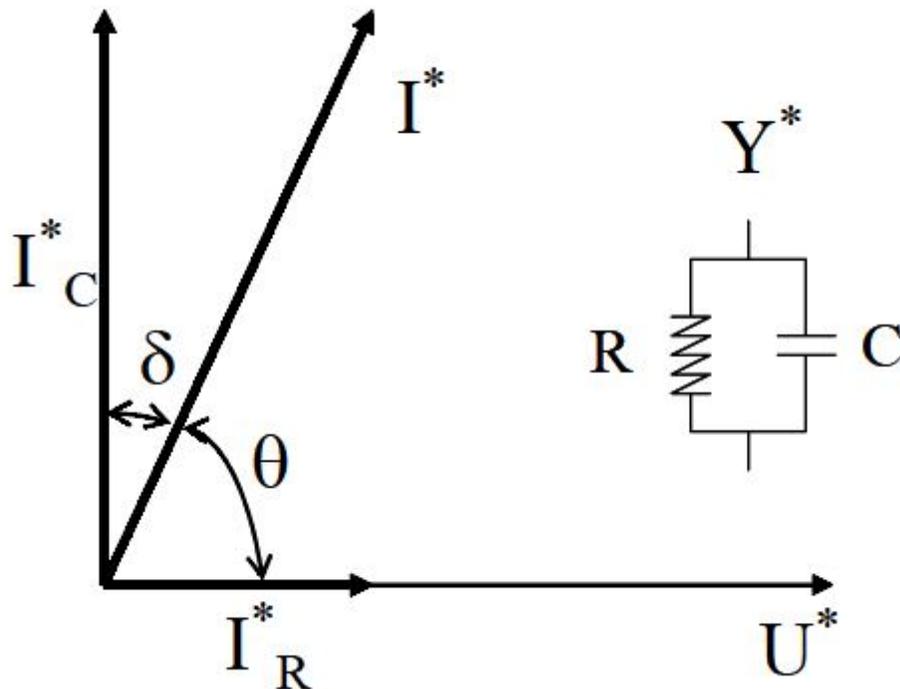


FIGURE 3.3 – Représentation dans le plans complexe de  $U^*$  et  $I^*$

L'écart du comportement diélectrique du milieu biologique vis-à-vis d'un comportement purement capacitif est quantifié par l'angle

$$\delta = \frac{\pi}{2} - \theta \quad (3.30)$$

L'amplitude du courant ainsi que la valeur de cet angle permet de déterminer la capacité et la résistance équivalente du diélectrique dans un modèle  $RLC$  parallèle (cf figure 3.3), puisque :

$$R = \frac{Z^*}{\sin(\delta)} = (|Y^*| \cdot \sin(\delta))^{-1} \quad (3.31)$$

$$C = \frac{\cos(\delta)}{\omega Z^*} = \omega^{-1} \cdot |Y^*| \cdot \cos(\delta) \quad (3.32)$$

L'angle  $\delta$  est souvent appelé angle de perte diélectrique.

La détermination de l'admittance  $Y^*$  ou de l'impédance  $Z^*$  est fondamentale. En effet, cette grandeur permet de déterminer la capacité complexe  $C^*$  puis de la permittivité complexe  $\varepsilon^*$  que contient l'information sur la réponse diélectrique du milieu. C'est une grandeur qui ne dépend que de la géométrie (épaisseur  $e$  et surface  $S$ ) et des propriétés diélectrique intrinsèque de l'échantillon.

$$C^* = \frac{\varepsilon_0 \varepsilon^* S}{e} \Rightarrow \varepsilon^* = \frac{e C^*}{\varepsilon_0 S} = \frac{C^*}{C_0} \quad (3.33)$$

Avec

$$C_0 = \frac{\varepsilon_0 S}{e} \quad (3.34)$$

Or

$$C^* = \frac{1}{(j\omega) Z^*} \quad (3.35)$$

Il vient que l'expression de la permittivité diélectrique est donner par la relation

$$\varepsilon^*(\omega) = \frac{C^*}{C_0} = \frac{1}{Z^* j\omega C_0} \quad (3.36)$$

Le facteur de perte est donné par la relation

$$\tan(\delta) = \frac{\varepsilon''}{\varepsilon'} \quad (3.37)$$

où  $\varepsilon''$  est la partie imaginaire de la permittivité diélectrique du milieu biologique et  $\varepsilon'$  la partie réel.

Le rôle de l'analyse diélectrique dynamique est la détermination de l'admittance ou de l'impédance complexe du milieu dans un domaine de température et de fréquence le plus vaste. Une représentation schématique de la technique de l'analyse de réponse fréquentielle est montrée sur la figure 3.4

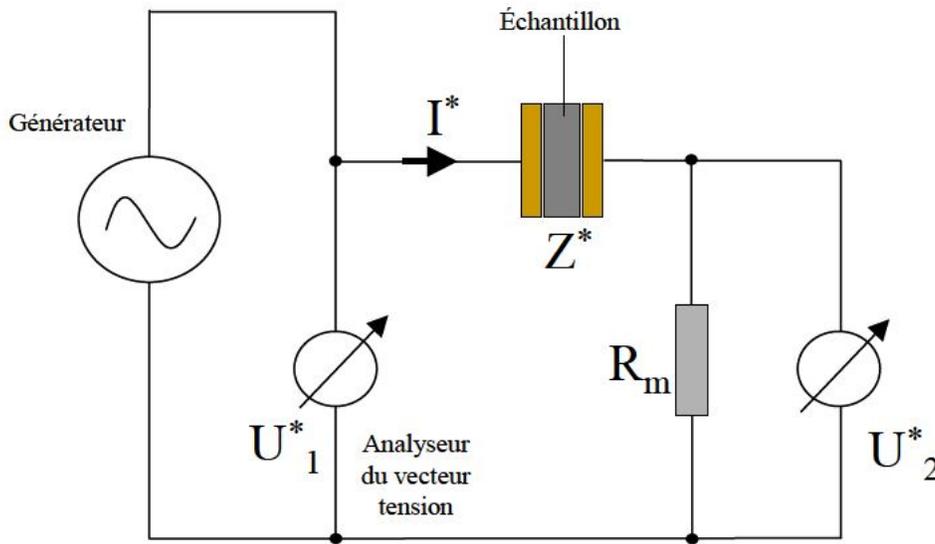


FIGURE 3.4 – Schéma du principe de fonctionnement d'un analyseur de réponse fréquentielle

Une tension alternative  $U^*$  est appliquée à l'échantillon par le générateur de fréquence. Le courant  $I^*$  traversant l'échantillon est converti en une tension par une résistance de mesure. Deux voltmètres vectoriels permettent en suite de mesurer les tensions complexes  $U_1^*$  et  $U_2^*$ . L'impédance complexe de l'échantillon peut être calculée à partir des données de la mesure :

$$Z^* = R_m \cdot \left( \frac{U_1^*}{U_2^*} - 1 \right) \quad (3.38)$$

Pour notre modèle ; à partir de de la figure 3.1 nous avons

$$Y^* = \frac{1}{Z^*} = \frac{[R_3 R_4^2 + (L\omega)^2 (R_3 + R_3)]}{((R_3 R_4)^2 + (L\omega)^2 (R_4 + R_3)^2)} + j \left( \frac{L\omega^2 R_4^2}{((R_3 R_4)^2 + (L\omega)^2 (R_4 + R_3)^2)} - \omega c_3 \right) \quad (3.39)$$

De ce qui suit nous avons :

$$\varepsilon^* = \left[ \frac{c_3}{c_0} - \frac{L\omega R_4^2}{c_0 ((R_3 R_4)^2 + (L\omega)^2 (R_4 + R_3)^2)} - \frac{j [R_3 R_4^2 + (L\omega)^2 (R_3 + R_3)]}{c_0 \omega ((R_3 R_4)^2 + (L\omega)^2 (R_4 + R_3)^2)} \right] = \varepsilon' - j\varepsilon'' \quad (3.40)$$

Avec

$$\varepsilon' = \frac{c_3}{c_0} - \frac{L\omega R_4^2}{c_0 ((R_3 R_4)^2 + (L\omega)^2 (R_4 + R_3)^2)} \quad (3.41)$$

$$\varepsilon'' = \frac{[R_3 R_4^2 + (L\omega)^2 (R_3 + R_3)]}{c_0 \omega ((R_3 R_4)^2 + (L\omega)^2 (R_4 + R_3)^2)} \quad (3.42)$$

- ▶  $\varepsilon_s \rightarrow \delta = -\frac{\pi}{2}$  Correspond au milieu biologique purement visqueux : c'est cas dans du sang
- ▶  $\varepsilon_\infty \rightarrow \delta = \frac{\pi}{2}$  Correspond au milieu biologique purement élastique : c'est le cas du domaine musculaire

### 3.3 Etude des différentes équations de Cole-Cole

#### 3.3.1 Equation de Debye

Les expressions simples qui peuvent être utilisés pour la description des données de relaxation expérimentales sont celles pour un seul temps de relaxation : les expressions simples qui peuvent être utilisés pour la description des données de relaxation expérimentales sont celles pour un seul temps de relaxation :

$$\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon_\infty + \frac{\varepsilon_s - \varepsilon_\infty}{1 + i\omega\tau} = \varepsilon' - j\varepsilon'' \quad (3.43)$$

Avec

$$\varepsilon'(w) = \varepsilon_\infty + \frac{\varepsilon_s - \varepsilon_\infty}{1 - \omega^2\tau^2} \quad (3.44)$$

$$\varepsilon''(w) = \frac{(\varepsilon_s - \varepsilon_\infty)\omega\tau}{1 + \omega^2\tau^2} \quad (3.45)$$

Pour le cas d'un seul temps de relaxation des points, il est préférable de déterminer les valeurs des para-mètres impliqués par une méthode graphique différente qui a été suggéré par Cole en traçant des  $\varepsilon''$  et  $\varepsilon'$  bien que l'intrigue Cole-Cole est très utile d'étudier si les valeurs expérimentales de  $\varepsilon'$  et  $\varepsilon''$  sont connues.

$$\varepsilon'(w) = \frac{(\varepsilon_s - \varepsilon_\infty)\omega\tau}{1 + \omega^2\tau^2} \quad (3.46)$$

$$\varepsilon''(w) = \frac{(\varepsilon_s - \varepsilon_\infty)\omega^3\tau}{1 + \omega^2\tau^2} \quad (3.47)$$

En identifiant avec les équations (3.41) et (3.42) nous trouvons les permittivités à pulsation infinie  $\varepsilon_\infty$  et à pulsation statique ou nulle  $\varepsilon_s$  et le temps unique de relaxation  $\tau$  qui sont les suivants :

$$\varepsilon_\infty = \frac{c_3}{c_0} \quad (3.48)$$

$$\varepsilon_s = \frac{c_3}{c_0} - \frac{L}{c_0 R_3^2} \quad (3.49)$$

$$\tau = \frac{L(R_3 + R_4)}{R_3 R_4} \quad (3.50)$$

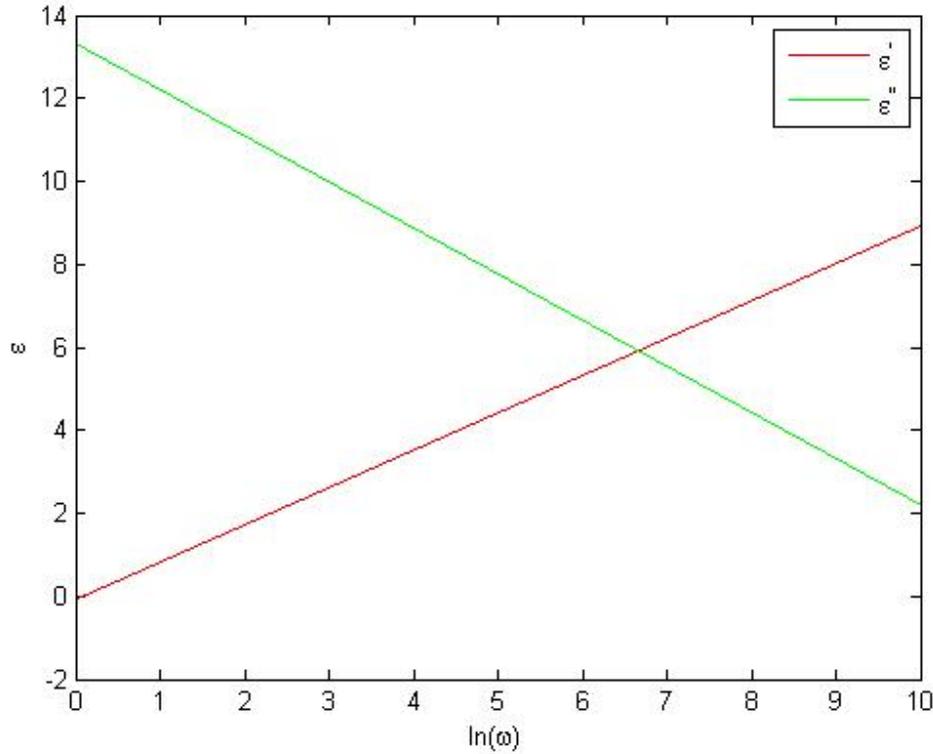


FIGURE 3.5 – Courbes de variations de  $\epsilon''$  en rouge et de  $\epsilon'$  en vert comme fonction de  $\ln(\omega)$

Le premier trac dévie d'une ligne droite à très haute fréquence en raison de l'apparition d'une zone de relaxation secondaire.

### 3.3.2 Equations de Cole-Cole avec perte

La première expression empirique de  $\epsilon^*(\omega)$  de K.S. Cole et R.H. Cole en 1941

$$\epsilon^*(\omega) = \epsilon_\infty + \frac{\epsilon_s - \epsilon_\infty}{1 + (i\omega\tau_0)^{1-\gamma}} \quad (3.51)$$

Avec

$$\epsilon'(\omega) = \epsilon_\infty + (\epsilon_s - \epsilon_\infty) \frac{1 + (\omega\tau_0)^{1-\gamma} \sin(\frac{\gamma\pi}{2})}{1 + 2(\omega\tau_0)^{1-\gamma} \sin(\frac{\gamma\pi}{2}) + (\omega\tau_0)^{1-\gamma} \sin(\frac{\gamma\pi}{2})} \quad (3.52)$$

$$\epsilon''(\omega) = (\epsilon_s - \epsilon_\infty) \frac{(\omega\tau_0)^{1-\gamma} \cos \frac{1}{2}\pi\gamma}{1 + 2(\omega\tau_0)^{1-\gamma} \sin \frac{1}{2}\pi\gamma + (\omega\tau_0)^{2(1-\gamma)}} \quad (3.53)$$

L'expression de la fonction de réponse d'impulsion est obtenu directement à l'aide de la transformée de Laplace inversé de l'expression de Cole-Cole.

Nous pouvons aussi obtenir la fonction impulsion réponse indirectement par le développement en série d'après l'équation (16).

les résultats de simulation son donnés par la figure 3.6

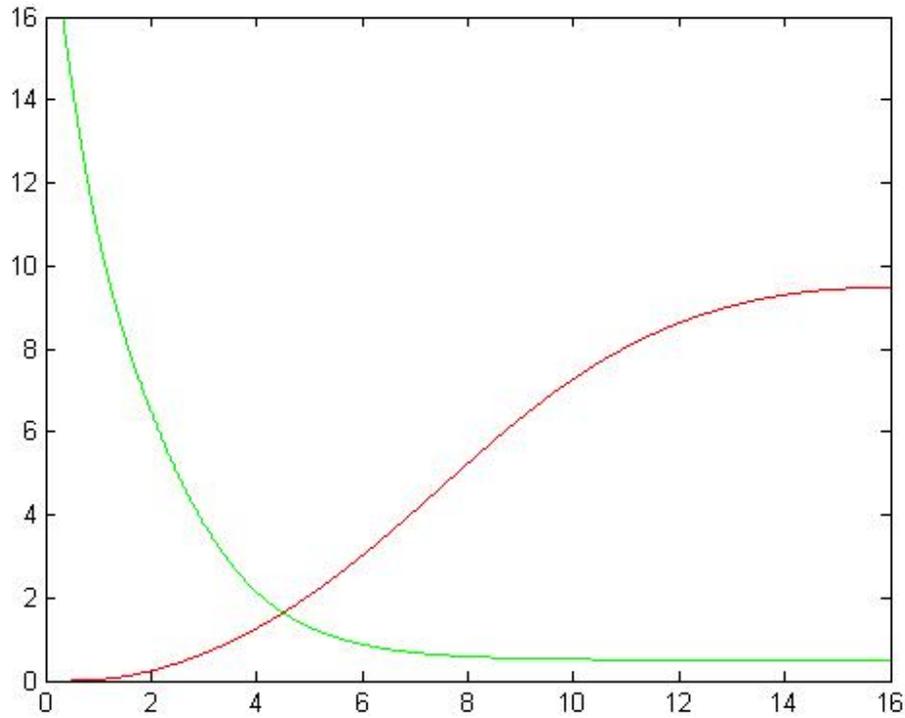


FIGURE 3.6 – Courbes de dispersion et de la perte pour l'équation Cole-Cole ( $\alpha = 0.5$ ) :  $\varepsilon'$  en vert et  $\varepsilon''$  en rouge

### 3.3.3 Equation Cole - Davidson

En 1950, Davidson et Cole donne une autre expression de  $\varepsilon^*(\omega)$  à savoir

$$\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon_\infty + \frac{(\varepsilon_s - \varepsilon_\infty)}{(1 + i\omega\tau_0)^\beta} \quad (3.54)$$

En posant  $\beta = 1$  on retrouve l'équation de Debye. on peut écrire

$$1 + i\omega\tau_0 = e^{i\varphi} \sqrt{1 + \omega^2\tau_0^2} = e^{i\varphi} / \cos \varphi \quad (3.55)$$

et en posant  $\varepsilon^* = \varepsilon'(\omega) - i\varepsilon''$ , on retrouve

$$\varepsilon'(\omega) = \varepsilon_\infty + (\varepsilon_s - \varepsilon_\infty) \cos \varphi^\beta \cos \beta\varphi \quad (3.56)$$

$$\varepsilon'' = (\varepsilon_s - \varepsilon_\infty) \cos \varphi^\beta \sin \beta\varphi \quad (3.57)$$

Avec

$$\varphi = \arctan \omega\tau_0 \quad (3.58)$$

De l'équation de Cole - Davidson, la fonction impulsion-réponse peut être obtenue directement en posant la transformée de Laplace inverse :

$$\Phi_p^{or}(t) = \frac{1}{\tau_0 \Gamma(\beta)} \left( \frac{t}{\tau_0} \right)^{\beta-1} e^{-t/\tau_0} \quad (3.59)$$

les résultats de simulation sont donnés par la figure 3.7

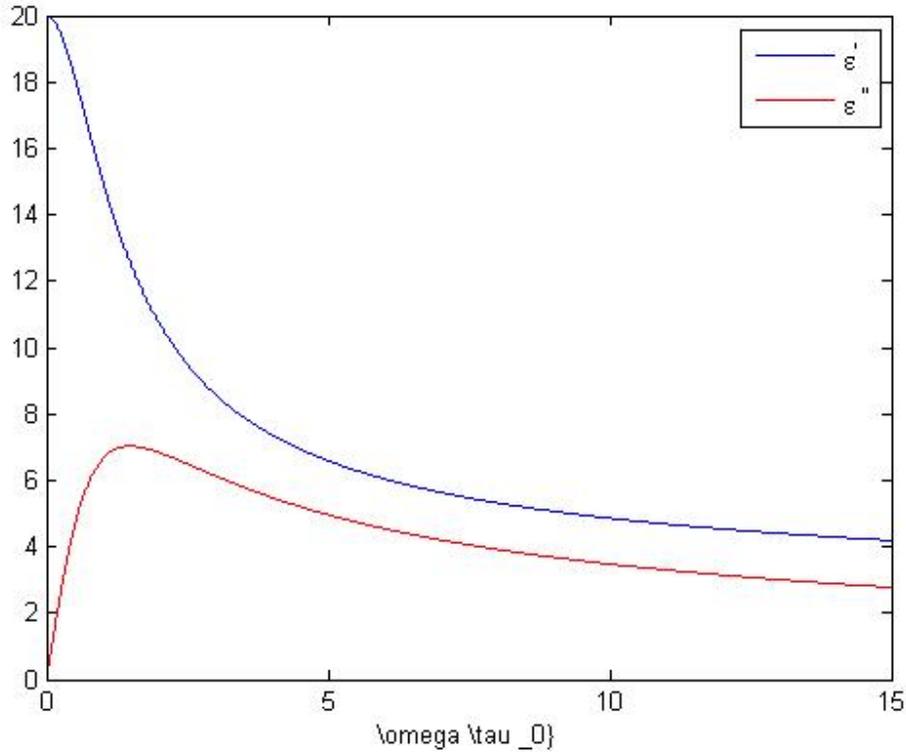


FIGURE 3.7 – Courbes de dispersion et de perte pour l'équation Cole-Davidson avec  $\beta = 0.5$

### 3.3.4 Equation Havriliak-Negami

$$\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon_\infty + \frac{(\varepsilon_s - \varepsilon_\infty)}{\{(1 + i\omega\tau_0)^{1-\gamma}\}^\beta} \quad (3.60)$$

En posant  $\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon'(\omega) - j\varepsilon''(\omega)$  ; on procède à la séparation pour déterminer le terme imaginaire et le terme réel. Pour  $\gamma = 0$  et  $\beta = 1$  on retrouve l'équation de Cole - Davidson de l'équation (3.60), on peut déduire  $\varepsilon'(\omega)$  et  $\varepsilon''(\omega)$  par les relations

$$\varepsilon'(\omega) = \varepsilon_\infty + (\varepsilon_s - \varepsilon_\infty) \frac{\cos \beta\varphi}{\left\{ 1 + 2(\omega\tau_0)^{1-\gamma} \sin \frac{1}{2}\pi\gamma + (\omega\tau_0)^{2(1-\gamma)} \right\}^{\frac{\beta}{2}}} \quad (3.61)$$

$$\varepsilon''(\omega) = (\varepsilon_s - \varepsilon_\infty) \frac{\sin \beta\varphi}{\left\{1 + 2(\omega\tau_0)^{1-\gamma} \sin \frac{1}{2}\gamma\pi + (\omega\tau_0)^{2(1-\gamma)}\right\}^{\frac{\beta}{2}}} \quad (3.62)$$

Avec

$$\varphi = \frac{\arctg \left[ (\omega\tau_0)^{1-\gamma} \cos \frac{1}{2}\pi\gamma \right]}{1 + (\omega\tau_0)^{1-\gamma} \sin \frac{1}{2}\pi\gamma} \quad (3.63)$$

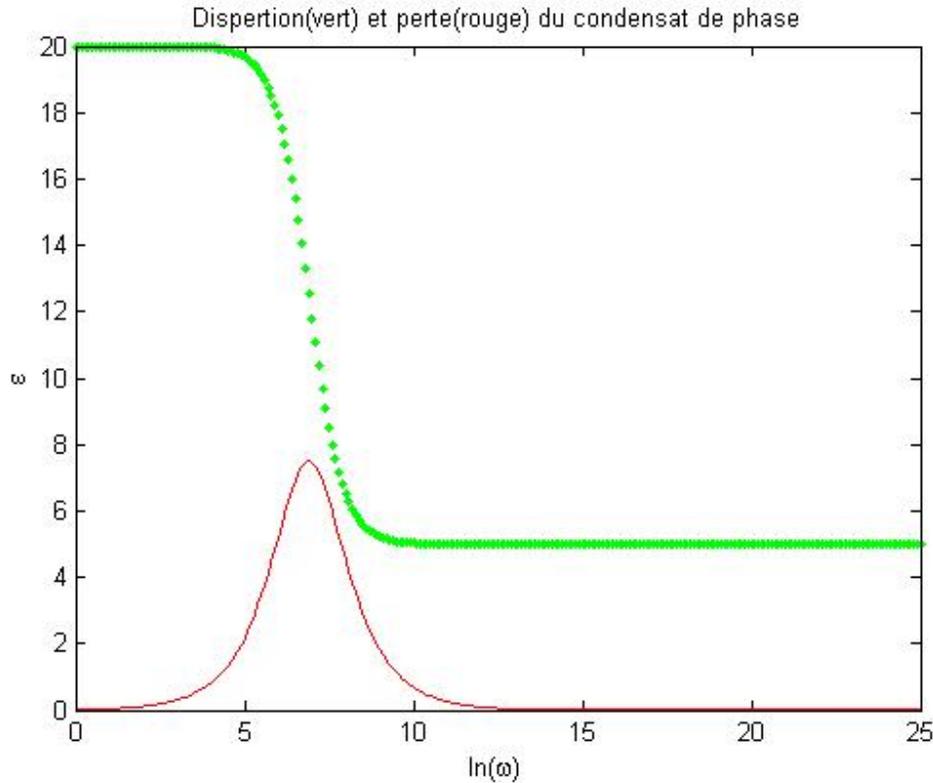


FIGURE 3.8 – Courbes de dispersion et de la perte pour l'équation Havriliak-Negami ( $\alpha = 0.5$ ) :  $\varepsilon'$  en vert et  $\varepsilon''$  en rouge

### 3.4 La description de Fuoss - Kirkwood

Fuoss et Kirkwood ont démontré que dans le cas d'un seul temps de relaxation, le facteur de perte est donné sous la forme :

$$\varepsilon''(\omega) = \frac{(\varepsilon_s - \varepsilon_\infty)\omega\tau_0}{1 + \omega^2\tau_0^2} = \varepsilon_m'' \operatorname{sech}(\ln \omega\tau_0) \quad (3.64)$$

Où  $\varepsilon_m''$  est la valeur maximum de  $\varepsilon''(\omega)$ . Elle peut s'écrire sous la forme

$$\varepsilon_m'' = \frac{1}{2}\gamma(\varepsilon_s - \varepsilon_\infty) \quad (3.65)$$

Ou  $\gamma$  est un paramètre tel que  $0 < \gamma \leq 1$

L'équation Fuoss -Kirkwood peut également être écrit sous la forme :

$$\varepsilon''(\omega) = \frac{\varepsilon_m''}{\left(\frac{\omega}{\omega_0}\right)^{-\gamma} + \left(\frac{\omega}{\omega_0}\right)^\gamma} \tag{3.66}$$

Jonscher généralise  $\varepsilon_m''$  sous la forme

$$\varepsilon''(\omega) = \frac{\varepsilon_m''}{\left(\frac{\omega}{\omega_1}\right)^{-m} + \left(\frac{\omega}{\omega_2}\right)^{1-n}} \tag{3.67}$$

Avec  $0 < m \leq 1$ ;  $0 \leq n < 1$

la fréquence maximale est :

$$\omega_m = \left[ \frac{m}{1-n} \omega_1^m \omega_2^{1-n} \right]^{1/(m-n+1)} \tag{3.68}$$

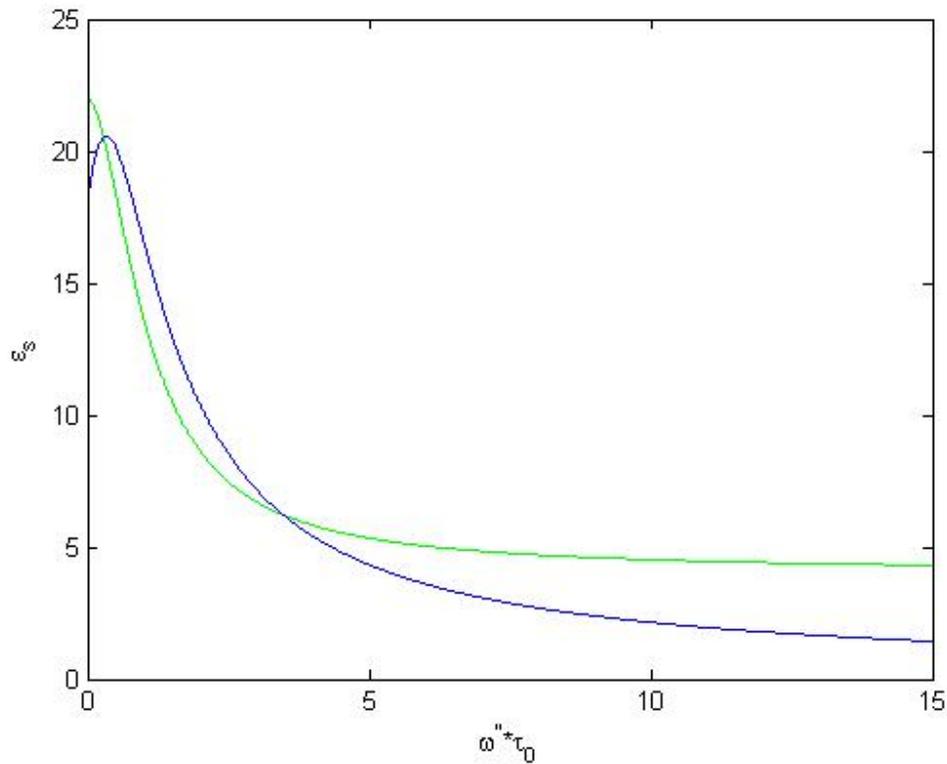


FIGURE 3.9 – Courbes de dispersion et de perte pour l'équation de Fuoss-Kirkwood  $\gamma = 0.5$

Cette expression donne des lignes droites pour les fréquences basse et haute puisqu'ils sont respectivement :

$$\varepsilon''(\omega) = A \left( \frac{\omega}{\omega_1} \right)^m \quad \omega \rightarrow 0 \quad (3.69)$$

$$\varepsilon''(\omega) = A \left( \frac{\omega}{\omega_1} \right)^{n-1} \quad \omega \rightarrow \infty \quad (3.70)$$

### 3.5 Conclusion

Le but de ce chapitre était de présenter l'équation de Cole-Cole sous ses différentes formes et de faire les différentes simulations numériques de ces dernières. Pour obtenir une compréhension physiologique du diélectrique, des données de relaxation, une transformation des paramètres telle que la permittivité et la conductance est souvent utile pour la transformation des équations de Cole. D'après ces études, il en ressort que l'on peut modéliser et simuler les différentes cellules et maladies existantes.

---

## CONCLUSION GÉNÉRALE

---

Le travail présenté dans ce mémoire s'inscrit dans le domaine de la bio-physique à savoir l'analyse des propriétés électriques des milieux biologiques pour la conception et la réalisation des biocapteurs et des biorécepteurs permettant le diagnostic et le suivi du traitement des maladies. La précision sur les résultats doit être évaluée pour pouvoir justifier de leur pertinence. Une brève description des biocapteurs et biorécepteur est étudiée et permet de souligner leurs principes de fonctionnement et leurs importances dans l'analyse des examens médicaux.

D'une part, après avoir présenté les différentes méthodes de caractérisation des milieux biologiques ; La méthode de caractérisation par mesure d'impédance à 2 électrodes est ensuite étudiée en détail entre 10Hz et 10MHz pour l'analyse diélectrique dynamique. nous avons caractérisé notre milieu biologique comme étant un matériau du point de vue électrique constituant une sonde donc le principe est de mettre en contact avec la surface du milieu biologique pour étudier le comportement diélectrique du milieu à partir de l'impédance du circuit électrique.

Les propriétés électriques ainsi déterminées peuvent être utilisées de manière pertinente pour renseigner des modèles nécessaires à l'évaluation des champs induits lors de l'exposition volontaire ou involontaire aux sources de rayonnement électromagnétique.

---

# IMPLICATION PÉDAGOGIQUE DU DÉVELOPPEMENT DES BIOCAPTEURS-BIORECEPTEURS ET QUANTIFICATION D'UNE SOUS POPULATION

---

L'apport pédagogique d'un travail scientifique est l'ensemble des techniques dégagées par celui-ci dans le but de favoriser la compréhension voir même la résolution des problèmes liés à l'apprentissage de la discipline dans le cadre de notre mémoire. Le mémoire en général nous a permis en temps qu'enseignant retour sur titre de nous initier véritablement à la recherche afin de faire bénéficier nos apprenants. Le thème nous permet de modéliser et d'étudier l'analogie électronique d'une cellule et l'application aux diagnostics précoces des infections. Il nous donne aussi l'occasion d'appréhender plus efficacement et sereinement le programme du secondaire comme le thème II, chapitre III du programme de physique de la classe de Terminale scientifique de l'enseignement secondaire général qui porte sur les oscillateurs électriques, le thème IV du programme de physique de la classe de seconde scientifique de l'enseignement secondaire général qui porte cette fois-ci sur l'étude de quelques dipôles électriques.

---

# Bibliographie

---

- [1] C. Christophe France, "*Intégration de microcapteurs électrochimiques en technologies' Silicium et Polymères' pour l'étude du stress oxydant. Application à la biochimie cutanée*". Université Paul Sabatier-Toulouse III, 2010.
- [2] J.-W. Wang, M.-H. Wang, et L.-S. Jang, " *Effects of electrode geometry and cell location on single-cell impedance measurement* ", Biosensors and Bioelectronics, **2010**, 25, 6, 1271 1276.
- [3] C. Iliescu, D. P. Poenar, M. Carp, et F. C. Loe, " *A microfluidic device for impedance spectroscopy analysis of biological samples* ", Sensors and Actuators B : Chemical, **2007**, 123, 1, 168 176.
- [4] S. Gawad, L. Schild, et P. Renaud, " *Micromachined impedance spectroscopy flow cytometer for cell analysis and particle sizing* ", Lab Chip, **2001**, 1, 1, 76 82.
- [5] D. T. P. Abdur Rub Abdur Rahman, " *Effect of electrode geometry on the impedance evaluation of tissue and cell culture* " Sensors and Actuators B : Chemical, **2007**, 1, 89 96.
- [6] D. T. Price, A. R. A. Rahman, et S. Bhansali, " *Design rule for optimization of microelectrodes used in electric cell-substrate impedance sensing (ECIS)* ", Biosensors and Bioelectronics, **2009**, 24, 7, 2071 2076.
- [7] D. Holmes, D. Pettigrew, C. H. Reccius, J. D. Gwyer, C. van Berkel, J. Holloway, D. E. Davies, et H. Morgan, " *Leukocyte analysis and differentiation using high speed microfluidic single cell impedance cytometry* ", Lab Chip, **2009**, 9, 20, 2881 2889.

- [8] D. M. Vykoukal, P. R. C. Gascoyne, et J. Vykoukal, " *Dielectric characterization of complete mononuclear and polymer phonuclear blood cell subpopulations for label-free discrimination* ", Integr Biol (Camb), **2009**, 1, 7, 477 484.
- [9] K. C. Cheung, M. Di Berardino, G. Schade-Kampmann, M. Hebeisen, A. Pierzchalski, J. Bocsi, A. Mittag, et A. Tárnok, " *Microfluidic impedance-based flow cytometry* ", Cytometry A, **2010**, 77, 7, 648 666.
- [10] W. Xu, L. Cao, L. Chen, J. Li, X.-F. Zhang, H.-H. Qian, X.-Y. Kang, Y. Zhang, J. Liao, L.-H. Shi, Y.-F. Yang, M.-C. Wu, et Z.-F. Yin, " *Isolation of circulating tumor cells in patients with hepatocellular carcinoma using a novel cell separation strategy* ", Clin. Cancer Res., **2011**, 17, 11, 3783 3793.
- [11] A. Lenshof et T. Laurell, " *Continuous separation of cells and particles in microfluidic systems* ", Chem Soc Rev, **2010**, 39, 3, 1203 1217.
- [12] D. R. Gossett, W. M. Weaver, A. J. Mach, S. C. Hur, H. T. K. Tse, W. Lee, H. Amini, et D. Di Carlo, " *Label-free cell separation and sorting in microfluidic systems* ", Anal Bioanal Chem, **2010**, 397, 8, 3249 3267
- [13] M. Radisic, R. K. Iyer, et S. K. Murthy, " *Micro- and nanotechnology in cell separation* ", Int J Nanomedicine, **2006**, 1, 1, 3 14.
- [14] T. F. Didar et M. Tabrizian, " *Adhesion based detection, sorting and enrichment of cells in microfluidic Lab-on-Chip devices* ", Lab Chip, **2010**, 10, 22, 3043 3053.
- [15] B. Lindholm-Sethson, J. Nyström, M. Malmsten, L. Ringstad, A. Nelson, et P. Geladi, " *Electrochemical impedance spectroscopy in label-free biosensor applications : multivariate data analysis for an objective interpretation* ", Anal Bioanal Chem, **2010**, 398, 6, 2341 2349.
- [16] N. Bojorge Ramírez, A. M. Salgado, et B. Valdman, " *The evolution and developments of immunosensors for health and environmental monitoring : problems and perspectives* ", Brazilian Journal of Chemical Engineering, **2009**, 26, 2, 227 249.
- [17] D. Grieshaber, R. MacKenzie, J. Vörös, et E. Reimhult, " *Electrochemical Biosensors - Sensor Principles and Architectures* ", Sensors, **2008**, 8,3, 1400 1458.
- [18] J.Z. Bao, CC Davis et RE Schmukler. « Impedance spectroscopy of human erythrocytes : system calibration, and nonlinear modeling ». Biomedical Engineering, IEEE Transactions on, 40(4) :364-378, 1993.

- [19] WMArnold, AG Gessner et U. Zimmermann. « Dielectric measurements on electro-manipulation media. ». *Biochim Biophys Acta*, 1157(1) :32-44, 1993.
- [20] F. Bordi, C. Cametti et T. Gili. « Reduction of the contribution of electrode polarization effects in the radiowave dielectric measurements of highly conductive biological cell suspensions. ». *Bioelectrochemistry*, 54(1) :53-61, 2001.
- [21] J.F. Chateaux. « Conception et réalisation d'une cellule de caractérisation des tissus biologiques par spectroscopie de bioimpédance dans la gamme fréquentielle [100Hz-1MHz] ». PhD thesis, 2000.
- [22] S. Gabriel, RW Lau et C. Gabriel. « The dielectric properties of biological tissues : II. Measurements in the frequency range 10 Hz to 20 GHz ». *Phys. Med. Biol*, 41(11) :2251-2269, 1996.
- [23] C. Grosse et M. Cecilia Tirado. « Low-frequency dielectric spectroscopy of colloidal suspensions ». *Journal of Non-Crystalline Solids*, 305(1-3) :386-392, 2002.
- [24] D. Haemmerich, ST Staelin, JZ Tsai, S. Tungjitkusolmun, DM Mahvi et JG Webster. « In vivo electrical conductivity of hepatic tumours ». *Physiol. Meas*, 24(2) :251-260, 2003.
- [25] A. Lonappan, V. Hamsakkutty, G. Bindu, J. Jacob, V. Thomas et KT Mathew. « Dielectric properties of human urine at microwave frequencies ». *Opt Lett*, 26 :229-231, 2001.
- [26] PN Robillard et D. Poussart. « Spatial resolution of four electrode array. ». *IEEE Trans Biomed Eng*, 26(8) :465-70, 1979.
- [27] P. Steendijk, G. Mur, ET Van Der Velde et J. Baan. « The four-electrode resistivity technique in anisotropic media : theoretical analysis and application on myocardial tissue in vivo ». *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, 40(11) :1138-1148, 1993.
- [28] P. Wanichapichart, S. Bunthawin, A. Kaewpaiboon et K. Kanchanapoom. « Determination of Cell Dielectric Properties Using Dielectrophoretic Technique ». *Science Asia*, 28(2) :113-119, 2002.
- [29] J. Wtorek, A. Bujnowski, A. Polinski, L. Jozefiak et B. Truyen. « A probe for immittance spectroscopy based on the parallel electrode technique ». *Physiological Measurement*, 25(5) :1249-1260, 2004.

- [30] J. Yang, Y. Huang, X. Wang, X.B. Wang, F.F. Becker et P.R.C. Gascoyne. « Dielectric Properties of Human Leukocyte Subpopulations Determined by Electro-rotation as a Cell Separation Criterion ». *Biophysical Journal*, 76(6) :3307-3314, 1999.