

Miniaturisation des outils et des objets d'étude

Philippe Colomban et Valérie Pichon, *coordinateurs du numéro*

Avec la progression des possibilités des smartphones qui remplacent quasiment en un seul objet de poche l'appareil photo, le magnétophone, la radio, l'ordinateur, la télévision – et le téléphone ! –, tout un chacun est habitué à la course vers la miniaturisation des dispositifs électroniques/optiques. Il en est de même pour l'instrumentation scientifique. Une « simple » modification du logiciel de gestion du CCD (« coupled charged devices ») transforme un smartphone en compteur de radioactivité, voire un appareil photo en caméra hyperspectrale [1-2]. Ceci repose sur les développements de l'électronique, des sources de lumière et des capteurs de rayonnements, en particulier des CCD. Issus des recherches pour le combat nocturne dans les années 1970, les CCD sont à la base de l'instrumentation, que ce soit en microscopie (électronique, optique, moléculaire) ou en spectroscopie (fluorescence, Raman). Le smartphone peut remplacer un instrument dédié ou constituer une partie de spectromètre ultraportable [3-7]. Comme le montre la *figure 1*, le développement de ces travaux est très rapide bien que la recherche de miniaturisation en chimie analytique remonte aux années 2000. La même constatation peut être faite avec les lasers, qui sont maintenant des accessoires de simples stylos ! La miniaturisation des sources et des capteurs est particulièrement intéressante pour les dispositifs optiques car la grande réduction de taille des pixels permet de conserver une bonne résolution spectrale malgré la diminution des chemins optiques. Cette miniaturisation, en facilitant la réalisation d'assemblages à partir d'éléments développés par de nombreuses sociétés, favorise l'innovation, la concurrence et la diminution des coûts, et en boucle conduit à un marché plus large et à une diminution supplémentaire des coûts. De nouveaux acteurs peuvent donc accéder à des outils sophistiqués et les utiliser à de nouvelles problématiques.

Dans certains domaines de la chimie, comme la biochimie et la biologie, la disponibilité de certains composés est très limitée et leur coût très élevé ; travailler sur des microéchantillons est donc une obligation. Il en est de même si les composés sont radioactifs, la minimisation de la quantité manipulée facilitant la sécurisation. Considérer un composé comme pur et homogène est souvent bien loin de la réalité et les propriétés d'usage dépendent fortement de cette hétérogénéité. La présence d'impuretés et de secondes phases améliore les propriétés d'usage (fluage, frittage, propriétés diélectriques...), et des matériaux ne sont dit homogènes que lorsque la résolution des techniques de contrôle et d'analyse n'est pas suffisante. Le recours à des méthodes d'analyse sophistiquées à haute résolution est alors indispensable. Ce numéro thématique « **Chimie & Miniaturisation : une révolution en marche** » tente un survol de l'évolution des outils et des pratiques concernant la miniaturisation des instruments et des objets d'étude ou prises d'essai. Il aborde aussi

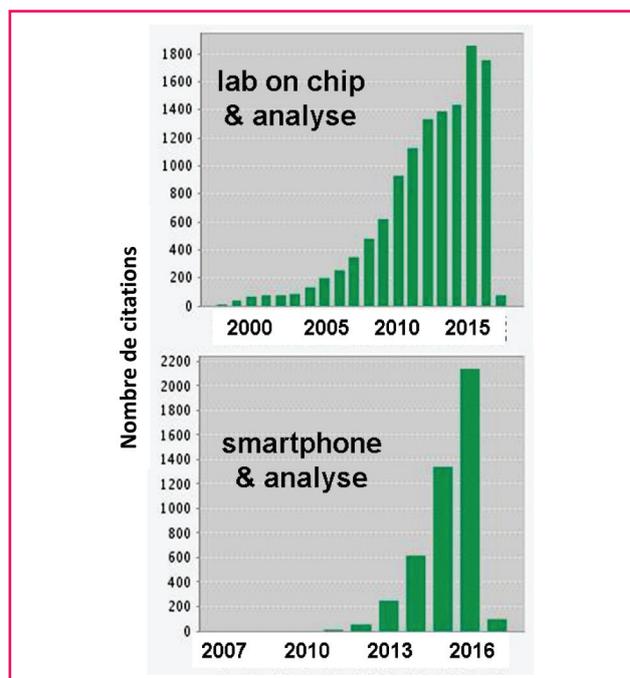


Figure 1 - Dynamique de l'intérêt des travaux concernant le laboratoire sur puce et l'utilisation d'un smartphone comme partie de spectromètre (d'après Web-of-Science®).

les implications de la miniaturisation en génie des procédés et sur le plan conceptuel en considérant les objets basiques du chimiste – les liaisons chimiques et les édifices moléculaires – comme des dispositifs intrinsèques.

Le récent prix Nobel attribué à Jean-Pierre Sauvage (Université de Strasbourg), James Fraser Stoddart (Northwestern University) et Ben Feringa (Université de Groningen) a mis le focus sur le développement des machines moléculaires, comme nous le rappelle Jean Pierre Launay en liminaire de l'article de Agnès M. Sirven, Claire Kammerer et Gwénaél Rapenne sur « **Les moteurs moléculaires** » (voir p. 17). Après avoir dressé un rapide panorama de l'histoire des machines, les auteurs expliquent comment les chimistes ouvrent une nouvelle voie : imaginer et construire des machines à base de dispositifs moléculaires de quelques nanomètres. Prenant exemple sur les moteurs rotatifs, trois approches selon l'énergie utilisée (chimique, lumineuse et électrique) sont présentées.

Bien que les objets d'études puissent être de natures très diverses, les demandes en santé publique, sécurité alimentaire, environnement, défense, contrôle des fraudes, patrimoine... présentent des aspects communs. Les analyses doivent être plus rapides (donner la réponse sur site et ne pas

attendre le retour d'information du laboratoire où un prélèvement a été envoyé), fiables, peu coûteuses, mais aussi respecter l'environnement et être réalisées à partir de toutes petites quantités d'échantillons (quelques nL pour certains échantillons biologiques), si possible *in situ*, *in vivo* ou *operando*, et être capables de détecter des composés à l'état de traces et même d'ultra-traces dans des échantillons très complexes. Pour répondre à ces demandes, les méthodes électrochimiques, chromatographiques et les techniques séparatives associées doivent évoluer et l'un des moyens est la miniaturisation des dispositifs.

Un premier exemple vers le « **laboratoire sur puce** », présenté par Thomas Vercouter, Clarisse Mariet, Laurent Vio et Frédéric Chartier, concerne le domaine nucléaire : « **Les microsystèmes au service de la chimie analytique verte pour le nucléaire** » (voir p. 25). En effet, la miniaturisation offre de nouvelles perspectives pour la sécurisation, l'optimisation et la diversification des procédés mis en œuvre : réduction des transports de matière et des quantités stockées, énergétique, conditions réactionnelles inaccessibles aux réacteurs macroscopiques... Ces dispositifs satisfont la plupart des critères de la chimie analytique verte grâce à une réduction très importante des quantités d'échantillons et de réactifs et donc des déchets générés, du temps d'analyse et une facilitation de l'automatisation, en particulier pour les étapes de purification et de séparation des radionucléides. Les exemples concernent les analyses isotopique, élémentaire et de spéciation, et soulignent les principaux défis à relever.

Dans le second exemple, Catherine Sella et Laurent Thouin s'intéressent aux « **Électrochimie et microsystèmes fluidiques : concepts et performances issus de la miniaturisation** » (voir p. 31). Les techniques de microfabrication permettent désormais d'introduire des électrodes à l'intérieur de microdispositifs. La réduction de dimensions des électrodes alliée à un confinement des processus permet d'exalter les performances en électrochimie, mais aussi d'envisager des concepts innovants pour le développement de laboratoires sur puces. Le transport de masse aux électrodes est une étape majeure dans le contrôle des processus électrochimiques en milieu confiné. Il est conditionné par l'absence ou la présence *in situ* d'un écoulement, mais aussi par la géométrie et la configuration des dispositifs. Différents exemples illustrent une approche à la fois théorique et expérimentale de l'électrochimie en microfluidique.

La manipulation d'espèces radicalaires de haute énergie dans des conditions expérimentales de sécurité, et qui permet la prédictibilité et l'efficacité des processus engagés, demeure un défi en synthèse moléculaire. Stéphanie Ognier, Mengxue Zhang, Cyril Ollivier, Louis Fensterbank et Michael Tatoulian montrent dans « **Le plasma : une source d'activation pour la chimie en flux continu en réacteurs miniaturisés** » (voir p. 36) l'intérêt des réacteurs plasma gaz-liquide microstructurés pour développer de nouvelles voies de synthèse plus propres. Dans ces réacteurs d'un nouveau genre, les espèces radicalaires sont générées par des microdécharges plasma puis mises en contact avec les molécules cibles avec une précision extrême grâce à l'utilisation de l'échelle microfluidique, offrant une maîtrise inédite de la réaction radicalaire, en particulier au niveau de sa sélectivité.

Valérie Pichon et Nathalie Delaunay rappellent dans « **Systèmes analytiques dédiés à l'extraction, la séparation**

et la détection d'ions et de petites molécules » (voir p. 41) que les méthodes électrocinétiques ont déjà prouvé leur fort potentiel en format miniaturisé pour la séparation de molécules variées depuis l'émergence de l'électrophorèse capillaire dans les années 1980. Les capillaires utilisés ont classiquement un diamètre interne de 50 ou 100 μm et une longueur de l'ordre de quelques dizaines de cm. Ainsi, les volumes d'électrolyte requis pour réaliser une séparation sont de l'ordre du μL et les volumes d'échantillon injectés de quelques nL. L'existence, tout comme en chromatographie, de mécanismes de séparation variés, basés sur le rapport charge-sur-taille de l'analyte, son hydrophobie, son point isoélectrique ou sa taille, ainsi que la possibilité de mettre en œuvre différents modes de détection, font que les méthodes électrocinétiques ont aujourd'hui de très larges domaines d'applications. La transposition de cette technique déjà grandement miniaturisée, du format capillaire au format canal dans une puce, est relativement directe puisque les dimensions caractéristiques sont du même ordre de grandeur. Cependant, l'introduction d'une étape de traitement de l'échantillon pour l'analyse de traces de composés ciblés demeure nécessaire. À ce titre, il est possible de développer des supports d'extraction générant un mécanisme de rétention très sélectif, par reconnaissance moléculaire, permettant d'extraire une molécule ou une famille structurale de molécules en l'isolant des autres constituants de l'échantillon. Ces supports à base d'anticorps, d'aptamères ou de polymères à empreintes moléculaires conduisent à des procédures analytiques plus fiables et plus sensibles que les phases conventionnelles, et constituent donc un atout essentiel pour le développement de systèmes miniaturisés.

Les protéines et peptides représentent une classe importante de molécules dont la fonction est vitale pour l'homme. Dans l'article « **Apport et défi de la microfluidique pour pré-concentrer, séparer et détecter les peptides et protéines dans un contexte biomédical** » (voir p. 50), Thanh Duc Mai, Cédric Crosnier de Lassichere, Nguyet Thuy Tran, Claire Smadja et Myriam Taverna exposent comment répondre à la forte demande de méthodes ultra-rapides, compactes, à bas coût, mais surtout offrir de nouvelles fonctionnalités pour l'analyse de biomolécules. Certaines possèdent en outre des propriétés thérapeutiques utiles pour guérir de graves pathologies. Leur analyse intéresse en termes de diagnostic, de recherche de nouvelles cibles et de conception de biomédicaments thérapeutiques. Au travers de quelques exemples d'analyse de protéines et de peptides dans des fluides biologiques complexes, à très faible concentration, ou encore de formes présentant de grandes similarités structurales, les auteurs mettent en valeur les apports de la microfluidique.

Dans le domaine de la chromatographie en phase gazeuse, la miniaturisation porte sur l'ensemble des éléments composant le chromatographe : préconcentrateur, injecteur, colonne, détecteur et pompe. Joachim P. Fleury, Didier Thiébaud et Jérôme Vial présentent dans l'article « **Vers des microcolonnes sur puce pour la chromatographie en phase gazeuse miniaturisée** » (voir p. 59) un système intégré sur puce de silicium hébergeant les différents éléments composant le chromatographe (voir la couverture de ce numéro qui présente une puce de ce type comprenant une colonne gravée remplie de silice pulvérisée et des résistances intégrées pour assurer les gradients de température). La colonne peut être considérée comme le cœur du système analytique : *via* la phase stationnaire qu'elle contient, cette partie

conditionne la qualité du processus de séparation chromatographique. L'obtention de phases stationnaires permettant des analyses ultra-rapides, de l'ordre de quelques secondes, représente un axe de recherche particulièrement attractif dans la mesure où cela permettrait des analyses en continu et en temps réel offrant des possibilités d'asservissement. Le développement de telles colonnes de chromatographie en phase gazeuse miniaturisées performantes représente ainsi un véritable challenge.

Pascal Villa rappelle dans « **La miniaturisation pour la découverte de candidats médicaments** » (voir p. 67) qu'en 2003, la complétion du séquençage du génome humain a permis d'accéder à une multitude de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles parmi les protéines codées par les 25 000 gènes. La nécessité d'accélérer la découverte de nouvelles entités chimiques pour en faire des médicaments a conduit l'industrie pharmaceutique à développer des essais miniaturisés et robotisés dès les années 1990. Un effort supplémentaire a été mis en œuvre depuis pour perfectionner les techniques de miniaturisation afin d'aider les chercheurs à déterminer et comprendre les fonctions de ces cibles. Cet effort s'est d'abord porté sur la chimie et les modèles biologiques moléculaires et cellulaires, et se poursuit avec des modèles prédictifs des effets potentiels des futurs médicaments sur l'homme.

Les matériaux utilisés pour fabriquer des objets fonctionnels et/ou décoratifs constituent une source d'informations sur les communautés et sociétés humaines qui les ont façonnés. Leur étude permet d'appréhender les connaissances techniques de ces sociétés, mais également les relations et les apports qu'elles ont eues entre elles. Dans « **Les micro-faisceaux de rayons X, un moyen efficace d'étudier la microstructure d'objets anciens** » (voir p. 71), Philippe Sciau et Chantal Brouca-Cabarrecq montrent qu'une analyse à très haute résolution spatiale est nécessaire pour déterminer comment et à partir de quelles matières premières un matériau a été élaboré. La plupart des matériaux anciens étant hétérogènes, la zone analysée doit être suffisamment grande pour être représentative et la résolution spatiale adaptée aux informations recherchées. Dans une grande majorité des cas, les techniques d'analyse utilisant des faisceaux de rayons X de taille micrométrique (voire submicrométrique) répondent bien à ces critères. Elles permettent d'analyser des surfaces de tailles conséquentes (proches du mm²) avec des résolutions spatiales de l'ordre du micromètre, voire de la centaine de nanomètres sur certaines lignes synchrotron, et d'obtenir ainsi à la fois des informations structurales, de composition et quantitatives.

Dans plusieurs domaines appliqués, on désire comprendre et modéliser la corrosion sur de très longues durées (dépassant largement le siècle). Pour ce faire, la compréhension des mécanismes et des synergies entre ces mécanismes est nécessaire, de l'échelle fonctionnelle à celle des défauts « actifs », le nanomètre. Dans « **Analyse micro-nano d'aciers et de verres corrodés à très long terme** » (voir p. 76), Delphine Neff et Philippe Dillmann expliquent comment la mise en œuvre de techniques de caractérisation à l'échelle submicrométrique permet la compréhension des mécanismes de corrosion à long terme, concernant aussi bien le verre que les aciers, matériaux critiques dans les solutions de stockage sur des milliers d'années des déchets radioactifs. Les techniques évoquées sont la microscopie

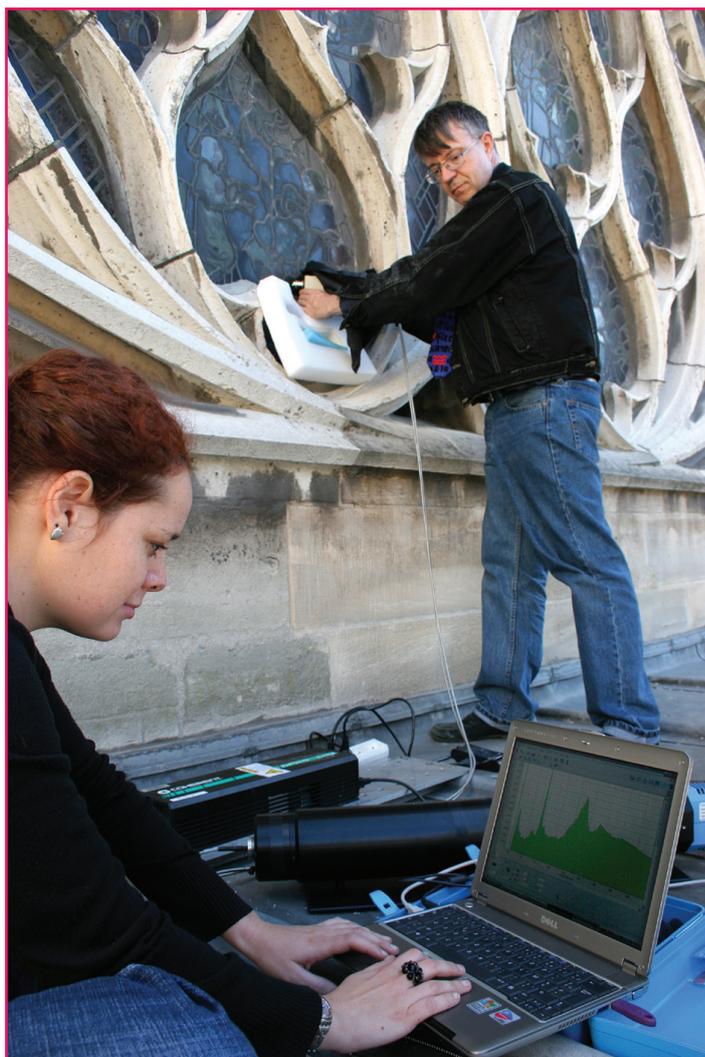


Figure 2 - Analyse Raman « à la volée » des vitraux de la rosace de la Sainte-Chapelle (Ile de la Cité, Paris, nov. 2006).
© Christophe LEBEDINSKY/CNRS Photothèque.

électronique (FESEM, MET), la spectroscopie d'absorption des rayons X sous rayonnement synchrotron (STXM) et les spectrométries de masse (TOF et nano SIMS). Il est montré que les matériaux du patrimoine et naturels sont les seuls « objets » disponibles pour la validation des prédictions de la corrosion à très long terme, c'est-à-dire pour des durées bien supérieures à ce que permet toute expérimentation.

L'étude des œuvres d'art, de par les contraintes inhérentes à ce type d'analyse (pas ou peu de prélèvement, fragilité et impossibilité de déplacer les objets, variété des matières, etc.), a été l'un des premiers domaines où les instruments transportables puis portables ont été utilisés. Philippe Colombari et Ludovic Bellot-Gurlet montrent dans « **Le laboratoire mobile au chevet des œuvres d'art, quelques exemples** » (voir p. 82) les difficultés et les progrès réalisés au travers de quelques exemples didactiques choisis parmi les campagnes d'analyses effectuées sur site depuis plus de quinze ans (figure 2).

Comme montré dans l'étude des œuvres d'art et objets/matériaux du patrimoine, l'analyse directe et l'identification de phases (minéraux, composés organiques) est aujourd'hui possible grâce à des spectromètres Raman de plus en plus légers et petits. Jan Jehlička et Adam Culka, dans

« **Préparer sur Terre la recherche des traces de vie sur les planètes : l'utilisation des spectromètres Raman miniaturisés** » (voir p. 91), testent l'efficacité de petits spectromètres équipés de batteries rechargeables dans des environnements préfigurant sur Terre ceux de planètes ou de satellites. Les auteurs montrent comment les recherches concernant l'exobiologie – c'est-à-dire la recherche de traces de vie (existantes ou éteintes) hors Terre – peuvent être préparées sur Terre avant même de s'envoler vers Mars, Vénus, Europa ou ailleurs.

Les spectroscopies vibrationnelles sont en pleine évolution technologique. Plus rapides, plus résolutes et plus sensibles, elles deviennent compatibles avec des mesures « *at line/on line* » ayant des temps de réponse satisfaisant les exigences d'un processus industriel ; un site industriel est souvent un milieu difficile, parfois hostile. L'article « **Analyse vibrationnelle at-line/on-line en milieu industriel** » (voir p. 96) de David Chapron, Élise Dropsit, Thomas Kauffmann, Jean Guilment, Marie Veitmann, Aurélie Filliung, Nadège Brun et Patrice Bourson illustre les avantages de la miniaturisation des dispositifs malgré la dégradation de certaines de leurs performances. Une réponse est leur couplage à des méthodes statistiques (analyses multivariées et chimiométrie). C'est ce compromis efficacité/prix en performances du capteur qu'il faut optimiser. L'article donne un exemple de suivi *at-line* ou *on-line* d'un processus industriel concernant la production de polymères.

Le coût des dispositifs d'analyse est un critère déterminant pour leur dissémination. Thomas Kauffmann, Pascal Ney, Hadrien Chaynes, Joris Huguenin, David Chapron, Marc Fontana et Patrice Bourson, dans « **Du capteur Raman miniaturisé au produit pédagogique à faible coût** » (voir p. 100), montrent comment à partir de la conception d'un capteur Raman à faible coût, un ensemble bien adapté à la réalisation de travaux pratiques de spectroscopie Raman a pu être conçu. Le capteur Raman de mesure de terrain se compose d'éléments intégrables (diode laser, spectromètre standard compact, filtres et fibres optiques) agencés de façon à obtenir un outil compact. L'ensemble didactique ambitionne de répondre à des besoins pédagogiques concernant les principes de la diffusion de la lumière et sa démonstration à travers plusieurs applications. Différentes notions fondamentales peuvent être abordées – diffusions Raman et Rayleigh, fluorescence, phonons, modes de vibration, polarisation... – et appliquées à plusieurs domaines (physique, chimie, biologie).

L'intensification des procédés consiste, *via* le développement de techniques et d'appareils adaptés, à réduire de manière importante la taille et la consommation énergétique des procédés de fabrication et de transformation, les rendant ainsi efficaces en minimisant les quantités de matières et d'eau mises en jeu dans un esprit de développement durable. L'article de Laurent Falk, Jean-François Portha et Jean-Marc Commenge, « **Intensification et miniaturisation en génie des procédés** » (voir p. 104), présente les grands principes scientifiques qui relient intensification et miniaturisation, illustrés par plusieurs exemples dans le domaine de la chimie fine, des séparations et de l'énergie. Il montre comment la miniaturisation apporte des réponses aux grands enjeux du développement durable, mais ouvre aussi des perspectives nouvelles pour l'usine du futur,

flexible et modulaire. La miniaturisation des équipements offre également des perspectives intéressantes sur le plan économique avec l'ouverture de nouveaux champs d'applications, comme les systèmes distribués et les applications domestiques.

La rapidité des développements fait que le contenu de ce numéro apparaîtra rapidement dépassé, n'étant qu'une photo de cette évolution. La disponibilité d'instruments peu onéreux bouleversera non seulement l'enseignement, mais aussi les rapports entre producteurs et consommateurs.

Les coordinateurs remercient tous les auteurs, ainsi que la Rédaction de la revue pour leur support et leur participation.

Références

- [1] Van Hoey O., Salavrakos A., Marques A., Nagao A., Willems R., Vanhavere F., Cauwells V., Nascimento L.F., Radiation dosymetry properties of smartphone CMOS sensors, *Radiat. Prot. Dosymetry*, **2015**, 168(3), p. 314.
- [2] Cosentino A., Identification of pigments by multispectral imaging: a flowchart method, *Heritage Science*, **2014**, 2, p. 8.
- [3] Wang Y., Liu X., Chen P., Tran N.T., Zhang J., Chia W.S., Boudjay S., Liedberg B., Smartphone spectrometer for colorimetric biosensing, *Analyst*, **2016**, 141, p. 3233.
- [4] Kang H.G., Song J.-J., Lee K., Nam K.C., Hong S.J., Kim H.C., An investigation of medical radiation detection using CMOS image sensors in smartphones, *Nucl. Instr. & Met. Phys. Res., Section A: Acc., Spectr., Detect & Assoc. Equip.*, **2016**, 823, p. 126.
- [5] Yu H., Tan Y., Cunningham B.T., Smartphone fluorescence spectroscopy, *Anal. Chem.*, **2014**, 86, p. 8805.
- [6] Rissanen A., Saari H., Raino K., Stuns I., Viherkanto K., Holmlund C., Nakki I., Ojanen H., MEMS FPI-based smartphone hyperspectral imager, *SPIE Proc. Next-Generation Spectroscopic Technologies IX*, **2016**, 9855, p. 985507.
- [7] Das A.J., Wahi A., Kothari I., Raskar R., Ultra-portable, wireless smartphone spectrometer for rapide, non-destructive testing of fruit ripeness, *Scientific Reports*, **2016**, 6, p. 32504.



P. Colomban

Philippe Colomban

est directeur de recherche CNRS et membre du Comité de rédaction de *L'Actualité Chimique*. Après avoir été directeur du Ladir UMR 7075 CNRS-UPMC, il codirige le pôle « Du nanomatériau au solide » du Laboratoire



V. Pichon

MONARIS (De la Molécule au Nano-objets, Réactivité, Interactions et Spectroscopies, UMR 8233), Sorbonne Universités, UPMC, Paris*.

Valérie Pichon

est professeur à l'UPMC. Elle dirige le Laboratoire de Sciences Analytiques, Bioanalytiques et Miniaturisation (LSABM) de l'ESPCI Paris (PSL Research University) et est directrice adjointe de l'UMR Chimie, Biologie et Innovation 8231 CNRS-ESPCI (Dir. J. Bibette)**.

* Laboratoire MONARIS, Sorbonne Universités, UPMC Paris 6, 4 place Jussieu, Case courrier 49 e 52, F-75252 Paris Cedex 05.
Courriel : philippe.colomban@upmc.fr

** UMR Chimie, Biologie et Innovation 8231 CNRS-ESPCI, 10 rue Vauquelin, F-75005 Paris.
Courriel : valerie.pichon@espci.fr