



Transistors à nanofils de silicium top-down. Application à la détection biologique.

Gaëlle Lehoucq

► To cite this version:

Gaëlle Lehoucq. Transistors à nanofils de silicium top-down. Application à la détection biologique.. Physique [physics]. Ecole Polytechnique X, 2010. Français. NNT: . tel-00488323

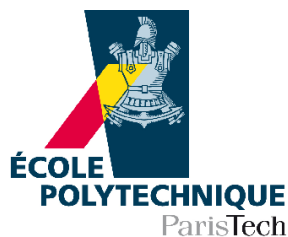
HAL Id: tel-00488323

<https://pastel.hal.science/tel-00488323>

Submitted on 1 Jun 2010

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Thèse
présentée pour obtenir le grade de

Docteur de l'Ecole Polytechnique
Spécialité : Physique

par
Gaëlle Lehoucq

Transistors à nanofils de silicium top-down.
Application à la détection biologique.

Soutenue le 10 mars 2010 devant le jury composé de :

Gérard Guillot
Nicole Jaffrezic-Renault
Rabah Boukherroub
Jean-Noël Chazalviel
Didier Pribat
Paolo Bondavalli
Pierre Legagneux
Gilles Vergnaud

INSA, Lyon
UCBL, Lyon
IEMN/IRI, Lille
PMC, Palaiseau
LPICM, Palaiseau
Thales R&T, Palaiseau
Thales R&T, Palaiseau
DGA

Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur
Directeur de thèse

Invité

Remerciements

Ce manuscrit de thèse synthétise le travail de trois années de recherche effectuées au sein du Laboratoire Commun Nanocarb de Thales Research & Technology. Ces trois années de thèse ont constitué pour moi une expérience forte, tant sur le plan professionnel que personnel, au cours de laquelle j'ai collaboré avec de nombreuses personnes que je tenais à remercier.

Je tiens en premier lieu à remercier Paolo Bondavalli, responsable de l'activité capteurs, et Pierre Legagneux, directeur du laboratoire, pour m'avoir accueillie et encadrée tout au long de la thèse.

Je remercie également Didier Pribat du Laboratoire de Physique des Interfaces et des Couches Minces de l'Ecole Polytechnique, qui a été mon directeur de thèse durant ces trois ans.

J'aimerais ensuite remercier les membres du jury : Nicole Jaffrezic-Renault, Gérard Guillot, Jean-Noël Chazalviel, Rabah Boukherroub et Gilles Vergnaud. En participant à l'évaluation de mon travail, ils ont aussi contribué à sa valeur.

Le caractère pluridisciplinaire de ma thèse m'a amenée à travailler avec un certain nombre de personnes, venant d'horizons scientifiques parfois très différents. Je tiens ainsi à remercier Michel Fromant, Laurent Mugheri et Pierre Plateau du Laboratoire de Biochimie (BIOC), qui m'ont initiée à la biologie. Merci également à François Ozanam, Philippe Allongue (PMC) et Antigoni Alexandrou (LOB), qui ont tous trois pris le temps d'échanger avec moi sur ma problématique de thèse.

Je tiens à remercier également l'ensemble du personnel du PICM, et tout particulièrement Laurent Baraton et Laurent Eude, que j'ai régulièrement harcelés avec mes questions de chimie. Enfin, un merci tout particulier à Paul Abbyad, qui n'a pas hésité à s'impliquer dans mes manipulations et m'a permis de réaliser mes premières mesures de pH, et à Charles Baroud, l'observateur de paramécies manipulateur de gouttes !

Je tiens à remercier vivement Jean-Philippe Schnell pour ses anecdotes culturelles, sa relecture attentive du manuscrit et ses efforts constants pour m'apporter des réponses solides. Merci également à son précieux Sze sur lequel s'appuyaient souvent ces réponses. Un mot également pour Gilles Feugnet, qui nous a rejoints sur la fin du projet, et y a apporté toute son expérience et son dynamisme.

Merci également au personnel de la salle blanche, et tout particulièrement à Maryline Béguet, Didier Thénot et Patrick Plouhinec, qui se sont montrés très disponibles tout au long de ma thèse et m'ont apporté leur expérience du terrain. Une mention spéciale pour Stéphane, le koala, pour ses multiples lithographies, ses blagues, et surtout son soutien quotidien.

Chose assez rare pour être signalée : cette thèse aura été écrite sans une goutte de café ! Pas de café, mais des pauses quand même partagées avec mes petits camarades de thèse. Ainsi, une dédicace particulière à mes keynote boys préférés : Pierrick, mon jumeau de thèse DGA, et Nico,

que j'ai réussi à rallier au Magnan mais pas à LaTeX. Un mot également pour Louis la Carac, pour les surnoms qu'il me trouve et sa bonne humeur quotidienne.

Une pensée pour mes amis doctorants de l'X qui ont vécu avec moi l'aventure de la thèse : Andreea et ses *Helicobacter pylori*, Antoine et son carré d'herbes, Cécile la chanteuse de notre groupe sans nom, Flo et son oracle, Franck dont j'envie la mise en page de thèse, Gwen que je motive à soutenir, Larbi l'infatigable et Pierre qui aurait dû faire une thèse sur l'histoire du clavecin. Merci aussi à Liêm et Maher, qui ont assuré le rôle difficile de photographes durant ma soutenance.

Enfin, je voudrais remercier ma famille, et tout particulièrement mes parents, pour leur soutien tout au long de mes études. Sachez que si celles-ci n'ont pas toujours été de tout repos, j'ai pris plaisir à les accomplir, et c'est sans doute là l'essentiel !

:)

Introduction générale

Ipod "Nano", raquette de tennis Wilson "Nano" Pro, mascara Volume "Nano" définition... Si les publicitaires utilisent parfois abusivement le terme nano, il est aujourd'hui incontestable que les nanotechnologies ont envahi notre quotidien. Qu'il s'agisse de la nanoélectronique, omniprésente dans l'informatique, ou des nanoparticules intégrées dans les peintures, les pansements et les cosmétiques, les avancées réalisées semblent répondre aux extraordinaires attentes qui avaient été formulées au début des années 90, alors que les "nanos" n'étaient qu'une science émergente. Mais que se cache-t-il derrière ce mot à la mode ? Le terme "nano" fait référence à l'échelle du nanomètre, et plus largement aux dimensions submicroniques. Les nanosciences étudient, d'une part, les nouveaux phénomènes apparaissant aux très petites échelles, et d'autre part, les interactions entre des objets nanométriques de différentes natures. Ainsi, les chercheurs s'intéressent aujourd'hui au mariage des nanotechnologies avec la biologie, les tailles des objets étudiés par ces deux disciplines étant comparables. L'un des nouveaux défis est d'utiliser des nano-outils pour étudier les mécanismes d'interaction et de reconnaissance entre biomolécules.

Ce défi prend particulièrement sens lorsqu'on considère les perspectives d'application de ces recherches. Dans un contexte médical, disposer d'outils permettant de traduire la reconnaissance d'un couple de molécules est essentiel pour la réalisation d'analyses biologiques pour le grand public ou la mise au point de nouveaux médicaments en laboratoire. Miniaturiser ces outils permettrait d'augmenter leur sensibilité, mais également de multiplier le nombre de tests pour un même volume de réactif. Dans un contexte tout autre, ce type de dispositif revêt également un intérêt pour la sécurité civile et militaire. En effet, depuis les années 2000, les menaces d'attaque biologique se sont renforcées, et il existe aujourd'hui un besoin d'outils permettant l'identification rapide d'une très faible quantité d'agents pathogènes. C'est dans cette problématique de la détection biologique que s'inscrivent les recherches présentées dans ce manuscrit.

Si la détection d'une reconnaissance entre deux biomolécules peut être basée sur une transduction optique ou mécanique, les progrès de la nanoélectronique en ce qui concerne la miniaturisation et l'intégration des dispositifs nous incitent à nous tourner vers une détection électrique. Et à nous poser cette question : le très populaire transistor MOSFET présent dans nos ordinateurs peut-il être un outil pour la biologie ?

P. Bergveld, chercheur à l'université de Twente, fut le premier à fournir un élément de réponse à cette question en introduisant en 1970¹ le premier transistor sensible aux ions, qu'il qualifia d'ISFET (Ion-Sensitive Field-Effect-Transistor). Dans un MOSFET, la tension appliquée sur une électrode appelée grille permet de contrôler, par effet de champ, la conductance du matériau semi-conducteur situé sous la grille. De manière analogue, dans un ISFET, les molécules chargées amenées en surface du matériau semi-conducteur modulent sa conductance. Ce type de capteur a connu des développements importants et est aujourd'hui commercialisé pour la détection d'ions (H^+ , K^+ , ...). Dans les années 90, de nombreux travaux ont eu pour objet d'étendre son principe

1. P. Bergveld et al., "Development of an ion-sensitive solid-state device for neurophysiological measurements", IEEE Transactions on Biomedical Engineering, pp70-71, 1970

à la détection d'espèces biologiques. Ceux-ci ont abouti à la première détection de l'ADN avec un dispositif à effet de champ par E. Souteyrand (EC Lyon) en 1997². L'arrivée de nano-objets unidimensionnels tels que les nanofils de silicium a plus récemment relancé les travaux sur ce sujet.

Du fait de leur taille, comparable à celle des espèces biologiques, les nanofils de silicium constituent une interface idéale entre les milieux biologiques et les outils des physiciens. De plus, leur rapport surface/volume élevé les rend particulièrement sensibles aux effets de charges en surface et leur confère une grande sensibilité. La première détection à base de transistor à nanofils a été démontrée en 2001³ par le groupe de C.M. Lieber (Harvard). Les résultats obtenus montrent une grande sensibilité pour différentes molécules (10 fmol/L pour l'ADN et moins de 2 fmol/L pour une protéine). La détection de la molécule unique a même été atteinte dans le cas d'un virus⁴.

La technologie adoptée pour fabriquer les nanofils utilisés dans ces premières mesures est une technologie dite bottom-up : les nanofils de silicium sont réalisés par croissance CVD à partir d'un apport gazeux de silane. La croissance localisée des nanofils n'étant pas maîtrisée à ce jour, la méthode consiste à disperser les nanofils réalisés dans une solution d'éthanol. Après optimisation de la concentration de la solution, celle-ci est déposée sur un nouveau substrat, sous forme de gouttes tout simplement ou par des méthodes microfluidiques. Les contacts métalliques sont ensuite déposés après une étape de lithographie. Cette technologie a permis de démontrer toutes les potentialités des transistors à nanofils de silicium pour la détection biologique. Néanmoins, il reste actuellement difficile de maîtriser l'organisation des nanofils bottom-up. Ceci limite à ce jour leur intégration à des dispositifs en réseau destinés à une détection multiplexe. En réponse à ce problème, une seconde approche, qualifiée de top-down, a été proposée⁵ : celle-ci consiste à graver le silicium d'un substrat SOI afin de "tailler" les nanofils dans cette couche. Cette approche s'inspire de techniques classiquement utilisées en microélectronique et permet de maîtriser les dimensions des nanofils réalisés ainsi que leur positionnement. Compte-tenu de notre volonté de favoriser une application court-terme de nos travaux à la détection biologique, c'est cette voie que nous avons choisi de développer. L'essentiel de ce manuscrit portera ainsi sur le design et la fabrication de transistors à nanofils de silicium dans une approche top-down pour l'application détection biologique.

Architecture de la thèse

L'idée de base qui a conduit à cette étude est la suivante : des systèmes d'identification des interactions biologiques existent. Cependant, ils gagneraient à être complétés, voire à plus long terme à être remplacés, par des systèmes plus sensibles et plus rapides. Les nanotechnologies nous fournissent de nouveaux outils aux propriétés spécifiques qu'il convient de développer pour répondre à ces besoins. C'est ce qui a fait l'objet de ce travail de thèse : concevoir et développer des transistors à nanofils de silicium, puis les intégrer à un fonctionnement en milieu liquide pour valider leur potentiel d'application à la détection biologique.

Le premier chapitre introduira le champ de la détection biologique. Nous essaierons d'appréhender le contexte qui l'entoure, de comprendre les limites des technologies actuelles et de saisir l'intérêt que présentent les transistors à nanofils de silicium.

2. E. Souteyrand et al., "Direct Detection of the Hybridization of Synthetic Homo-Oligomer DNA Sequences by Field Effect", J. Phys. Chem. B, 101 (15), pp2980-2985, 1997

3. Y. Cui et al., "Nanowire Nanosensors for Highly Sensitive and Selective Detection of Biological and Chemical Species", Science, vol. 293 no. 5533, pp1289-1292, 2001

4. F. Patolsky et al., "Electrical detection of single viruses", vol. 101 no. 39, pp14017-14022, 2004

5. Z. Li et al., "Sequence-Specific Label-Free DNA Sensors Based on Silicon Nanowires", Nano Letters, 4 (2), pp245-247, 2004

Le second chapitre commencera par détailler le fonctionnement théorique d'un capteur à effet de champ. Nous présenterons le fonctionnement de l'ISFET, qui constitue en quelque sorte l'ancêtre de notre composant, avant d'expliquer l'intérêt des nanofils. Un bref panorama bibliographique des performances obtenues par les capteurs à effet de champ sera ensuite réalisé. Enfin, un état de l'art des méthodes de fabrication des nanofils de silicium nous permettra de justifier l'orientation technologique que nous avons choisie.

Le troisième chapitre sera consacré au développement technologique du transistor à nanofils. Nous justifierons les choix faits en terme de design et nous présenterons les procédés mis au point et les outils utilisés. S'en suivra la caractérisation des transistors fabriqués durant la thèse.

Le quatrième chapitre sera quant à lui consacré à l'intégration du composant à un environnement microfluidique et à la réalisation de mesures en solution. La validation du fonctionnement de notre transistor en mode capteur sera démontrée par le suivi d'une variation de pH. Un certain nombre de paramètres influençant la réponse du capteur seront mis en évidence.

Enfin nous conclurons sur ces résultats et sur les perspectives qu'ils ouvrent quant à l'utilisation des transistors à nanofils pour la détection biologique.

Table des matières

1	Capteurs biologiques : définitions et état de l'art	17
1.1	Introduction à la détection biologique	18
1.1.1	Contexte et motivations	18
1.1.2	Architecture d'un biocapteur	23
1.2	Les deux types de reconnaissance biorécepteurs-molécules cibles	24
1.2.1	Reconnaissance par affinité	24
1.2.2	Reconnaissance catalytique	25
1.3	Les différents types de transduction	25
1.3.1	Détection optique	25
1.3.2	Détection mécanique	28
1.3.3	Détection électrochimique	30
1.4	Synthèse et présentation des axes de recherche de la thèse	34
1.4.1	Synthèse des recherches menées sur les biocapteurs	34
1.4.2	Définition des objectifs de la thèse	37
	Références	39
2	Transistors à nanofils pour la détection biologique	43
2.1	Principe de la détection	44
2.1.1	Fonctionnement d'un ISFET	44
2.1.2	Extension à la détection biologique	50
2.1.3	Intérêt des nanofils de silicium	52
2.2	Etat de l'art des performances	55
2.2.1	Transistors pour la détection d'ions (ISFETs)	55
2.2.2	Transistors planaires pour la détection biologique	55
2.2.3	Transistors à nanofil de silicium pour la détection biologique	56
2.3	Etat de l'art technologique	60
2.3.1	L'approche bottom-up	60
2.3.2	L'approche top-down	64
2.3.3	Synthèse et choix de la technologie utilisée	67
	Références	69
3	Réalisation technologique de transistors à nanofils	73
3.1	Design des transistors à nanofils	74
3.1.1	Nombre de nanofils	74
3.1.2	Géométrie des nanofils	76
3.2	Préparation et implantation du substrat	77
3.2.1	Substrats SOI	77
3.2.2	Implantation du substrat	78
3.3	Développement d'un procédé de fabrication	83
3.3.1	Description générale des étapes de fabrication des transistors	83
3.3.2	Lithographie électronique pour la réalisation de structures à nanofil(s)	83

3.3.3	Transfert des motifs par gravure	96
3.3.4	Réalisation des contacts du transistor	102
3.4	Caractérisation électrique des transistors à l'air ambiant	104
3.4.1	Fonctionnement théorique du transistor	104
3.4.2	Caractérisation électrique	105
	Références	110
4	Mesures en solution	113
4.1	Intégration de la puce dans un environnement microfluidique	114
4.1.1	Adaptation du procédé technologique à une utilisation du transistor en mode capteur	114
4.1.2	Réalisation d'un système microfluidique	116
4.1.3	Influence de l'actionnement utilisé pour la circulation du fluide	118
4.1.4	Banc de mesures en solution	122
4.2	Validation du fonctionnement du transistor en mode capteur	123
4.2.1	Mesure préliminaire : grille "liquide"	123
4.2.2	Suivi d'une variation de pH	124
4.2.3	Remarque sur les méthodes de mesure électrique	133
4.3	Etude de la sensibilité aux ions métalliques alcalins	135
4.3.1	Contexte de l'étude	135
4.3.2	Variation de la concentration en NaCl de la solution	135
	Références	138
	Conclusion générale	140
A	Lexique de biologie à l'usage des physiciens	145
B	Techniques classiques en biodétection	149
C	Dessin des masques	153
D	Détails des procédés technologiques développés	157

Chapitre 1

Capteurs biologiques : définitions et état de l'art

Sommaire

1.1	Introduction à la détection biologique	18
1.1.1	Contexte et motivations	18
1.1.1.1	La biodétection, une problématique actuelle pour la sécurité	18
1.1.1.2	La chaîne de détection des agents biologiques dangereux	19
1.1.1.3	Vers des systèmes compacts	21
1.1.1.4	Evolution de la chaîne de biodétection	21
1.1.1.5	Dualité de l'activité biodétection	22
1.1.2	Architecture d'un biocapteur	23
1.2	Les deux types de reconnaissance biorécepteurs-molécules cibles	24
1.2.1	Reconnaissance par affinité	24
1.2.2	Reconnaissance catalytique	25
1.3	Les différents types de transduction	25
1.3.1	Détection optique	25
1.3.1.1	Détection par fluorescence	25
1.3.1.2	Détection par Résonance de Plasmons de Surface (SPR)	27
1.3.2	Détection mécanique	28
1.3.2.1	Microbalance à quartz	28
1.3.2.2	Dispositif à base de microleviers	28
1.3.3	Détection électrochimique	30
1.3.3.1	Détection ampérométrique	30
1.3.3.2	Détection conductimétrique	31
1.3.3.3	Détection potentiométrique	31
1.4	Synthèse et présentation des axes de recherche de la thèse	34
1.4.1	Synthèse des recherches menées sur les biocapteurs	34
1.4.2	Définition des objectifs de la thèse	37
1.4.2.1	Choix du type de dispositif développé	37
1.4.2.2	Présentation des axes de recherche	38
	Références	39

1.1 Introduction à la détection biologique

Ce chapitre commencera par justifier l'essor des travaux de recherche portant sur la détection biologique, en mettant plus particulièrement l'accent sur les applications liées à la sécurité. Nous présenterons ensuite les techniques couramment utilisées en biodétection aujourd'hui. Puis nous tenterons de définir le biocapteur idéal et nous discuterons des nouvelles voies de recherche sur ce sujet.

1.1.1 Contexte et motivations

Ce travail de thèse a été cofinancé par la Délégation Générale de l'Armement (DGA) et effectué au sein du laboratoire Thales Research&Technology (TRT) à Palaiseau. TRT constitue le centre de recherche du groupe Thales, l'un des leaders mondiaux de l'électronique et des systèmes. Le groupe sert principalement les marchés de la défense, de l'aéronautique et de la sécurité. Parmi ses intérêts stratégiques figure la biodétection, un domaine en nette progression depuis une dizaine d'années. Revenons sur le contexte qui explique cet intérêt.

1.1.1.1 La biodétection, une problématique actuelle pour la sécurité

En avril 1990, la secte Aum Shinri Kyo réalise l'une des premières tentatives d'attentat biologique en équipant un véhicule pour répandre de la toxine botulique autour du parlement japonais à Tokyo. Onze ans plus tard, à l'automne 2001, les enveloppes contaminées par *Bacillus anthracis* font, aux Etats-Unis, 22 victimes dont 5 décès. La psychose déclenchée par cet épisode et le traumatisme des attentats du 11 septembre ont été à l'origine de dizaines de milliers de fausses alertes à travers le monde, dont plus de 4500 en France. Ces événements ont montré que la menace d'une attaque biologique était une réalité et qu'elle constituait aujourd'hui un problème de sécurité nationale.

En effet, les armes biologiques ont un potentiel de nuisance tel qu'elles ont été classées dans les armes de destruction massive. Elles apparaissent comme l'une des menaces les plus sérieuses pour l'attaque des populations civiles, et cela pour plusieurs raisons :

- la mortalité d'une telle attaque est très élevée
- la production des agents biologiques à partir d'une culture de petits volumes est facile et peu coûteuse
- la conservation et la dissémination des agents sont relativement aisées
- ces attaques sont peu visibles, ce qui retarde le lancement de l'alerte, et le délai d'apparition des symptômes réduit les chances de repérer les personnes qui ont perpétré l'attentat
- elles inspirent une panique largement aussi importante que les armes nucléaires et sont susceptibles de désorganiser durablement le fonctionnement des structures de défense et de santé publique d'un état.

Tous ces éléments font que le bioterrorisme constitue une menace très crédible. Le rapport, intitulé "Risque sur le monde" [1], réalisé par la Commission américaine sur la Prévention de la Prolifération des Armes de Destruction Massive et du Terrorisme, stipule que "sans mesure très rapide et très ferme, il est plus que probable qu'une arme de destruction massive va être utilisée dans un attentat terroriste, quelque part dans le monde d'ici à la fin 2013" et précise que l'emploi d'une arme biologique, plus accessible, est plus probable que l'emploi d'une arme nucléaire.

Outre les menaces bioterroristes, les armes biologiques peuvent également être utilisées dans un contexte de guerre biologique sur le champ de bataille. Malgré leur interdiction par le traité multilatéral de 1972, on soupçonne encore aujourd'hui une dizaine de pays de poursuivre des programmes de guerre biologique. Les analystes militaires estiment cependant que la guerre

biologique est peu efficace sur un champ de bataille : à l'inverse d'une attaque nucléaire ou chimique, elle ne peut pas bloquer rapidement la progression d'une armée du fait du délai de plusieurs jours qui peut exister entre la diffusion de l'agent et ses premiers effets. De plus, la zone contaminée est difficile à occuper et à exploiter (tant économiquement que militairement) sans une très lourde infrastructure de protection des soldats ou des civils. Au lieu de cibler des humains, les armes biologiques pourraient donc être conçues pour attaquer les récoltes et déstabiliser l'organisation du pays adverse.

1.1.1.2 La chaîne de détection des agents biologiques dangereux

Devant un tel état des lieux, les autorités ont pris des mesures pour mettre en place une chaîne de détection efficace. Les agents biologiques ciblés sont les bactéries, les virus et les toxines¹. Parmi les bactéries redoutées figurent *Bacillus anthracis*, responsable de la maladie du charbon, et *Yersinia pestis*, responsable de la peste. Du côté des virus, on peut donner l'exemple de la variole, tandis que du côté des toxines, on peut citer la toxine botulique et la ricine.

Que cela soit sur le champ de bataille ou dans le domaine de la sécurité civile, les plans de détection s'articulent généralement en trois phases :

1. *La détection d'alerte* : elle doit permettre de signaler une attaque dans les délais les plus courts possibles. Dans le cas d'une dissémination des agents par aérosol, elle se base sur une détection optique UV ou infrarouge. Ces techniques détectent les espèces à distance et permettent de faire un tri entre les agents dangereux et les autres particules environnementales, sans donner beaucoup plus de précision. En situation réelle, ces systèmes sont utilisés sur le champ de bataille, où les zones d'occupation, souvent bien délimitées, peuvent être quadrillées par des véhicules équipés. Dans les zones civiles, ces systèmes ne peuvent pas couvrir toute une ville, mais ils peuvent être installés dans des endroits jugés critiques, ou être amenés si un nuage suspect est signalé. Dans le cas d'une dissémination sous forme solide (poudre), c'est plus simplement grâce à la vigilance des personnes ayant observé la substance suspecte qu'est donnée l'alerte.
2. *L'identification* : l'identification de l'agent biologique suspecté doit être réalisée en 12 à 24 heures à partir de prélèvements. Les technologies proposées sont nombreuses : cytométrie, spectrométrie de masse, analyse immunologique, PCR, mais les performances de détection restent à améliorer.
3. *La confirmation* : réalisée dans des laboratoires biosécurisés, elle permet l'isolement de l'agent infectieux par culture et son étude détaillée. Le génotypage des souches est notamment réalisé, déterminant leur origine. Le diagnostic de confirmation utilise des méthodes de biologie moléculaire et demande des délais de plusieurs jours.

Nous allons revenir plus en détails sur l'étape d'identification. Cette étape est une étape clé car elle va permettre de décider si l'alerte doit être maintenue et de déterminer les mesures à prendre vis-à-vis des personnes exposées. La procédure d'identification a actuellement recours à un certain nombre de techniques, physiques ou issues de la biologie moléculaire. On peut ainsi citer :

- *la spectrométrie de masse* : il s'agit d'une technique physique d'analyse qui permet de déterminer la masse moléculaire d'un composé chimique ou biologique. Le spectromètre de masse comporte une source d'ionisation suivie d'un ou plusieurs analyseurs qui séparent les ions produits selon leur rapport masse/charge et d'un détecteur qui compte ces ions. Le résultat obtenu est un spectre de masse représentant en abscisse les rapports masse/charge des ions détectés et

1. Le lecteur physicien se rapportera à l'annexe A pour la définition des termes de biologie.

en ordonnée l'abondance relative de ces ions. Suivant le type d'ionisation utilisé, un spectre de masse est caractéristique d'une molécule. Ainsi, en le comparant avec des banques de spectres, il est possible de l'identifier.

- *la cytométrie en flux* : c'est une technique de caractérisation individuelle de particules (cellules, bactéries) en suspension dans un liquide. Elle consiste à faire défiler les particules à grande vitesse dans le faisceau d'un laser. La lumière réémise (par diffusion ou fluorescence) permet de classer les espèces suivant plusieurs critères et de les trier.

- *la culture en laboratoire* : un moyen simple pour identifier un agent biologique est de l'étudier sur une plateforme d'observation en laboratoire. Pour cela, il en faut un nombre minimum : si l'on prend l'exemple des bactéries, il est nécessaire d'en avoir un million pour former une colonie visible. L'identification après culture prend plus de 24 heures pour la majorité des agents, et ce délai peut durer des semaines si l'agent est inconnu ou modifié génétiquement. Cette technique est cependant couramment utilisée car elle est très fiable.

- *les méthodes de diagnostic immunologique* : la plus connue d'entre elles est le test ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay). Ce test consiste en un dosage immunoenzymatique sur support solide. La technique consiste à venir accrocher sur l'espèce cible un anticorps couplé à une enzyme. La réaction de cette enzyme avec un substrat chromogène ou fluorogène sera à l'origine de l'émission d'un signal analysable par spectroscopie.

- *la technique de polymérisation en chaîne (Polymerase Chain Reaction (PCR))* : il s'agit d'une technique majeure² de biologie moléculaire permettant l'identification d'une espèce à partir de son ADN. La première étape consiste à extraire l'ADN et à séparer ses deux brins. Si l'on fait l'hypothèse que l'échantillon contient l'analyte A, le principe est ensuite de mettre en contact l'ADN monobrin avec un oligonucléotide spécifique de l'analyte A. Si l'hypothèse est la bonne, il y a hybridation entre l'oligonucléotide et l'ADN monobrin, ce qui va déclencher la synthèse du brin complémentaire. En renouvelant l'opération, on obtient ainsi à partir d'une quantité d'ADN initiale infime une quantité de matériel nucléique mesurable par fluorescence.

Toutes ces techniques sont aujourd'hui commercialisées et opérationnelles. On peut citer l'exemple du kit KIM (Bertin Technologies) ou de la valise Prime Alert (Scott) pour les méthodes de diagnostic immunologique, ou encore le système FilmArray (Idaho Technology) pour la PCR. Néanmoins, les performances de ces outils de détection sont jugées insuffisantes. Les seuils de détection, détaillés au tableau 1.1, restent élevés et le temps de diagnostic relativement long. La méthode la plus efficace reste la PCR, qui nécessite généralement 24h. Cependant, celle-ci repose sur l'utilisation du matériel génétique et est donc limitée à la détection des virus et des bactéries. Elle ne peut concerner les toxines ou plus généralement les protéines. De plus, la PCR impose de connaître le génome de l'analyte. **Cette revue des moyens existants met donc en évidence le besoin de systèmes d'identification rapides présentant une grande sensibilité et sélectivité.**

2. Le test ELISA et la technique de PCR nous ont semblé être des technologies majeures pour la détection biologique. Nous les avons ainsi détaillées à l'annexe B.

Agents	Seuil de détection
Spores <i>B. anthracis</i>	10^3 CFU/mL ou 10^2 à 10^6 spores/mL
<i>Yersinia pestis</i>	10^5 à 10^7 CFU/mL
Toxine botulique	1 ng/mL
Ricine	50 ng/mL

FIGURE 1.1 – Seuil de détection permis par les technologies actuelles pour quelques agents biologiques dangereux [2]

1.1.1.3 Vers des systèmes compacts

La première tentative de surveillance des menaces biologiques à une grande échelle est le programme Biowatch, lancé en 2003 par le gouvernement américain. Il s'agit d'un système d'alerte avancée à l'échelle du pays destiné à détecter rapidement la présence de certains agents biologiques dans l'air. Il se compose d'un réseau d'installations de prélèvement d'échantillons couplé au réseau de capteurs de pollution déployé par l'Agence pour la protection de l'environnement. Des moniteurs BioWatch sont disposés en des endroits sensibles du territoire national dans plus de 30 villes et fonctionnent 24h/24. Le dispositif de collecte d'aérosols prélève, date et stocke des échantillons en permanence.

Le dispositif prévoit en cas d'alerte l'acheminement des échantillons à des laboratoires spécialisés. Cependant, compte tenu de la dangerosité des agents biologiques, très peu de laboratoires sont habilités à réaliser les diagnostics. Ainsi, en France, seule une quinzaine de laboratoires sont classés au niveau requis (niveau P3). Afin de ne pas perdre de temps dans la chaîne d'alerte, l'une des solutions est la mise à disposition de laboratoires mobiles ou de terrain permettant un premier diagnostic. Le groupe Thales propose ainsi un certain nombre de solutions permettant de réaliser l'identification au plus près de la zone contaminée.

Des véhicules de reconnaissance NRBC (Nucléaire, Radiologique, Biologique, Chimique) ainsi que des laboratoires de terrain sont proposés pour la protection des troupes militaires mais aussi pour la sécurité civile. Dans le cadre du plan Biotox, l'un des volets spécialisés du plan Vigipirate, le groupe Thales a ainsi équipé la Gendarmerie Nationale de véhicules d'intervention dotés des systèmes d'identification décrits précédemment. La Brigade des Sapeurs-Pompiers de Paris dispose désormais également de véhicules NRBC.

Ces éléments mettent en évidence le besoin de dispositifs compacts qui pourront être intégrés dans des systèmes de détection biologique portatifs ou embarqués. Le développement de tels systèmes est même une priorité si l'on s'en tient à cet extrait du Livre Blanc de la Défense Nationale [3] : "Les moyens des zones de défense [...] devront monter en puissance et comprendre, de façon beaucoup plus significative qu'aujourd'hui, des capacités mobiles de détection, de prélèvement et d'identification biologique et chimique."

1.1.1.4 Evolution de la chaîne de biodétection

Compte tenu des éléments que nous venons de présenter, l'objectif des recherches menées au sein du groupe est de faire évoluer le schéma de détection actuel en lui intégrant de nouvelles technologies plus performantes :

1. Dans la phase de détection d'alerte : l'une des technologies actuellement en développement est la Fluorescence Induite par Laser Résolue en Temps (TRELIF) (projet EDA (European Defense Agency) FABIOLA (Fluorescence Applied to BIOLogical Agents detection)). Cette technique est basée sur la combinaison de l'analyse spectrale et du suivi du temps de décroissance de la fluorescence de particules excitées à quelques dizaines de nanosecondes d'intervalle par deux impulsions laser à 293 nm et 337 nm. Elle permet le tri entre les agents biologiques dangereux et les particules naturellement présentes dans l'environnement.

2. Dans la phase d'identification : la revue des systèmes existants a montré le besoin de dispositifs rapides, fiables, très sensibles et compacts. Ceux-ci pourront être des systèmes d'identification à part entière ou pourront venir affiner les résultats obtenus avec les dispositifs aujourd'hui utilisés. On pense par exemple intégrer à la chaîne de détection un système très sensible en fin de PCR. **Ce travail de thèse aura pour objectif de développer un biocapteur répondant à ces caractéristiques.**

Le schéma de la figure 1.2 résume la problématique posée.

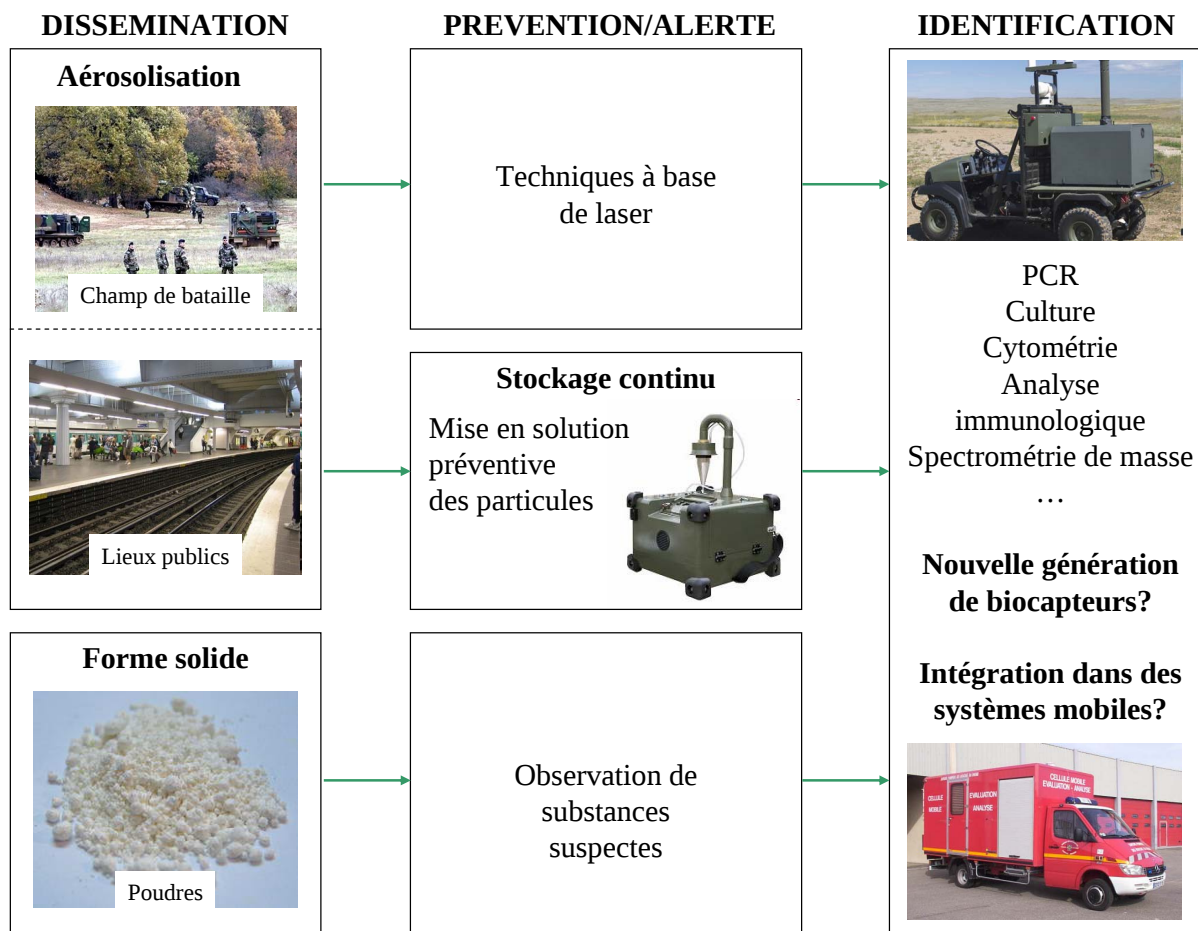


FIGURE 1.2 – Problématique de la chaîne de biodétection

1.1.1.5 Dualité de l'activité biodétection

Si l'activité biodétection au sein de Thales est évidemment tournée vers la défense, le souhait du groupe est néanmoins de développer des systèmes duals, c'est-à-dire ayant à la fois des applications dans le domaine militaire et dans le domaine civil. L'activité biodétection a cette caractéristique puisque les applications grand public sont potentiellement nombreuses.

Les problématiques de la biodétection sont en effet assez proches de celles du diagnostic médical. Avoir une limite de détection très basse permet de détecter les marqueurs d'une maladie plus rapidement, avant même l'apparition des premiers symptômes et de commencer le traitement au plus tôt. Les médecins sont donc à la recherche de méthodes très sensibles et très sélectives, afin de réduire les faux positifs et les faux négatifs. La recherche médicale montre également un besoin d'outils plus rapides : de nouvelles protéines sont découvertes chaque jour, de nouvelles

molécules sont synthétisées et les temps d'étude sont relativement longs. Ainsi, travailler avec des méthodes demandant de faibles quantités de réactifs et créer des systèmes multiplexés pour une détection parallèle de toutes les molécules d'intérêt permettrait un gain de temps considérable.

Côté grand public, il existe déjà un marché énorme pour certains biocapteurs (suivi du taux de glucose dans le cas du diabète par exemple). A plus long terme, la miniaturisation des dispositifs pourrait faire de ces capteurs des outils toujours plus intéressants. On peut ainsi rêver à la télémédecine, grâce à laquelle le patient ferait lui-même son analyse à domicile avant de renvoyer les données à son médecin.

C'est dans ce double contexte d'applications à la fois orientées vers la médecine et la sécurité que s'est déroulé ce travail de thèse. Le cadre de nos travaux ayant été présenté, nous allons maintenant voir comment peut se définir un biocapteur et passer en revue les voies de recherche actuellement proposées.

1.1.2 Architecture d'un biocapteur

De façon générale, un biocapteur est constitué d'un composé biologique appelé *biorécepteur*, immobilisé sur une surface, et d'un *transducteur*, qui convertit la variation d'une grandeur physique engendrée par la reconnaissance biorécepteur-analyte cible en un signal généralement électrique, facile à exploiter dans l'étape de traitement des données. L'architecture classique d'un biocapteur est décrite schématiquement à la figure 1.3.

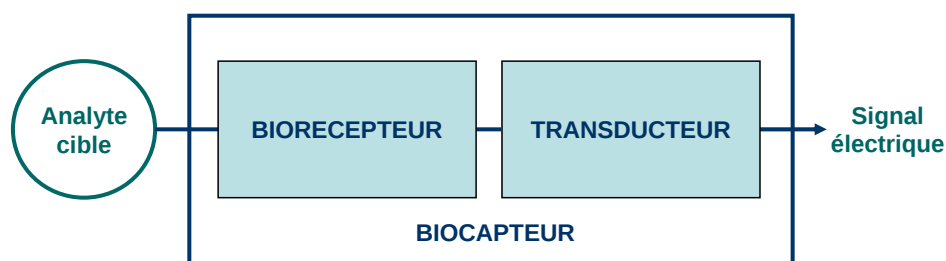


FIGURE 1.3 – Schéma de principe de l'architecture d'un biocapteur

Le biorécepteur Les biocapteurs mettent en jeu des mécanismes de reconnaissance moléculaire entre des composés sondes immobilisés sur une surface solide (biorécepteurs) et des composés cibles à détecter dans un milieu (analytes). Le biorécepteur est choisi pour interagir de manière spécifique avec le composé cible. Il permet l'identification sélective de l'espèce à détecter en assurant la reconnaissance moléculaire, associée ou non à la transformation de l'espèce. L'immobilisation du biorécepteur est une problématique délicate lors de la réalisation d'un biocapteur. Elle peut être physique (ex : utilisation d'une membrane) ou chimique (ex : formation de liaisons covalentes). Les biorécepteurs peuvent être de différentes natures : enzymes, anticorps, acides nucléiques, ...

Le transducteur Le transducteur convertit la grandeur physique affectée par la reconnaissance de la molécule cible en un signal généralement électrique. Les principes de transduction utilisés dans les biocapteurs sont nombreux : ils peuvent être optiques, mécaniques, électrochimiques, ... Nous les détaillerons par la suite.

Caractéristiques recherchées pour un biocapteur Plusieurs caractéristiques sont particulièrement déterminantes pour les biocapteurs :

- *la sensibilité* : elle peut se définir comme le rapport de la variation du signal mesurable sur la variation de la quantité de molécules apportées. On parle également de seuil limite de détection. Ce seuil représente la plus petite quantité de molécules détectable par le système, c'est-à-dire générant une variation de signal mesurable.
- *la sélectivité* : la sélectivité est la capacité du capteur à reconnaître la molécule cible et seulement celle-ci.
- *le temps de réponse* : le temps de réponse est le temps nécessaire au capteur pour reconnaître la molécule cible, auquel s'ajoute le temps éventuellement nécessaire à la préparation d'un échantillon analysable.
- *l'intégration* : l'intégration recouvre à la fois la possibilité de mettre en parallèle les dispositifs afin d'obtenir une plus grande quantité d'informations et le fait de les interfacer facilement avec une électronique de traitement du signal. Elle est souvent corrélée à la miniaturisation des dispositifs.
- *la versatilité* : un biocapteur est dit versatile s'il peut détecter une grande variété de biomolécules.
- *la réversibilité* : il s'agit de la capacité du capteur à revenir à son état initial après une mesure et à être ainsi réutilisé plusieurs fois.
- *le coût* : le coût de fabrication du capteur pourra être plus ou moins important selon sa réversibilité, selon la manière dont on va l'utiliser (réseau de capteurs ou dispositif ponctuel) et selon l'utilisateur ciblé (grand public ou spécialiste).

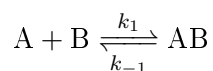
Après avoir défini d'une manière générale le terme "biocapteur", nous allons revenir plus en détails sur chacun des éléments de son architecture, à savoir le biorécepteur et le transducteur.

1.2 Les deux types de reconnaissance biorécepteurs-molécules cibles

La nature des biorécepteurs est très variée et il existe autant de biorécepteurs que d'analytes potentiellement détectables. Cependant, de manière classique, deux types de reconnaissance cible-sonde peuvent être distingués : la reconnaissance par affinité et la reconnaissance catalytique [4].

1.2.1 Reconnaissance par affinité

Dans le cas d'une reconnaissance par affinité, l'interaction entre le biorécepteur B, fonctionnalisant la surface du transducteur, et l'analyte A (molécule cible) conduit à la création d'un complexe AB selon l'équation :



où k_1 et k_{-1} sont les vitesses respectives des réactions directe et inverse.

On peut définir K comme la constante de dissociation caractéristique de cet équilibre entre la surface fonctionnalisée et l'analyte :

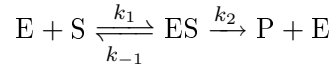
$$K = \frac{[A] \cdot [B]}{[AB]} = \frac{k_{-1}}{k_1}$$

Une faible valeur de K correspond à une liaison forte entre A et B. Une liaison forte est synonyme d'une meilleure sensibilité mais est contraignante si l'on cherche à réaliser un capteur réutilisable et donc réversible. Il faut donc trouver un compromis.

Les couples classiquement liés à ce type de reconnaissance sont les couples anticorps-antigène et les couples biotine-avidine et biotine-streptavidine, souvent utilisés en biochimie pour le greffage de biomolécules sur des supports, en raison de leur faible constante ($K=10^{-15}$ mol/L).

1.2.2 Reconnaissance catalytique

Dans le cas d'une reconnaissance de type catalytique, le biorécepteur E et l'analyte S forment un complexe qui va générer un produit P. Le biorécepteur est régénéré à chaque réaction. En supposant que $[S] \gg [E]$, nous pouvons écrire cette chaîne de réactions de la manière suivante :



où k_1 et k_{-1} sont les vitesses respectives des réactions directe et inverse de formation du complexe ES et k_2 est la vitesse de formation du produit P.

On définit la constante de Michaelis K_m caractéristique de cette réaction par :

$$K_m = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}$$

La cinétique de la réaction globale est rappelée à la figure 1.4. La constante K_m représente la concentration $[S]$ pour laquelle on atteint la moitié de la vitesse de réaction maximale V_{max} .

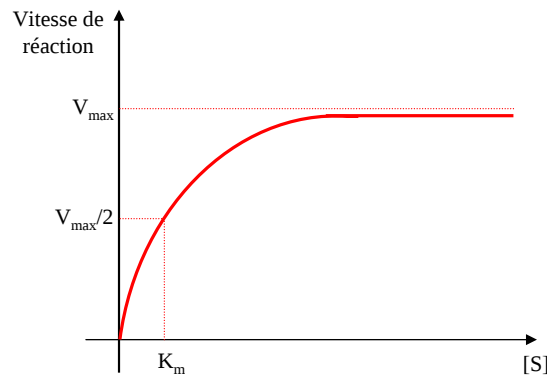


FIGURE 1.4 – Cinétique d'une réaction catalytique

La plupart des biorécepteurs catalytiques sont des enzymes. On peut citer par exemple la glucose oxydase ($K_m = 20 \text{ mmol/L}$) qui est utilisée dans différents capteurs de glucose.

1.3 Les différents types de transduction

Une fois les analytes reconnus spécifiquement par les biorécepteurs, le biocapteur doit être capable de traduire cette reconnaissance en un signal mesurable. C'est le rôle assuré par le transducteur. Les recherches actuellement menées concernent différents types de transduction qui sont détaillés par la suite. L'objectif n'est pas d'être exhaustif, mais de faire un premier classement en mettant en valeur le niveau de maturité de chaque technologie et leurs perspectives d'intégration à des systèmes compacts.

1.3.1 Détection optique

La détection optique est actuellement la plus étudiée. Nous détaillons ici quelques techniques majeures.

1.3.1.1 Détection par fluorescence

Le principe de la détection par fluorescence [5] est basé sur le marquage des molécules cibles par des molécules fluorescentes appelées fluorophores. Celles-ci possèdent la propriété d'absorber

de l'énergie lumineuse (lumière d'excitation) et de la restituer rapidement sous forme de lumière fluorescente (lumière d'émission). Grâce à ce marquage, il est possible de suivre la molécule en temps réel, et plus particulièrement de suivre son immobilisation sur un biorécepteur en utilisant un scanner de fluorescence. Cet appareil permet de balayer la surface avec une source lumineuse accordée à la fréquence d'excitation. Un détecteur permet de collecter la lumière émise par fluorescence et de reconstituer une image de la surface avec une résolution de 10 microns pour les scanners standards, et de 2 microns pour les scanners très haute résolution. La technique est très sensible, puisqu'elle permet de détecter des quantités de l'ordre du pg/mL.

Les puces à ADN Les puces à ADN, qui ont connu leurs premiers développements dans les années 90 [6], sont un exemple de dispositif faisant intervenir une détection par fluorescence. Elles sont généralement constituées d'un support solide structuré par des puits circulaires appelés spots. Comme le schématise la figure 1.5, le principe des puces à ADN est basé sur les propriétés d'hybridation de l'ADN. Dans chaque puits sont immobilisés des oligonucléotides simple brin qui constituent des sondes. Celles-ci vont reconnaître les séquences cibles et s'hybrider avec elles. Le suivi de la réaction se fait par un procédé de marquage de la molécule cible avec un composé fluorescent.

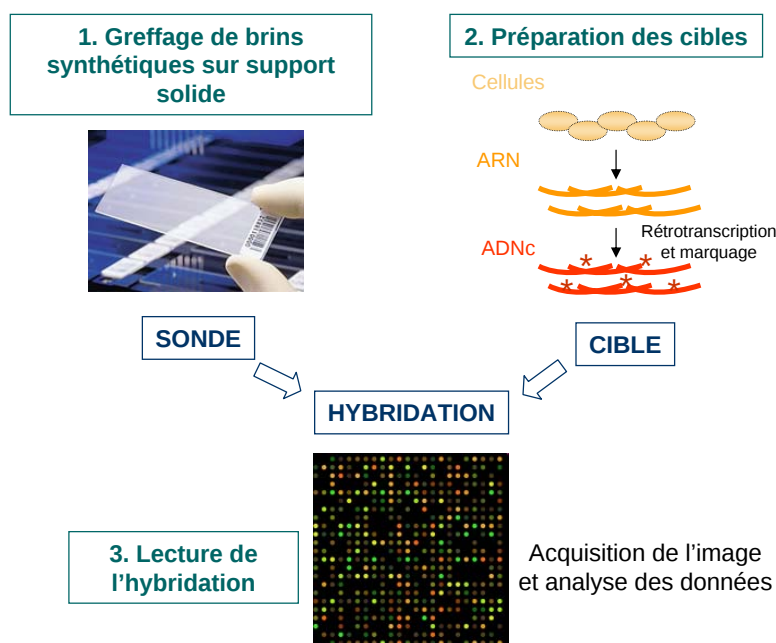


FIGURE 1.5 – Principe d'une puce à ADN

De nombreux fluorophores et scanners (systèmes Axon GenePix par exemple) sont aujourd'hui commercialisés, mais des progrès peuvent être faits sur la chimie de surface et le traitement des signaux de fluorescence [7]. Le principal inconvénient des méthodes basées sur la fluorescence est l'inévitable étape de fixation du fluorophore qui reste délicate, qui peut perturber la cinétique d'interaction et qui est souvent onéreuse.

1.3.1.2 Détection par Résonance de Plasmons de Surface (SPR)

Un certain nombre de méthodes optiques, dites de réflectométrie, reposent sur une modification des propriétés optiques de surface engendrée par la formation de complexes molécules cibles-sondes.

L'un des exemples les plus aboutis exploite le phénomène de résonance de plasmons de surface. Le principe de la technique, détaillé figure 1.6, est le suivant [8] : un faisceau de lumière polarisée illumine la surface métallisée d'un prisme placé en contact avec la solution contenant les molécules cibles. Le système d'illumination en réflexion totale permet de générer une onde évanescente à l'interface métal-diélectrique. Sous un angle d'incidence donné, appelé angle de résonance SPR, le couplage de cette onde avec les électrons de la couche métallique provoque une forte diminution de l'intensité de la lumière réfléchie. Cette chute d'intensité se produit également à la longueur d'onde de résonance.

Il existe donc deux méthodes de détection :

- l'interrogation angulaire, qui consiste à suivre la position angulaire du minimum de réflectivité SPR à une longueur d'onde λ de la lumière incidente fixe
- l'interrogation spectrale, qui consiste à suivre la position spectrale du minimum de réflectivité SPR à un angle d'incidence θ fixe.

La variation d'indice de réfraction induite localement par l'immobilisation de composés sur la surface du prisme fonctionnalisée se traduit par un décalage de ces pics de résonance.

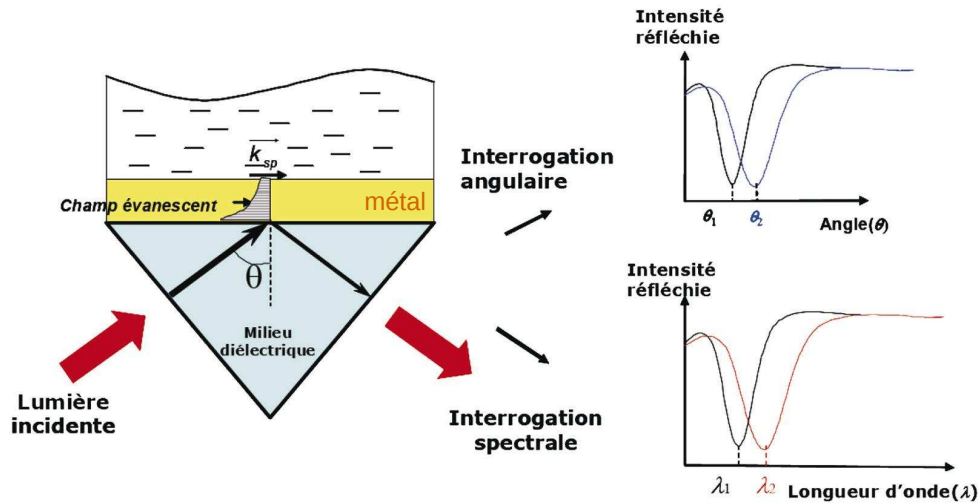


FIGURE 1.6 – Principe de la détection par Résonance de Plasmons de Surface (d'après [9])

Les principales applications de cette technique concernent la détection des interactions de type protéines-protéines ou protéines-ADN. La sensibilité de la détection (inférieure au ng/mm^2) et la possibilité de suivre la reconnaissance en temps réel ont motivé la commercialisation de cette technique dans les années 90 (sociétés Biacore (GE Healthcare), et plus récemment GenOptics (HORIBA Jobin Yvon)). Avec les procédures de régénération adéquate, une puce peut être réutilisée une trentaine de fois [10]. La principale limite de cette technique est qu'il est difficile d'imaginer l'intégration de la partie optique à des dispositifs compacts de type laboratoires sur puce ("lab on chip") [11].

1.3.2 Détection mécanique

Les transducteurs mécaniques sont également très utilisés en biodétection. Comme nous le verrons au fil de cette section, certains d'entre eux présentent des perspectives de miniaturisation intéressantes.

1.3.2.1 Microbalance à quartz

Les systèmes les plus classiques basés sur une détection mécanique sont les microbalances à quartz (QCM pour Quartz Crystal Microbalance). Ces systèmes sont constitués d'une pastille piézoélectrique de quelques millimètres d'épaisseur et de quelques centimètres de diamètre, vibrant à sa fréquence de résonance (typiquement entre 5 et 25 MHz) sous l'effet de l'application d'une tension alternative [12]. Celle-ci est transmise par l'intermédiaire d'électrodes métalliques déposées en couche mince sur le matériau (figure 1.7(a)). La surface du transducteur peut être fonctionnalisée avec des molécules sondes. La formation de complexes cibles-sonde engendre une variation de la fréquence de résonance en modifiant la masse présente en surface.

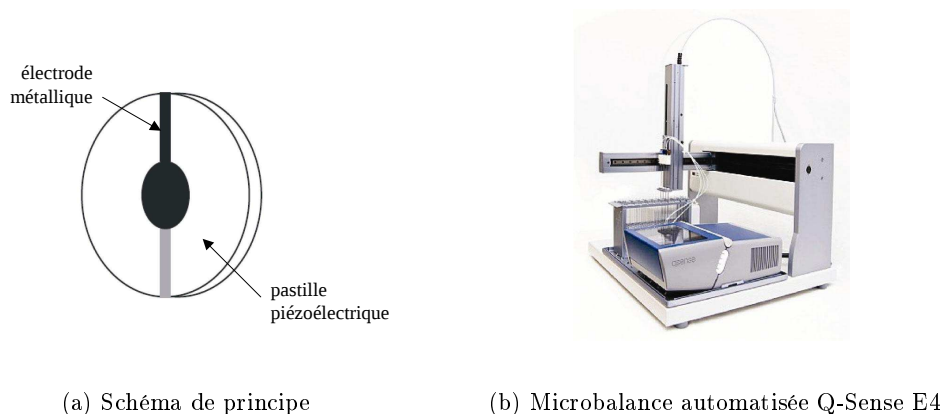
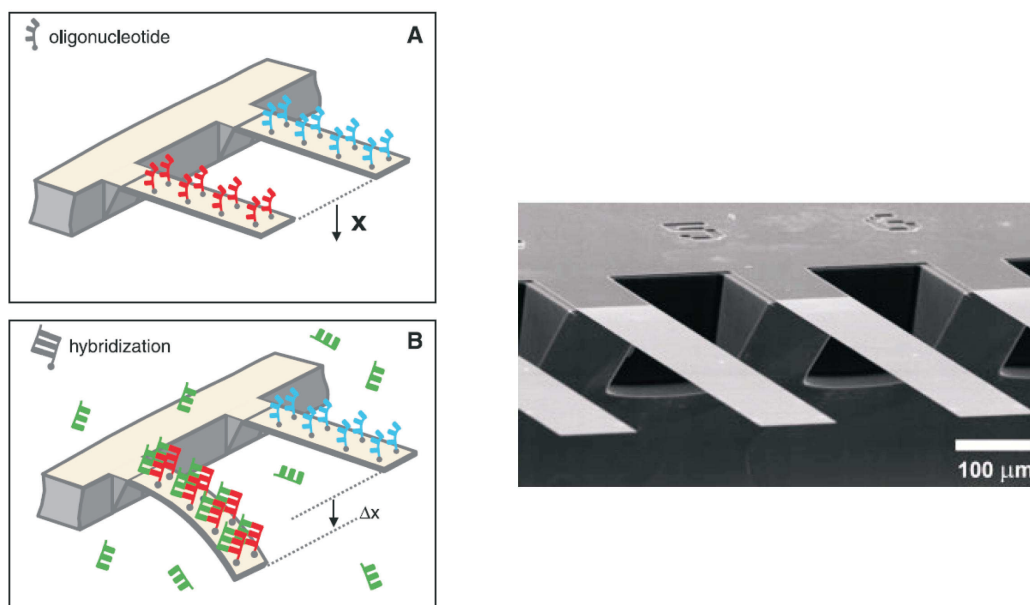


FIGURE 1.7 – Les microbalances à quartz

Les microbalances se sont initialement développées pour la mesure en temps réel des épaisseurs de matériaux déposés en couches minces lors de dépôts sous vide. Ces dispositifs ont été développés dès 1972 [13] pour la détection de protéines et dès 1988 pour la détection d'oligonucléotides [14]. Leur fonctionnement a depuis été optimisé pour les milieux liquides, afin de prendre en compte l'atténuation du signal lié à la viscosité du fluide. Certaines microbalances commercialisées aujourd'hui (société Q-Sense figure 1.7(b)) mesurent non seulement la fréquence de résonance mais aussi la dissipation du système en milieu liquide, ce qui apporte des informations sur les propriétés structurales des couches biologiques formées [15]. Elles montrent des sensibilités de l'ordre du ng/cm^2 . Des articles très récents [16] étudient les possibilités d'intégration de ces dispositifs pour des systèmes réels de terrain (détection parallèle d'agents simulants issus d'échantillons aérosolisés) et montrent des perspectives intéressantes et bas-coûts. Les microbalances ne pourront cependant pas rivaliser en terme de sensibilité avec les résonateurs miniaturisés comme nous allons le voir dans la suite de cette section.

1.3.2.2 Dispositif à base de microleviers

Microlevier en mode statique Les premiers dispositifs réalisés utilisaient des microleviers en mode statique. Dans ce mode, c'est tout simplement la déflexion des microleviers engendrée par le dépôt de molécules cibles qui est mesurée par l'intermédiaire d'un faisceau laser. Les déviations du laser sont recueillies par un détecteur par mesure de photocourant (technique d'Optical Beam Deflection).



(a) Principe de la détection : chaque micropoutre est fonctionnalisée différemment, la liaison d'une cible à sa sonde provoque la déflexion de la poutre

(b) Matrice de 8 micropoutres en silicium (épaisseur : $1\mu\text{m}$, longueur : $500\mu\text{m}$, largeur : $100\mu\text{m}$)

FIGURE 1.8 – Détection à base de microleviers en mode statique (d'après [17])

L'équipe de J. Fritz (IBM) a ainsi obtenu une limite de détection de 10 nM pour les nucléotides [17] (figure 1.8) tandis que l'équipe de A. Majumdar a montré une limite de détection pour la PSA (antigène spécifique de la prostate) de 10 ng/mL [18]. Malgré ces performances, ces dispositifs sont intrinsèquement limités en sensibilité car leur calibration s'appuie sur l'hypothèse que les couples biorécepteurs-molécules cibles sont répartis de façon homogène sur le levier. La détection ultime pourra donc concerner une monocouche mais pas une molécule unique.

Microlevier en mode dynamique Des dispositifs utilisant les microleviers cette fois en mode dynamique ont été développés pour pallier les inconvénients du mode statique. Ces capteurs détectent une variation de masse (et non plus de contraintes) qui se traduit par une variation de la fréquence de résonance du levier. La masse minimale détectable est théoriquement proportionnelle à la masse de la poutre et inversement proportionnelle au facteur de qualité [19]. D'où la miniaturisation des dispositifs qui passent peu à peu de MEMS (Micro Electrical Mechanical Sensors) à NEMS (Nano Electrical Mechanical Sensors).

Malgré leur sensibilité théorique élevée, ces dispositifs se heurtent à un problème de dégradation du facteur de qualité en milieu liquide. En effet, l'amortissement de la micropoutre est amplifié par le cisaillement du fluide transverse à la structure, engendré par son oscillation. C'est pour cette raison que les dispositifs s'appuient en général sur des mesures dans l'air avant et après la reconnaissance biologique.

La sensibilité massique élevée des microleviers a permis la détection d'espèces dans des gammes de masse allant de la dizaine d'attogrammes pour les oligonucléotides [20] à des concentrations massiques inférieures au ng/mL pour les protéines (pour la PSA, 1 ng/mL en milieu liquide [21], 10 pg/mL sous air [22]). La détection d'un virus unique de 9,5 fg a été démontrée [23] mais elle s'est limitée à des espèces évoluant dans l'air.

1.3.3 Détection électrochimique

Les transducteurs électrochimiques reposent sur la variation d'un courant, d'une impédance ou d'un potentiel suite à la reconnaissance moléculaire. Ils peuvent se classer suivant la grandeur observée : il existe ainsi des transducteurs ampérométriques (courant), conductimétriques (impédance) et potentiométriques (potentiel).

1.3.3.1 Détection ampérométrique

La détection par mesure ampérométrique repose sur le suivi du courant électrique associé aux électrons générés lors d'une réaction d'oxydoréduction. Après l'immobilisation de biorécepteurs à la surface d'une électrode de travail, l'interaction avec l'analyte peut provoquer une réaction directe ou indirecte de type redox, modifiant l'accumulation de charges au niveau de l'électrode par rapport à une électrode de référence (figure 1.9).

Les mesures sont effectuées en appliquant une tension de polarisation constante entre ces deux électrodes et en mesurant le courant qui traverse le système. Le courant mesuré est directement lié à la variation de concentration des espèces électrochimiquement actives ou à la vitesse de réaction de production ou de consommation de ces espèces [24].

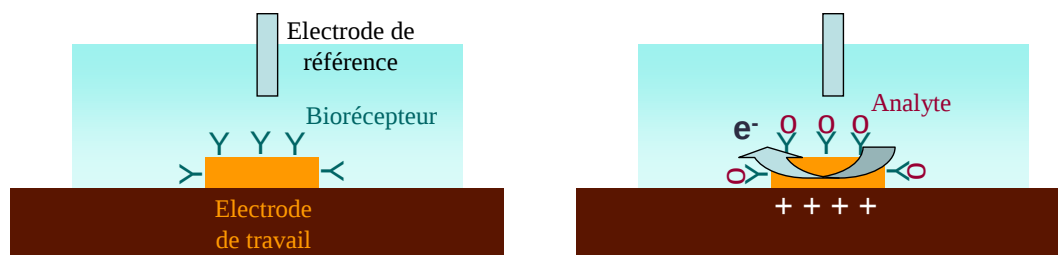
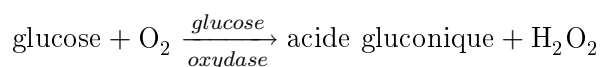
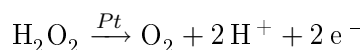


FIGURE 1.9 – Principe de la détection ampérométrique

La majorité des transducteurs ampérométriques utilisent les biorécepteurs catalytiques : c'est ainsi le courant généré par les électrons issus de la réaction catalytique qui est mesuré par l'électrode. L'exemple le plus connu est celui de la détection de glucose par l'intermédiaire de l'enzyme glucose oxydase. Cette enzyme catalyse en présence d'oxygène la décomposition du glucose en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène :



La détection s'effectue en mesurant la variation de la concentration en peroxyde d'hydrogène. Celle-ci peut être suivie en mesurant le courant d'oxydation sur une électrode de platine polarisée à 0,7V par rapport à une électrode de référence de type Ag/AgCl :



La miniaturisation de ces dispositifs avec l'intégration sur une même puce des deux électrodes ainsi que le potentiel important du marché lié à la détection du glucose pour le diabète ont abouti au développement de plusieurs modèles commerciaux (ex : Accu-Check Performa Nano de Roche Diagnostics). Les efforts portent aujourd'hui sur l'optimisation des méthodes d'immobilisation du biorécepteur catalytique (membrane polymérique) et la conservation de son activité [25]. En effet, celle-ci est compromise par les potentiels mis en jeu qui sont à l'origine d'interférences avec le milieu biologique.

1.3.3.2 Détection conductimétrique

Le principe de la détection conductimétrique est de suivre l'impédance d'un système électrode-électrolyte-électrode. Les mesures d'impédance sont effectuées en mode alternatif car la polarisation des électrodes en continu engendrerait une électrolyse.

Suivant le type de capteurs, la variation d'impédance peut être liée au changement de la composition du milieu ou à des modifications des interfaces électrode/électrolyte, les électrodes pouvant être éventuellement fonctionnalisées (figure 1.10).

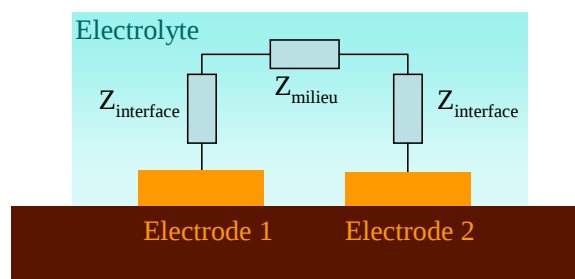


FIGURE 1.10 – Principe de la détection conductimétrique

Ce type de dispositif se distingue par sa simplicité de fabrication (pas besoin d'électrode de référence). Il s'est initialement développé pour des applications de détection chimique : les cellules de conductimétrie (Orion, Prolabo) sont aujourd'hui très utilisées en laboratoire et dans l'industrie. Par extension, les réactions enzymatiques, consommant ou produisant des ions en solution, ont été étudiées par cette même méthode. Plus récemment, des détections de protéines ou d'ADN ont été démontrées avec des sensibilités pouvant descendre jusqu'à des concentrations nanomolaires [26]. La sélectivité intrinsèque de ce type de transducteur reste le facteur limitant : des optimisations sont nécessaires afin d'améliorer la sélectivité de la détection (couplage avec une membrane polymérique par exemple) et de prendre en compte les effets d'une réaction biologique sur la composition de l'électrolyte.

1.3.3.3 Détection potentiométrique

Deux approches ont été envisagées pour la réalisation de capteurs potentiométriques.

Electrode spécifique d'ions (EIS) Une électrode spécifique possède une membrane sensible et sélective pour un ion particulier. Immersée dans une solution, elle développe un potentiel dû à une réaction sélective et spontanée [27]. On mesure ce potentiel par rapport à un potentiel de référence. Ce dernier est obtenu par une électrode de référence. Le dispositif de mesure est présenté à la figure 1.11.

Pour la biodétection, ces électrodes ont essentiellement été associées à des enzymes dont l'activité consomme ou produit des ions H^+ [28]. La mesure consiste donc en le suivi de cette variation de la concentration en H^+ , ce qui se fait classiquement avec une électrode spécifique à membrane de verre. Le principal inconvénient de ce dispositif est qu'il souffre de signaux parasites (influence des autres ions de la solution).

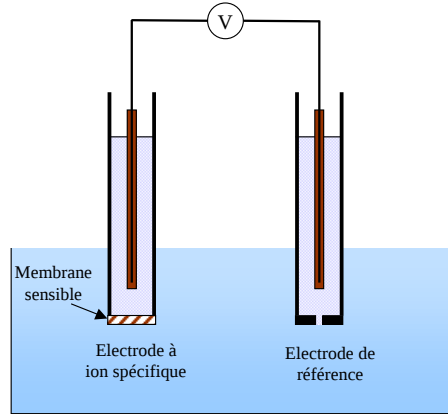


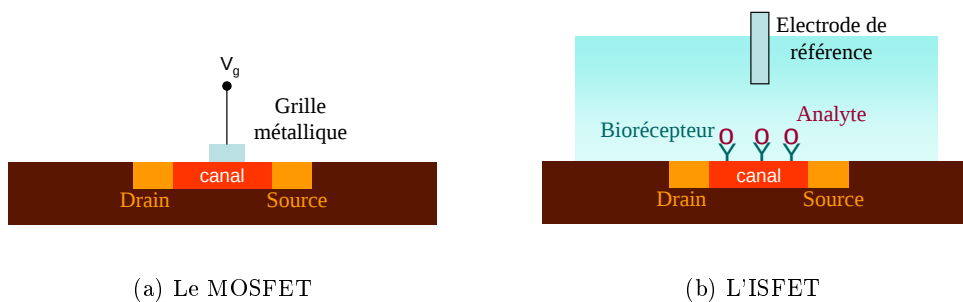
FIGURE 1.11 – Mesure potentiométrique à l'aide d'une électrode à ion spécifique

Transistors à effet de champ L'emploi de transistors à effet de champ constitue le deuxième volet des capteurs potentiométriques. L'ISFET (Ion-Sensitive Field-Effect Transistor) utilisé pour la détection est une évolution du transistor MOSFET classiquement utilisé en électronique.

Rappel sur le MOSFET Le transistor MOSFET (Metal-Oxide-Semiconductor Field-Effect Transistor) consiste en un substrat semi-conducteur sur lequel repose une fine couche d'oxyde isolant. Une couche conductrice appelée grille est déposée sur l'oxyde. Deux régions fortement dopées, appelées source et drain, sont formées de part et d'autre de la grille. Par effet de champ, la tension appliquée sur l'électrode de grille V_g permet de contrôler la conductivité du matériau semi-conducteur situé sous la grille. On peut ainsi assimiler le système drain-source à une conductance dont la valeur varie avec la tension de grille V_g .

L'ISFET Inventé par Bergveld (TU Twente) en 1970 [29], l'ISFET (Ion-Sensitive Field-Effect Transistor) a une structure identique à celle du transistor MOSFET, à ceci près que l'électrode de grille est remplacée par la combinaison d'une couche sensible en contact avec la solution à étudier et d'une électrode de référence (figure 1.12). Ce transistor est donc sensible aux molécules chargées présentes à sa surface : celles-ci vont moduler sa conductance. Par analogie avec le MOSFET, on parle de "grille moléculaire".

D'abord destiné à la détection chimique (H^+ , K^+ , Ca^{2+}), le principe du capteur a ensuite été étendu à la détection biologique avec l'intégration de couches permettant la reconnaissance moléculaire [30]. L'avantage de tels biocapteurs sur les électrodes EIS est leur faible coût et leur possibilité d'intégration dans des systèmes miniaturisés.



(a) Le MOSFET

(b) L'ISFET

FIGURE 1.12 – Principe de la détection basée sur l'effet de champ

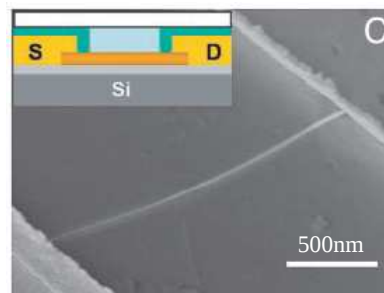
L'apport des nano-objets unidimensionnels Les nano-objets unidimensionnels apparaissent comme de bons candidats pour être intégrés dans les dispositifs potentiométriques appliqués à la biodétection pour deux raisons. La première est que la taille de ces nano-objets est comparable à celles des espèces cibles. Ceci fait d'eux une interface idéale pour relier un événement biologique à un outil de mesure physique. La deuxième raison est que les nano-objets unidimensionnels ont un rapport surface/volume particulièrement élevé. De ce fait, une variation de charge en surface mineure sera plus fortement ressentie par un dispositif 1D que par un dispositif planaire.

L'un des nano-objets unidimensionnels les plus populaires est le nanotube de carbone simple paroi, tube creux composé d'un monofeuillet de graphite. Les groupes de Dekker (TU Delft) [31], Grüner (UCLA) [32] et Dai (Stanford) [33] ont dès 2003 démontré le potentiel des transistors à nanotubes pour la détection biologique à l'aide de transistors réalisés à partir d'un nanotube individuel ou d'un tapis de nanotubes. Les sensibilités rapportées sont de 1 pmol/L pour les protéines [34].

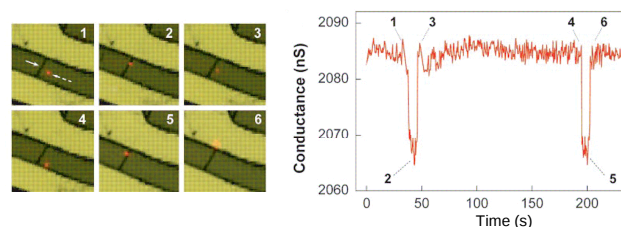
Cependant, il a été constaté qu'un certain nombre d'espèces biologiques, et tout particulièrement les protéines, se liaient spontanément aux nanotubes, sans que ceux-ci aient été fonctionnalisés. Ce phénomène, attribué à des interactions hydrophobes, est appelé "non specific binding". Il est évidemment néfaste pour la sélectivité du capteur. La fonctionnalisation du nanotube doit donc non seulement permettre la reconnaissance de la molécule cible mais aussi empêcher l'accrochage d'autres molécules. Un certain nombre de chimies de surface, souvent à base de polymères, ont été développées dans ce sens.

La compréhension totale du fonctionnement de ces capteurs reste sujet à débat. La prédominance du rôle du corps du nanotube par rapport aux zones de contact est mise en question, l'hypothèse actuelle est qu'il y a en fait combinaison d'un effet électrostatique de la grille et d'effets liés aux barrières Schottky des zones de contact [35].

Une autre voie consiste à employer les nanofils de silicium. Le groupe de C.M. Lieber (Harvard) a été le premier à mettre en oeuvre cette idée [36]. Les transistors réalisés sont basés sur un nanofil obtenu par croissance CVD. La détection a été démontrée pour plusieurs analytes dont l'ADN [37] et les protéines [38], avec des limites de détection très faibles (respectivement 10 fmol/L et 2 fmol/L). La détection du virus unique a également été démontrée [39] : celle-ci a été réalisée à partir d'un nanofil fonctionnalisé avec des anticorps spécifiques du virus Influenza A (virus de la grippe). Les virus ayant été au préalable marqués avec un tag fluorescent, il a été possible de les suivre et de corrélérer leur attachement au nanofil avec son changement de conductance (figure 1.13). La sélectivité du capteur par rapport à d'autres virus (paramyxovirus, adénovirus) a également été démontrée.



(a) Image d'un transistor à nanofil



(b) Mesures expérimentales : la position du virus marqué peut être suivie optiquement et corrélée à l'évolution du signal électrique. Les mesures ont été effectuées avec des solutions contenant 100 particules virales par μL .

FIGURE 1.13 – Détection d'un virus unique [39]

Cette méthode se distingue ainsi par sa sensibilité et montre des perspectives intéressantes pour la miniaturisation et la détection multiplexe.

1.4 Synthèse des voies de recherche actuelles et présentation des axes de recherche de la thèse

Dans la section précédente, nous avons présenté les différents types de capteurs actuellement développés pour la biodétection. Après avoir synthétisé les points forts de chaque biocapteur et rappelé les exigences demandées par notre application, nous expliquerons pourquoi notre choix s'est porté sur les transistors à nanofils de silicium.

1.4.1 Synthèse des recherches menées sur les biocapteurs

Pour commencer cette synthèse, nous recensons les critères qui permettent de caractériser les différents types de biocapteurs :

- *la sensibilité* : la sensibilité se définit en général comme la variation d'un paramètre physique du capteur (masse, indice, potentiel) rapportée à la quantité de molécules cibles apportées. Selon le type de transduction, on obtient des unités différentes, ce qui rend l'analyse des données fournies par la littérature difficile. On peut également parler de seuil de détection des cibles (plus petite quantité de molécules détectable par le dispositif). Dans ce cas, l'unité varie avec le type d'espèces étudiées : moles ou grammes pour les protéines et les toxines, CFU (colonies forming unit) ou nombre de spores pour les bactéries, PFU (plaques forming units : plus petit groupe de virus pathogènes) pour les virus... De plus, ces quantités sont, soit normalisées par rapport

au volume de solution (L ou mL), soit normalisées par rapport à la surface du dispositif utilisée pour piéger les cibles (m^2 ou mm^2).

L'objectif ultime est d'atteindre le seuil de détection de la "molécule unique" (plus rigoureusement de l'espèce cible unique) : certains capteurs (transistor à nanofils, microlevier MEMS) ont déjà atteint ce seuil dans le cas des virus. D'autres dispositifs (microlevier statique, SPR), travaillant la plupart du temps sur des échelles plus grandes, ne peuvent mesurer que des couches uniformes et sont donc limités à la détection de la monocouche.

- *la sélectivité* : la sélectivité se définit comme la capacité du capteur à reconnaître la molécule cible et uniquement celle-ci. Elle est particulièrement importante car elle détermine la fiabilité de la réponse du capteur. Dans les dispositifs présentés, la sélectivité est permise par le greffage de biorécepteurs spécifiques à la molécule cible. Ce greffage est plus ou moins facile suivant la nature de la surface à greffer (exemple du Non Selective Binding des protéines sur les nanotubes de carbone).

- *l'utilisation de marqueurs* : l'utilisation de marqueurs fluorescents permet d'avoir une détection directe de l'interaction cible-sonde. Cependant, elle comporte certains problèmes, comme le fait que les marqueurs affectent parfois la forme des molécules et modifient leurs propriétés de réaction. Si le marquage des molécules permet aujourd'hui d'avoir des dispositifs performants, un inconvénient est qu'il est nécessaire de trouver toujours plus de nouveaux marqueurs au fur et à mesure de la découverte de nouvelles molécules.

- *l'intégration du dispositif* : l'intégration du dispositif concerne tout d'abord son interfaçage avec une électronique permettant le traitement du signal. Cette mise en interface est en général toujours possible à l'échelle du laboratoire, mais peut causer des soucis à l'échelle industrielle, des problèmes de compatibilité de process pouvant se poser (exemple de l'intégration des microsystèmes mécaniques à la technologie CMOS). L'intégration du dispositif est très souvent corrélée à sa miniaturisation. Celle-ci peut permettre la mise en parallèle d'un grand nombre de dispositifs, fournissant une grande quantité d'informations pour une surface réduite.

Le tableau 1.14 présente une synthèse des points forts et des points faibles de chaque type de capteur en s'appuyant sur les critères précédemment décrits. En ce qui concerne la transduction optique, les systèmes montrent une bonne sensibilité, mais ils sont coûteux et difficiles à intégrer. Côté transduction mécanique, les microleviers montrent des perspectives de sensibilité et d'intégration intéressantes, mais leur limite lors d'un fonctionnement en solution reste problématique. Enfin, les capteurs électrochimiques montrent un fonctionnement en solution intéressant mais leur sensibilité est parfois compromise par l'influence du milieu de mesure. Il est ainsi difficile de distinguer le type de transduction correspondant au capteur idéal et le choix dépend en fait des critères à privilégier.

Transduction	Principe	Sensibilité	Molécule unique	Marquage	Intégration
Optique	- Fluorescence : photoémission lors de la reconnaissance biologique	+++	N	O	+
	- Résonance de plasmons de surface : variation d'indice	++	N	N	+
	- Microbalance : variation de masse	++	N	N	+
Mécanique	- Microlevier statique : variation de contrainte	+	N	N	+++
	- Microlevier dynamique : variation de masse	+++	O	N	+++
	- Ampérométrie : variation du courant à tension constante	+	N	N	++
Electrochimique	- Conductimétrie : variation d'impédance	+	N	N	++
	- Potentiométrie : variation du potentiel de surface	+++	O	N	+++

FIGURE 1.14 – Tableau récapitulatif des types de transduction utilisés pour les biocapteurs

1.4.2 Définition des objectifs de la thèse

1.4.2.1 Choix du type de dispositif développé

Compte tenu des applications ciblées, nous souhaitons développer un dispositif sensible, rapide et compact permettant l'identification d'une espèce biologique. Nous privilégierons donc les critères de **sensibilité**, de **facilité de préparation de l'échantillon (marqueurs ou non)** et d'**intégration**.

Le schéma 1.15 synthétise la place de chaque type de capteur présenté selon les critères de portabilité et de facilité de préparation de l'échantillon. Nous nous référerons au tableau 1.14 pour le critère de sensibilité.

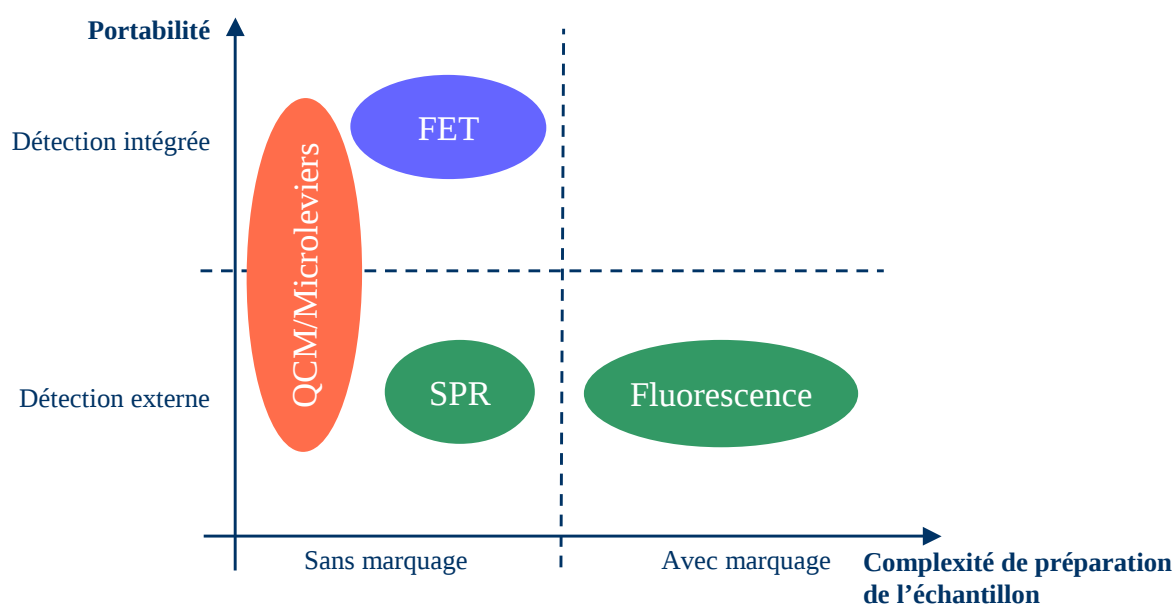


FIGURE 1.15 – Avantages et inconvénients de chaque type de capteurs (adapté d'après [40])

Après une revue des différentes voies de recherche possibles, les capteurs à effet de champ (FETs) et les microleviers dynamiques semblent être les meilleurs candidats pour répondre à nos critères. Ils sont les seuls à pouvoir atteindre la détection d'une molécule unique, à ne pas nécessiter de marqueurs et à être miniaturisables. Bien que les microleviers présentent une sensibilité intéressante, leur intégration en milieu liquide est délicate : la détection de la molécule unique n'a ainsi été démontrée que sous air [23]. De plus, l'intégration de la technologie MEMS à la technologie CMOS n'est pas triviale à mettre en oeuvre. Pour toutes ces raisons, notre choix s'est porté sur les transistors à effet de champ.

Plus précisément, nous réaliserons des transistors à base de nanofils de silicium, en espérant tirer partie de la forme unidimensionnelle de ces nano-objets pour obtenir une meilleure sensibilité. Compte-tenu de l'expérience de notre laboratoire sur les nanotubes de carbone, les capteurs de type CNTFET auraient pu être de bons candidats. Cependant, trouver une fonctionnalisation sélective sur nanotubes reste délicat, les problèmes de Non Specific Binding étant nombreux. L'utilisation des nanofils de silicium offre la possibilité d'une chimie sur silicium hydrogéné ou sur silice bien connue. De plus, les propriétés électroniques des nanofils sont plus reproductibles et facilement ajustables par dopage. Tous ces éléments sont à l'origine de notre préférence pour les **transistors à nanofils de silicium**.

1.4.2.2 Présentation des axes de recherche

L'objectif de la thèse est donc la conception et la réalisation de transistors à nanofils de silicium pour la détection biologique.

Le premier axe de recherche consistera à définir le design du composant puis à choisir et à mettre au point une technologie permettant sa réalisation. Comme nous l'avons souligné dans ce premier chapitre, les premiers transistors à nanofils réalisés dans la littérature s'appuient sur des nanofils faits par croissance qui restent difficiles à organiser. Il conviendra donc de trouver une technologie palliant ce problème.

Le second challenge consistera à adapter le transistor à une utilisation en milieu liquide, et à valider son fonctionnement en mode capteur. Cette validation sera démontrée par le suivi d'une variation de pH.

Notre objectif étant désormais clairement défini, nous allons dans le chapitre suivant revenir plus en détails sur le principe de fonctionnement des capteurs de type transistor à nanofils, avant de faire l'état de l'art des performances et des technologies associées à ces dispositifs.

Références

- [1] B. Graham, J. Talent, and G.T. Allison. *World at risk : the report of the Commission on the Prevention of WMD Proliferation and Terrorism*. Vintage, 2008.
- [2] E. Hernandez, F. Ramisse, Y. Gauthier, P. Baylac, D. Vidal, and J.D. Cavallo. Rôle du laboratoire de bactériologie dans la prise en compte du risque biologique agressif. *Revue Française des Laboratoires*, 2002(343) :71–80, 2002.
- [3] Ministère de la Défense. *Défense et Sécurité Nationale : Le Livre Blanc*. 2008.
- [4] D.R. Thévenot, K. Toth, R.A. Durst, and G.S. Wilson. Electrochemical biosensors : recommended definitions and classification. *Biosensors and Bioelectronics*, 16(1-2) :121–131, 2001.
- [5] B.B. Haab. Antibody arrays in cancer research. *Molecular & Cellular Proteomics*, 4(4) :377–383, 2005.
- [6] SP Fodor, JL Read, MC Pirrung, L. Stryer, AT Lu, and D. Solas. Light-directed, spatially addressable parallel chemical synthesis. *Science*, 251(4995) :767–773, 1991.
- [7] C. Weisbuch, M. Rattier, L. Martinelli, H. Choumane, J.C. Avarre, Y. Marcy, G. Cerovic, M.L. Miramon, G.O. Reymond, and H. Benisty. Towards portable, real-time, integrated fluorescence microarray diagnostics tools. *ITBM-RBM*, 28(5-6) :216–223, 2007.
- [8] J. Homola. Present and future of surface plasmon resonance biosensors. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 377(3) :528–539, 2003.
- [9] M. Kanso. *Modélisation, réalisation et caractérisation d'un capteur plasmonique à fibre optique : Effets de la rugosité, des réactions de surface et de la cinétique dans un système microfluidique*. PhD thesis, Université de Nantes, 19 juin 2008.
- [10] B. Cherif, A. Roget, C.L. Villiers, R. Calemczuk, V. Leroy, P.N. Marche, T. Livache, and M.B. Villiers. Clinically related protein-peptide interactions monitored in real time on novel peptide chips by surface plasmon resonance imaging. *Clinical Chemistry*, 52(2) :255–262, 2006.
- [11] R.H. Liu, J. Yang, R. Lenigk, J. Bonanno, and P. Grodzinski. Self-contained, fully integrated biochip for sample preparation, polymerase chain reaction amplification, and DNA microarray detection. *Anal. Chem*, 76(7) :1824–1831, 2004.
- [12] CK O'Sullivan and GG Guilbault. Commercial quartz crystal microbalances—theory and applications. *Biosensors and Bioelectronics*, 14(8-9) :663–670, 1999.
- [13] A. Shons, F. Dorman, and J. Najarian. An immunospecific microbalance. *Journal of Bio-medical Materials Research*, 6(6), 1972.
- [14] NC Fawcett, JA Evans, LC Chien, and N. Flowers. A piezoelectric biosensor for gene-probe assay. *Anal. Lett.* 21, 1099, 1114, 1988.
- [15] M. Rodahl, F. Höök, A. Krozer, P. Brzezinski, and B. Kasemo. Quartz crystal microbalance setup for frequency and Q-factor measurements in gaseous and liquid environments. *Review of Scientific Instruments*, 66 :3924, 1995.
- [16] T. Alava, N. Berthet-Duroure, C. Ayela, E. Trévisiol, M. Pugnière, Y. Morel, P. Rameil, and L. Nicu. Parallel acoustic detection of biological warfare agents surrogates by means of piezoelectric immunochips. *Sensors & Actuators : B. Chemical*, 2009.
- [17] J. Fritz, MK Baller, HP Lang, H. Rothuizen, P. Vettiger, E. Meyer, et al. Translating biomolecular recognition into nanomechanics. *Science*, 288(5464) :316, 2000.
- [18] G. Wu, R.H. Datar, K.M. Hansen, T. Thundat, R.J. Cote, and A. Majumdar. Bioassay of prostate-specific antigen (PSA) using microcantilevers. *Nature Biotechnology*, 19(9) :856–860, 2001.

- [19] P.S. Waggoner and H.G. Craighead. Micro-and nanomechanical sensors for environmental, chemical, and biological detection. *Lab on a Chip*, 7(10) :1238–1255, 2007.
- [20] B. Ilic, Y. Yang, K. Aubin, R. Reichenbach, S. Krylov, and HG Craighead. Enumeration of DNA molecules bound to a nanomechanical oscillator. *Nano Lett*, 5(5) :925–929, 2005.
- [21] K.S. Hwang, J.H. Lee, J. Park, D.S. Yoon, J.H. Park, and T.S. Kim. In-situ quantitative analysis of a prostate-specific antigen (PSA) using a nanomechanical PZT cantilever. *Lab on a Chip*, 4(6) :547–552, 2004.
- [22] J.H. Lee, K.S. Hwang, J. Park, K.H. Yoon, D.S. Yoon, and T.S. Kim. Immunoassay of prostate-specific antigen (PSA) using resonant frequency shift of piezoelectric nanomechanical microcantilever. *Biosensors and Bioelectronics*, 20(10) :2157–2162, 2005.
- [23] A. Gupta, D. Akin, and R. Bashir. Single virus particle mass detection using microresonators with nanoscale thickness. *Applied Physics Letters*, 84 :1976, 2004.
- [24] N. Jaffrezic-Renault, C. Marterlet, and P. Clechet. Capteurs chimiques et biochimiques. *Techniques de l'ingénieur. Analyse et caractérisation*, 10(P360) :360–360, 1994.
- [25] W.K. Ward, L.B. Jansen, E. Anderson, G. Reach, J.C. Klein, and G.S. Wilson. A new amperometric glucose microsensor : in vitro and short-term in vivo evaluation. *Biosensors and Bioelectronics*, 17(3) :181–189, 2002.
- [26] S.J. Park, T.A. Taton, and C.A. Mirkin. Array-based electrical detection of DNA with nanoparticle probes, 2002.
- [27] G. Durand. Potentiométrie. *Techniques de l'ingénieur. Analyse et caractérisation*, 4(P 2115), 1983.
- [28] H. Nilsson, AC Akerlund, and K. Mosbach. Determination of glucose, urea and penicillin using enzyme-pH-electrodes. *Biochimica et biophysica acta*, 320(2) :529, 1973.
- [29] P. Bergveld. Development of an ion-sensitive solid-state device for neurophysiological measurements. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, pages 70–71, 1970.
- [30] S. Caras and J. Janata. Field effect transistor sensitive to penicillin. *Analytical Chemistry*, 52(12) :1935–1937, 1980.
- [31] K. Besteman, J.O. Lee, F.G.M. Wiertz, H.A. Heering, and C. Dekker. Enzyme-coated carbon nanotubes as single-molecule biosensors. *Nano letters*, 3(6) :727–730, 2003.
- [32] A. Star, J.C.P. Gabriel, K. Bradley, and G. Gruner. Electronic detection of specific protein binding using nanotube FET devices. *Nano Letters*, 3(4) :459–463, 2003.
- [33] R.J. Chen, S. Bangsaruntip, K.A. Drouvalakis, N. Wong Shi Kam, M. Shim, Y. Li, W. Kim, P.J. Utz, and H. Dai. Noncovalent functionalization of carbon nanotubes for highly specific electronic biosensors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(9) :4984–4989, 2003.
- [34] H.R. Byon and H.C. Choi. Network single-walled carbon nanotube-field effect transistors (SWNT-FETs) with increased Schottky contact area for highly sensitive biosensor applications. *J. Am. Chem. Soc.*, 128(7) :2188–2189, 2006.
- [35] I. Heller, A.M. Janssens, J. Mannik, E.D. Minot, S.G. Lemay, and C. Dekker. Identifying the mechanism of biosensing with carbon nanotube transistors. *Nano Lett*, 8(2) :591–595, 2008.
- [36] Y. Cui, Q. Wei, H. Park, and C.M. Lieber. Nanowire nanosensors for highly sensitive and selective detection of biological and chemical species. *Science*, 293(5533) :1289–1292, 2001.
- [37] J. Hahm and C.M. Lieber. Direct ultrasensitive electrical detection of DNA and DNA sequence variations using nanowire nanosensors. *Nano Letters*, 4(1) :51–54, 2004.
- [38] G. Zheng, F. Patolsky, Y. Cui, W.U. Wang, and C.M. Lieber. Multiplexed electrical detection of cancer markers with nanowire sensor arrays. *Nature Biotechnology*, 23(10) :1294–1301, 2005.

- [39] F. Patolsky, G. Zheng, O. Hayden, M. Lakadamyali, X. Zhuang, and C.M. Lieber. Electrical detection of single viruses. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(39) :14017–14022, 2004.
- [40] A. Lahmani, P. Houdy, P. Boisseau, and P. Puget. *Les nanosciences. Tome 3 : nanobiotechnologies et nanobiologie, Collection Echelles*. Belin, 2007.

Chapitre 2

Les transistors MOS à nanofils de silicium pour la détection biologique

Sommaire

2.1	Principe de la détection	44
2.1.1	Fonctionnement d'un ISFET	44
2.1.1.1	Du MOSFET à l'ISFET	44
2.1.1.2	Analyse théorique du système {oxyde-électrolyte}	46
2.1.2	Extension à la détection biologique	50
2.1.2.1	Cas des biorécepteurs catalytiques	50
2.1.2.2	Cas des biorécepteurs par affinité	51
2.1.3	Intérêt des nanofils de silicium	52
2.2	Etat de l'art des performances	55
2.2.1	Transistors pour la détection d'ions (ISFETs)	55
2.2.2	Transistors planaires pour la détection biologique	55
2.2.3	Transistors à nanofil de silicium pour la détection biologique	56
2.3	Etat de l'art technologique	60
2.3.1	L'approche bottom-up	60
2.3.1.1	La croissance VLS (Vapeur-Liquide-Solide)	60
2.3.1.2	Organisation des nanofils bottom-up	62
2.3.2	L'approche top-down	64
2.3.2.1	La lithographie optique	65
2.3.2.2	La lithographie électronique	66
2.3.2.3	La nanoimpression	66
2.3.3	Synthèse et choix de la technologie utilisée	67
	Références	69

Dans ce chapitre, nous présenterons le principe de fonctionnement des capteurs à effet de champ. En particulier, nous verrons comment l'utilisation des nanofils de silicium permet d'augmenter leur sensibilité. Nous ferons ensuite un état de l'art des performances et de la technologie des transistors à nanofils de silicium pour la détection biologique.

2.1 Principe de la détection

L'idée d'utiliser un transistor MOS pour des applications capteurs a donné lieu à la réalisation du premier ISFET (Ion-Sensitive Field-Effect Transistor) en 1970 par Bergveld (Université de Twente) [1]. Ce "transistor sensible aux ions" peut être considéré comme l'ancêtre du capteur que nous proposons de développer : il a un fonctionnement identique que nous allons détailler dans les lignes suivantes.

2.1.1 Fonctionnement d'un ISFET

Le capteur ISFET est issu du MOSFET (Metal Oxide Semiconductor Field-Effect Transistor) qui est le transistor à effet de champ classiquement utilisé dans les circuits intégrés. Afin de comprendre le fonctionnement de l'ISFET, il est nécessaire de rappeler au préalable celui du MOSFET.

2.1.1.1 Du MOSFET à l'ISFET

Le MOSFET Comme son nom le suggère, le transistor MOSFET consiste en un substrat semi-conducteur sur lequel repose une fine couche d'oxyde isolant (SiO_2). Une couche conductrice (métal ou polysilicium fortement dopé) appelée grille est déposée sur l'oxyde. Deux régions fortement dopées, appelées source et drain, sont formées de part et d'autre de la grille. La zone centrale entre drain et source est le canal (figure 2.1(a)).

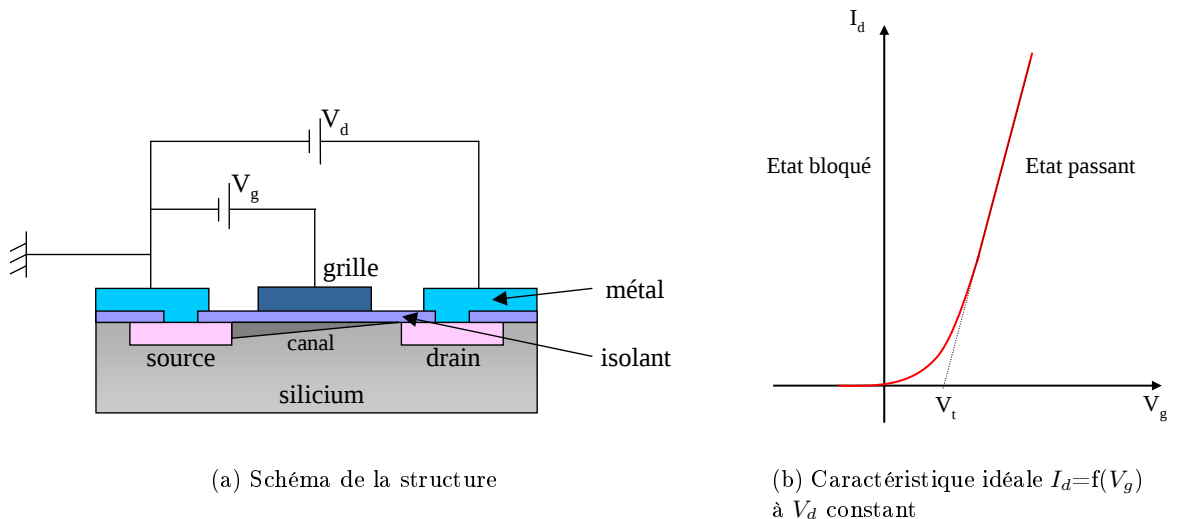


FIGURE 2.1 – Le transistor MOS (exemple d'un type n)

La tension appliquée sur l'électrode de grille V_g permet de contrôler le courant dans le canal entre source et drain. On peut ainsi grossièrement assimiler le transistor à une conductance dont la valeur varie et définir plusieurs zones de fonctionnement selon la valeur de la tension de grille V_g (figure 2.1(b)). Ainsi, dans le cas d'un transistor NMOS :

- pour $V_g < V_t$ (V_t tension de seuil) : il n'y a quasiment pas de courant entre source et drain, le transistor est dit bloqué

- pour $V_g > V_t$: un canal par lequel les charges circulent se forme entre source et drain, le transistor est dit passant.

La tension de seuil V_t peut se définir comme la tension de grille à partir de laquelle il y a conduction entre source et drain. Elle s'exprime par l'équation :

$$V_t = \frac{W_m - W_{Si}}{q} - K$$

où $W_m - W_{Si}$ est la différence des travaux de sortie entre le métal de la grille et le silicium
 q est la charge élémentaire

K est une constante déterminée par le dopage du silicium, la capacité de l'oxyde et la quantité de charges piégées dans l'oxyde et à l'interface oxyde/silicium.

L'ISFET L'ISFET, dans sa configuration la plus simple (représentée à la figure 2.2), est un transistor "sensible aux ions H^+ ", c'est-à-dire sensible à la variation du pH d'une solution. Contrairement au MOSFET, l'ISFET ne possède pas de grille métallique au-dessus de sa couche d'oxyde. Celle-ci est directement mise en contact avec un électrolyte dont le potentiel est contrôlé par une source de tension par l'intermédiaire d'une électrode de référence. Le rôle de la grille métallique est joué par l'électrolyte.

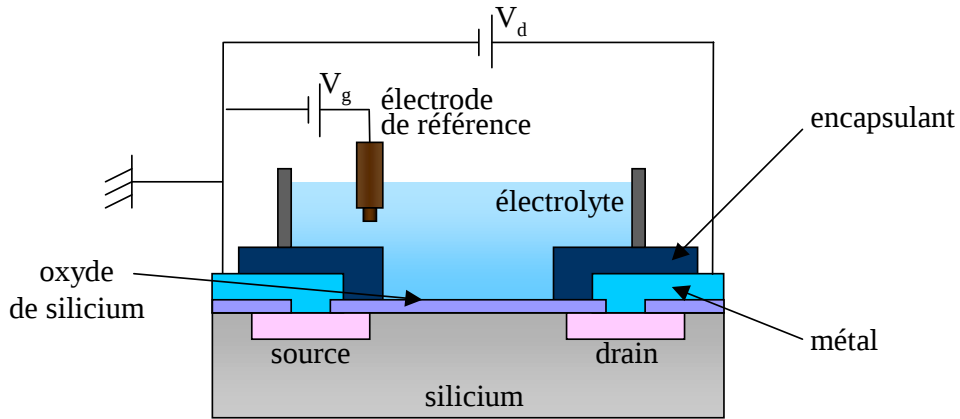


FIGURE 2.2 – Structure d'un capteur ISFET pour la détection de pH

Dans le cas de l'ISFET, la conductance du canal dépend de l'état de charge de l'interface électrolyte/oxyde de silicium. L'expression de la tension de seuil V_t de l'ISFET est la suivante [2] :

$$V_t = E_{ref} - \varphi_0 + \chi_{sol} - K$$

où E_{ref} est le potentiel de l'électrode de référence par rapport à l'électrolyte

φ_0 est le potentiel électrostatique à la surface de l'oxyde

χ_{sol} est le potentiel de dipôle de surface du solvant

K est une constante physique identique à celle définie dans l'expression du MOSFET.

La structure de l'ISFET étant analogue à celle du MOSFET, on retrouve dans les deux expressions la même constante physique. A celle-ci s'ajoutent deux termes :

- un terme lié au potentiel entre l'électrolyte et l'électrode de référence : E_{ref}
- un terme lié au potentiel à l'interface électrolyte-oxyde : $-\varphi_0 + \chi_{sol}$. La première composante de ce terme est le potentiel de dipôle de surface du solvant χ_{sol} , qui est associé à l'orientation préférentielle des dipôles que forment les molécules d'eau en surface de l'oxyde. χ_{sol} est

donc indépendant du pH. La seconde composante est le potentiel de surface φ_0 qui résulte des réactions de dissociation des groupements chimiques présents en surface de l'oxyde et qui dépend du pH de la solution.

Tous les termes de l'expression de V_t sont donc constants excepté φ_0 . C'est ce terme qui fait que l'ISFET est sensible au pH. φ_0 peut être évalué à partir de modèles basés sur une analyse complète du système {oxyde-électrolyte}. Cette analyse est détaillée au paragraphe suivant.

2.1.1.2 Analyse théorique du système {oxyde-électrolyte}

Redistribution des charges à l'interface oxyde-électrolyte : modèle de Gouy-Chapman-Stern Lorsqu'une surface solide est mise en contact avec un électrolyte, celle-ci se charge en raison de la dissociation des molécules de surface. Ainsi, pour une surface de silice contenant des groupements silanols SiOH, des protons H^+ peuvent être libérés, laissant des SiO^- sur la surface. Ceux-ci peuvent être représentés par un plan de charge σ_0 , comme sur la figure 2.3.

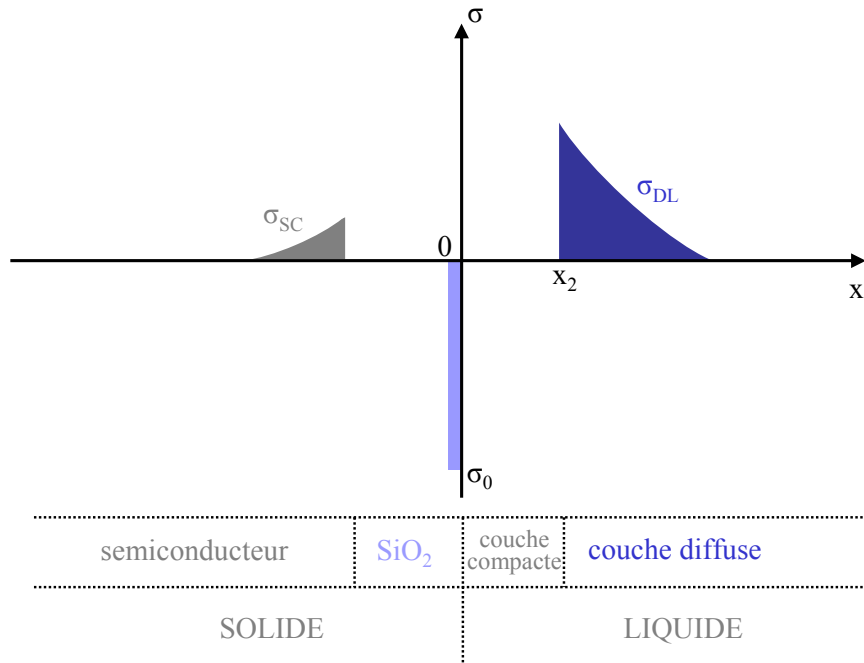


FIGURE 2.3 – Distribution de charge à l'interface oxyde-électrolyte (d'après le modèle de Gouy-Chapman-Stern)

La présence de ces sites chargés influence la distribution spatiale des espèces ioniques au voisinage de l'interface oxyde-électrolyte. Les forces électrostatiques dues à la charge de surface attirent les espèces de charge opposée et repoussent celles de même charge. Plusieurs modèles ont été successivement élaborés pour décrire cette distribution de charge. Le modèle le plus utilisé aujourd'hui est le modèle de Gouy-Chapman-Stern.

D'après ce modèle, on a côté électrolyte une couche diffuse de charges (notée σ_{DL}). Cette zone est comparable à la zone de charge d'espace des semi-conducteurs. Son potentiel, qui dépend de la concentration de l'électrolyte, est donné par l'équation de Poisson-Boltzmann. Cette couche

débute à une distance x_2 de la surface correspondant à la distance minimale à laquelle les ions peuvent s'approcher.

La zone $[0 ; x_2]$ est une zone non chargée composée de molécules d'eau. Elle est appelée couche compacte.

Par analogie avec la double couche électrons-ions qui se forme à l'interface électrode métallique-électrolyte [3], on peut définir la double couche de Gouy-Chapman-Stern : celle-ci est composée des couches associées aux charges σ_0 et σ_{DL} ¹. **C'est la modification de cette double couche électrique lors d'un changement de pH qui engendre la variation du potentiel φ_0 .** Nous allons expliciter cette modification dans le paragraphe suivant.

Réactions surfaciques avec les ions H^+ de l'électrolyte : théorie du site-binding La variation de potentiel lors d'un changement de pH de l'électrolyte résulte des échanges d'ions intervenant à l'interface électrolyte-oxyde. L'expérience a montré que la loi de Nernst ne s'applique pas à un fonctionnement ISFET et que la réponse du composant aux variations de pH ne peut s'expliquer par la diffusion des ions hydrogène dans la couche isolante. A partir de cette observation, la théorie de Yates du "site-binding" [4] a été utilisée pour justifier l'existence de réactions avec les ions H^+ à l'interface électrolyte-solide. Ce modèle est basé sur l'existence à la surface de l'oxyde de groupements silanols présentant un caractère amphotère, c'est-à-dire pouvant être, suivant le pH de la solution, chargés positivement, négativement ou neutres. Un pH particulier est celui qui correspond à l'état de charge électrique nulle à la surface de l'oxyde. On notera ce pH par pH_{pzc} (point of zero charge)².

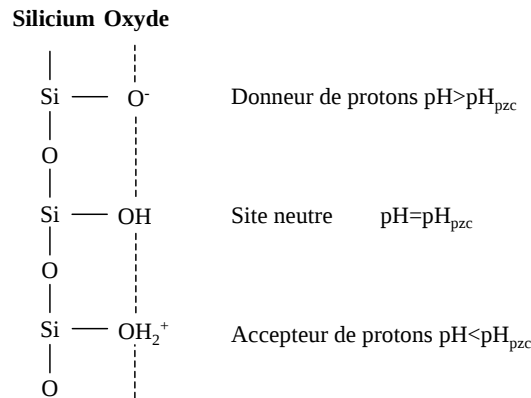


FIGURE 2.4 – Théorie du "site-binding"

Expression de la variation du potentiel φ_0 en fonction du pH de la solution Il est possible d'exprimer la sensibilité $\frac{\delta\varphi_0}{\delta pH}$ en s'appuyant sur la théorie du site-binding et le modèle de Gouy-Chapman-Stern [2].

Lien entre $[H^+]$ et $[H_s^+]$ La concentration des ions hydrogène dans l'électrolyte $[H^+]$ peut être liée à la concentration en ions hydrogène à la surface de l'oxyde $[H_s^+]$ par la statistique de Boltzman :

$$[H^+] = [H_s^+] e^{q\varphi_0/kT} \quad (eq. 1)$$

1. Ce vocabulaire est celui employé par P. Bergveld. Nous l'adopterons, même si la double couche est également parfois considérée dans la littérature comme étant intégralement du côté électrolyte : elle est alors composée de la couche compacte et de la couche diffuse.

2. La valeur du point de charge de la silice se situe autour de 2. En pratique, une surface de silice est donc majoritairement couverte de SiO^- .

q charge élémentaire

k constante de Boltzmann

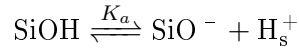
T température

Ainsi, déterminer $\frac{\delta\varphi_0}{\delta pH_s}$ revient à déterminer $\frac{\delta\varphi_0}{\delta pH_s}$. Cette expression peut également être écrite sous la forme du produit de deux termes en introduisant la densité surfacique de charge de l'oxyde σ_0 :

$$\frac{\delta\varphi_0}{\delta pH_s} = \frac{\delta\varphi_0}{\delta\sigma_0} \cdot \frac{\delta\sigma_0}{\delta pH_s}$$

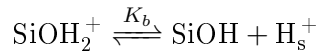
Nous allons déterminer ces deux termes.

Expression de $\frac{\delta\sigma_0}{\delta pH_s}$ Les réactions de dissociation des groupements silanols amphotères à la surface de l'oxyde sont les suivantes :



associée à la constante d'équilibre

$$K_a = \frac{[\text{SiO}^-][\text{H}_s^+]}{[\text{SiOH}]}$$



associée à la constante d'équilibre

$$K_b = \frac{[\text{SiOH}][\text{H}_s^+]}{[\text{SiOH}_2^+]}$$

En utilisant ces constantes de réaction, la densité surfacique de charge de l'oxyde σ_0 peut s'exprimer comme :

$$\sigma_0 = q([\text{SiOH}_2^+] - [\text{SiO}^-]) = q[\text{SiOH}] \left(\frac{[\text{H}_s^+]}{K_b} - \frac{K_a}{[\text{H}_s^+]} \right) \quad (eq. 2)$$

De même, en utilisant ces constantes de réaction, la densité surfacique de sites amphotères N_s en surface de l'oxyde peut s'exprimer comme :

$$N_s = [\text{SiO}^-] + [\text{SiOH}] + [\text{SiOH}_2^+] = [\text{SiOH}] \left(1 + \frac{K_a}{[\text{H}_s^+]} + \frac{[\text{H}_s^+]}{K_b} \right) \quad (eq. 3)$$

La combinaison des équations (2) et (3) nous donne l'expression de σ_0 suivante :

$$\sigma_0 = qN_s \left(\frac{[\text{H}_s^+]^2 - K_a K_b}{K_a K_b + K_b [\text{H}_s^+] + [\text{H}_s^+]^2} \right) = -q[B]$$

[B] représente le nombre de groupes chargés négativement moins le nombre de groupes chargés positivement par unité de surface. Pour $\text{pH}_s = \text{pH}_{pzc}$, [B] est donc nul. La variation du nombre de groupes chargés résultant d'une variation infinitésimale de pH_s peut être obtenue en différenciant l'expression précédente par rapport à pH_s :

$$\boxed{\frac{\delta\sigma_0}{\delta pH_s} = -q \frac{\delta[B]}{\delta pH_s} = -q\beta_{int} \quad (eq. 4)}$$

La grandeur β_{int} se définit donc comme la variation du nombre de groupes chargés résultant de la variation infinitésimale du pH en surface de l'oxyde. Par analogie avec la chimie en solution, elle peut être assimilée à un pouvoir tampon rapporté à une surface.

Expression de $\frac{\delta\varphi_0}{\delta\sigma_0}$ La valeur de la charge en surface de l'oxyde σ_0 est égale à la valeur de la charge de l'électrolyte σ_{DL} mais est de signe opposé.

$$\sigma_{DL} = -\sigma_0$$

Or

$$\frac{\delta\sigma_{DL}}{\delta\varphi_0} = -C_{dif}$$

où la **capacité différentielle de la double couche** C_{dif} représente la capacité de l'électrolyte à stocker la charge en réponse à une variation du potentiel électrostatique.

D'où

$$\boxed{\frac{\delta\sigma_0}{\delta\varphi_0} = -\frac{\delta\sigma_{DL}}{\delta\varphi_0} = C_{dif} \quad (eq. 5)}$$

Expression de la sensibilité $\frac{\delta\varphi_0}{\delta pH}$ On peut déduire des équations (4) et (5) que :

$$\frac{\delta\varphi_0}{\delta pH_s} = \frac{\delta\varphi_0}{\delta\sigma_0} \cdot \frac{\delta\sigma_0}{\delta pH_s}$$

$$\frac{\delta\varphi_0}{\delta pH_s} = -q \frac{\beta_{int}}{C_{dif}} \quad (eq. 6)$$

En combinant cette dernière équation avec l'équation (1), on obtient :

$$\frac{\delta\varphi_0}{\delta pH} = -2,3 \frac{kT}{q} \frac{1}{(2,3kTC_{dif}/q^2\beta_{int}) + 1} \quad (eq. 7)$$

que l'on peut également écrire sous la forme simplifiée :

$$\boxed{\Delta\varphi_0 = -2,3 \frac{kT}{q} \alpha \Delta pH \quad (eq. 8)}$$

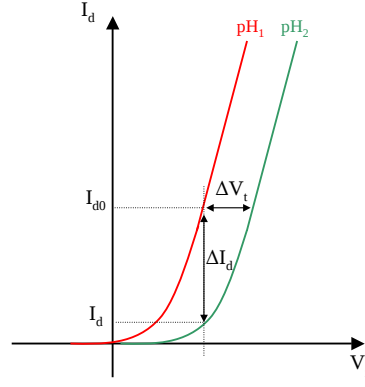
où α est un paramètre adimensionnel compris entre 0 et 1 dépendant des paramètres β_{int} et C_{dif} . Si α est proche de 1, l'ISFET a une sensibilité dite Nernstienne de 59mV/pH à 298K (sensibilité maximale).

Remarque En toute rigueur, la capacité du semi-conducteur doit être prise en compte. Cependant, compte-tenu des ordres de grandeur des autres capacités en jeu (capacité différentielle, capacité de l'oxyde), elle peut être négligée.

Lien tension de seuil/courant de drain L'équation 8 montre qu'un changement du pH de l'électrolyte entraîne une variation du potentiel φ_0 et donc de la tension de seuil du transistor V_t .

Si l'on travaille à une tension de grille V_g fixée, ce changement entraîne donc une variation du courant de drain I_d du transistor (figure 2.5).

En pratique, c'est plutôt cette variation du courant de drain qui est mesurée et non le décalage de la tension de seuil, en particulier dans les travaux relatifs aux transistors à nanofils. Nous reviendrons sur ce point au chapitre 4.


 FIGURE 2.5 – Impact d'une variation de pH sur le courant de drain I_d

2.1.2 Extension à la détection biologique

Comme nous l'avons vu précédemment, l'ISFET est un composant sensible à une variation de potentiel intervenant à l'interface oxyde-électrolyte. Ainsi, des réactions biologiques impliquant des changements électrochimiques ou dipolaires faisant varier le potentiel de surface pourront être suivies par un ISFET couplé à un biorécepteur. On peut distinguer deux classes de fonctionnement qui correspondent aux deux types de biorécepteurs définis à la section 1.2 du chapitre 1 : les biorécepteurs catalytiques et les biorécepteurs par affinité.

2.1.2.1 Cas des biorécepteurs catalytiques

L'ISFET est un "transistor sensible aux ions". Or certaines réactions catalytiques consomment ou produisent des ions. Il semblait donc naturel d'associer les biorécepteurs catalytiques à l'ISFET. Ce type de dispositif, dont le concept a été formulé en 1976 par Janata et Moss [5], porte le nom d'ENFET (Enzyme Field-Effect Transistor).

La majorité des ENFETs concernent des enzymes qui consomment ou produisent des ions H^+ lorsqu'elles transforment un substrat qui correspondra dans notre cas à l'analyte cible. Les enzymes sont greffées en surface de l'oxyde. Lorsqu'elles sont actives, la concentration en ions H^+ varie et engendre une variation du signal de sortie de l'ISFET. La figure 2.6 résume ce principe de fonctionnement.

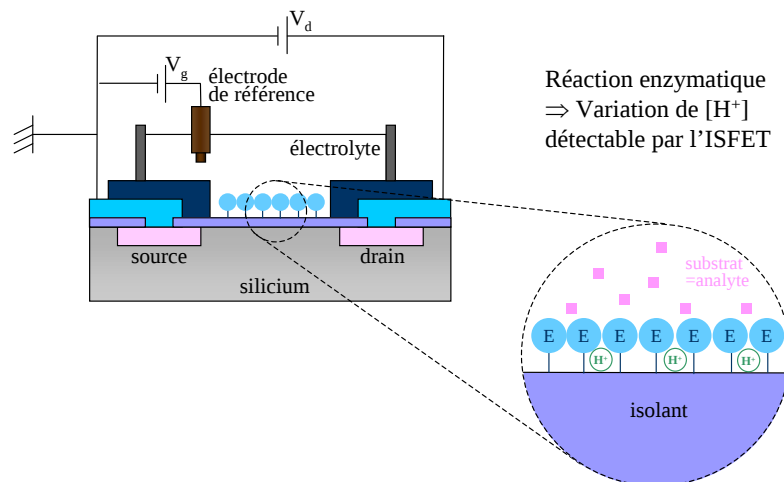


FIGURE 2.6 – Principe de fonctionnement d'un EnFET

2.1.2.2 Cas des biorécepteurs par affinité

Plusieurs travaux [6, 7] ont débattu de la faisabilité de suivre avec un capteur à effet de champ des interactions de type anticorps-antigène ou ADN-ADN, interactions qui correspondent à des cas où la surface de l'ISFET est fonctionnalisée avec des biorécepteurs par affinité. La compréhension que l'on a de ce type de détection est la suivante : le champ électrique dans la couche d'oxyde dépend de la charge présente à l'interface oxyde fonctionnalisé-électrolyte. Toute variation de charge à cette interface va donc provoquer une variation de charge dans le canal. On peut donc conclure que l'accrochage de molécules chargées telles que l'ADN ou une protéine (anticorps, antigène...) génère une variation du courant de drain dont le signe dépend de celui de la charge des molécules (figure 2.7(a)).

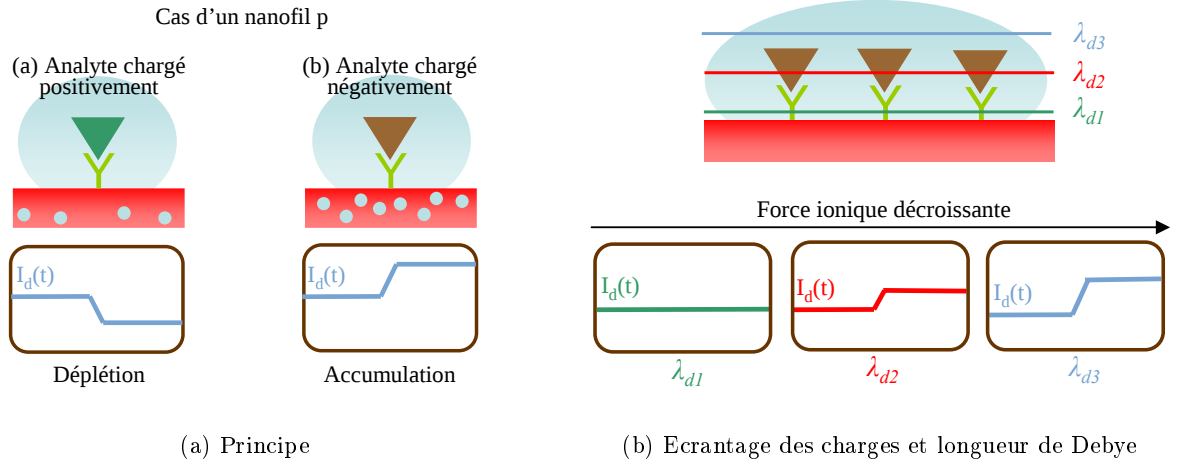


FIGURE 2.7 – Fonctionnement d'un ISFET associé à des biorécepteurs par affinité

Néanmoins, il faut veiller à ce que les charges de l'électrolyte n'écrantent pas la charge apportée par l'espèce biologique. La longueur de Debye λ_d définit la distance maximale à laquelle une charge peut être détectée :

$$\lambda_d = \sqrt{\frac{\epsilon_0 \epsilon_r k T}{2 \mathcal{N}_a e^2 I}}$$

λ_d longueur de Debye (m)
 ϵ_0 permittivité du vide (F/m)
 ϵ_r constante diélectrique de l'électrolyte (sans unité)
 k constante de Boltzmann ($1,38 \cdot 10^{-23}$ J/K)
 T température (K)
 e charge élémentaire (C)
 $\mathcal{N}_a$ nombre d'Avogadro (mol^{-1})
 I force ionique de l'électrolyte (mol/m^3)

La force ionique dépend de la concentration de l'électrolyte et est donnée par l'expression :

$$I = \frac{1}{2} \sum c_i z_i^2$$

c_i concentration de l'ion i dans l'électrolyte
 z_i nombre de charge de l'ion i

La longueur de Debye dépend donc uniquement des propriétés de l'électrolyte et est inversement proportionnelle à la racine carrée de sa force ionique. Ainsi, plus l'électrolyte est concentré en ions, plus l'écrantage par les charges de l'électrolyte est important (figure 2.7(b)).

Dans l'eau, à 25°C, la longueur de Debye en nm pour une force ionique I en mol/L s'exprime de la manière suivante :

$$\lambda_d = \frac{0,304}{\sqrt{I}}$$

La concentration des liquides physiologiques (150mM) donne ainsi une valeur de λ_d de seulement 2 nm. Pour que la charge de l'espèce cible ne soit pas écrantée, il est donc préférable de se placer à plus faible concentration et de diluer les liquides physiologiques.

Synthèse Dans les lignes précédentes, nous avons présenté le principe de fonctionnement des transistors à effet de champ pour la détection biologique dans le cas des dispositifs planaires. Le principe de fonctionnement des transistors à nanofils est identique, à ceci près que l'effet de champ provoqué par l'accrochage d'un analyte affecte plus sensiblement la conductance du transistor. Nous allons détailler ce propos dans la section suivante.

2.1.3 Intérêt des nanofils de silicium

Un intérêt de taille Les transistors à nanofils de silicium présentent deux avantages par rapport aux transistors planaires. Les nanofils ont tout d'abord la particularité d'avoir un rapport surface/volume plus élevé qu'une structure planaire 2.8. Ceci constitue un atout majeur pour la détection. En effet, l'accrochage d'une molécule cible provoque un effet en surface qui affecte d'autant plus sensiblement la conductance de la structure que son rapport surface/volume est élevé. On peut faire l'analogie avec la notion de "gate-all-around" pour le transistor MOS ultime.

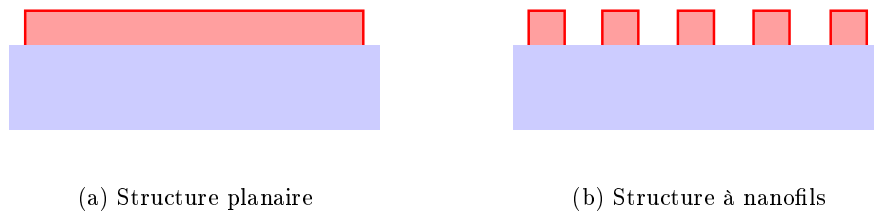


FIGURE 2.8 – Structuration de la surface

Le second intérêt des nanofils est lié à leur taille nanométrique. Comme l'illustre la figure 2.9, les nanofils de silicium ont une section comparable aux dimensions caractéristiques des espèces biologiques ciblées, ce qui est déterminant lorsqu'on vise la détection d'une molécule unique.

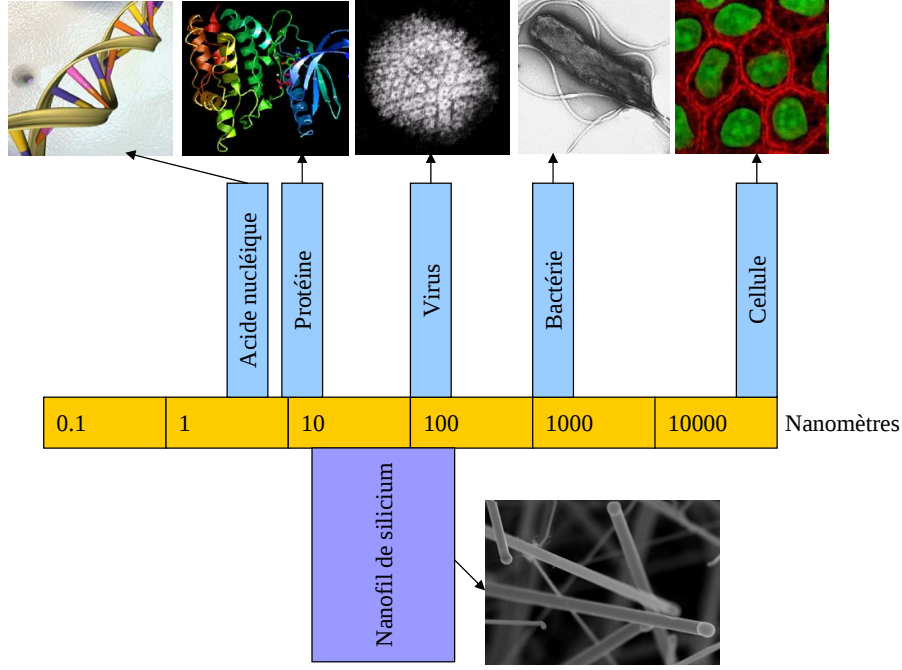


FIGURE 2.9 – Comparaison des dimensions caractéristiques des nanofils de silicium à celles des espèces biologiques (d’après [8])

Expression de la sensibilité en fonction des dimensions du fil Afin de proposer une expression théorique liant la sensibilité du nanofil à sa taille, nous considérerons un nanofil dopé p détectant une espèce chargée positivement. Nous ferons l’hypothèse que le nanofil a un dopage constant noté N_a . On notera L , W et e respectivement la longueur, la largeur et l’épaisseur du nanofil.

Si le nanofil est recouvert de molécules chargées associées à une densité de charge surfacique N_s , les porteurs sont dépletés sur une distance Δx , comme l’illustre la figure 2.10.

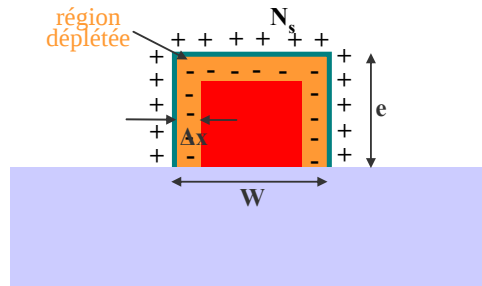


FIGURE 2.10 – Schéma de la coupe d’un nanofil dopé p détectant une espèce chargée positivement

La conductance du nanofil avant déplétion G_0 s’écrit :

$$G_0 = \frac{We}{\rho L} \quad (eq. 9)$$

tandis que la conductance du nanofil après déplétion G_1 s'écrit :

$$G_1 = \frac{[We - (2e\Delta x + (W - 2\Delta x)\Delta x)]}{\rho L} \quad (eq. 10)$$

En faisant l'hypothèse que la largeur de la zone de déplétion Δx est petite devant la largeur W et l'épaisseur e du nanofil, G_1 peut également s'écrire :

$$G_1 \approx \frac{[We - (2e + W)\Delta x]}{\rho L} \quad (eq. 11)$$

La sensibilité S , qui se définit comme le rapport de la variation de conductance du nanofil sur sa conductance initiale, s'exprime par :

$$S = \frac{G_1 - G_0}{G_0} \approx -\frac{(2e + W)\Delta x}{We} \quad (eq. 12)$$

Du fait de l'équilibre des charges à l'interface oxyde-silicium, on peut écrire l'équation suivante :

$$(2e + W)LN_s = [2e\Delta x + (W - 2\Delta x)\Delta x]LN_a$$

soit, en faisant la même approximation que précédemment :

$$(2e + W)LN_s \approx (2e + W)\Delta x LN_a \quad (eq. 13)$$

Par combinaison des équations (12) et (13) on obtient :

$$S \approx -\frac{(2e + W)}{We} \frac{N_s}{N_a} \quad (eq. 14)$$

Cette expression nous confirme que, pour une valeur de N_s donnée et pour W et e du même ordre de grandeur, la sensibilité du nanofil augmente quand sa section diminue.

Cette première section du chapitre 2 nous a permis d'approfondir le fonctionnement des transistors à effet de champ appliqués à la détection et de saisir l'intérêt des nanofils. Nous allons maintenant présenter les dispositifs réalisés dans la littérature et leurs performances.

2.2 Transistors à effet de champ pour la détection biologique : état de l'art des performances

2.2.1 Transistors pour la détection d'ions (ISFETs)

Le premier ISFET a été développé en 1970 par Bergveld [1] pour la détection des ions hydrogène. Dans les premiers ISFETs, l'oxyde utilisé est une silice obtenue par oxydation thermique. Ce procédé permet d'obtenir une bonne qualité électronique de l'interface Si-SiO₂. Cependant, du fait de sa faible valeur de β_{int} (paramètre défini au paragraphe 2.1.1.2), la silice présente une faible sensibilité aux ions hydrogène (sensibilité de 30mV/pH). C'est pourquoi elle a été remplacée par la suite par d'autres oxydes (Al₂O₃ ou mieux Ta₂O₅) ou des nitrures (Si₃N₄), ce qui permet l'obtention de sensibilités supérieures à 50mV/pH [9]. Les ISFETs pour la détection de pH sont aujourd'hui largement commercialisés (Orion, Beckman, Sentron...).

Pour être sensible à d'autres ions, l'ISFET est associé à une membrane sélective d'ions. La démonstration du premier ISFET sensible aux ions K⁺ a été réalisée en 1975 [10] et des modèles commerciaux existent. Les travaux se poursuivent cependant sur l'optimisation du procédé de fabrication et la recherche de nouvelles couches sensibles, notamment pour la détection des ions ammonium, nitrate et chlore présents dans l'eau [11].

2.2.2 Transistors planaires pour la détection biologique

Les applications de l'ISFET se sont progressivement étendues à la détection biologique ("Bio-FET"), l'idée étant d'exploiter la variation de potentiel provoquée à la surface de l'ISFET par une réaction enzymatique (ENFET) ou une reconnaissance cible-sonde (ImmunoFET).

Les ENFETs Les premiers ISFETs adaptés à la détection biologique concernent le suivi de réactions biocatalytiques. Janata et Moss [5] ont formulé le concept de l'EnFET (Enzyme Field Effect Transistor) en 1976. Quatre ans plus tard, ils ont été les premiers à réaliser un ISFET dont l'oxyde de grille est recouvert d'une membrane contenant une enzyme, la pénicillinase [12]. Cette enzyme catalyse la réaction d'hydrolyse de la pénicilline. Cette réaction s'accompagne d'une variation de la concentration des ions H⁺ et induit une variation locale de pH mesurable par l'ISFET. Il est ainsi possible de remonter à la variation de la concentration de la pénicilline. D'autres travaux ont été réalisés dans la continuité de cette première étude : la plupart concernent l'uréase et la glucose oxydase, qui sont également à l'origine de réactions consommant ou produisant des ions H⁺. Les sensibilités obtenues peuvent descendre jusqu'au $\mu\text{mol/L}$ [13].

Malgré un nombre important de publications, les ENFETs ont encore des limites qui empêchent leur développement commercial. On peut citer notamment des difficultés liées à la fonctionnalisation. Le choix de la méthode d'immobilisation des enzymes conditionne les performances du capteur. Une technique simple consiste à déposer par spin-coating la solution d'enzymes sur la surface de l'ISFET préalablement silanisée. Avec cette méthode, on constate que l'influence du tampon sur la réponse du capteur n'est pas négligeable. Pour diminuer cet effet, des membranes polymériques chargées comme le Nafion ont été utilisées afin de mieux contrôler la diffusion du substrat et du produit de l'enzyme. Elles permettent également d'avoir une meilleure stabilité et une durée de vie plus longue, mais elles nuisent au temps de réponse du capteur en raison de leur épaisseur.

En pratique, les mesures réalisées sur ces dispositifs sont différentielles, c'est-à-dire que les signaux d'un ISFET fonctionnalisé et d'un ISFET non fonctionnalisé exposés à la même solution d'analytes sont comparés. Cette méthode de mesure permet de s'affranchir en partie des variations de pH de l'électrolyte, des variations de température ou encore de la dérive du signal au cours du temps.

Les DNAFETs et les ImmunoFETs Les DNAFETs et les ImmunoFETs ont été développés après les ENFETs. Si le principe de fonctionnement théorique de ce type de dispositifs fait l'unanimité, la faisabilité d'une réalisation pratique est longtemps restée sujet à débat du fait des problèmes de longueur de Debye.

La première détection d'ADN par un capteur à effet de champ a été démontrée en 1997 par Souteyrand *et al.* (EC Lyon) [14]. La mesure a été réalisée avec un transistor ayant une surface active de $20\mu\text{m} \times 500\mu\text{m}$ et a permis la détection de l'hybridation d'oligonucléotides avec une sensibilité de l'ordre du $\mu\text{g}/\text{ml}$ ($\equiv 100\text{ nM}$) (figure 2.11). D'autres études ont suivi dans les années 2000 (Kim *et al.*, 2004 [15]). Les résultats obtenus en terme de sensibilité sont variables, et cette dispersion des limites de détection reste difficile à interpréter [6].

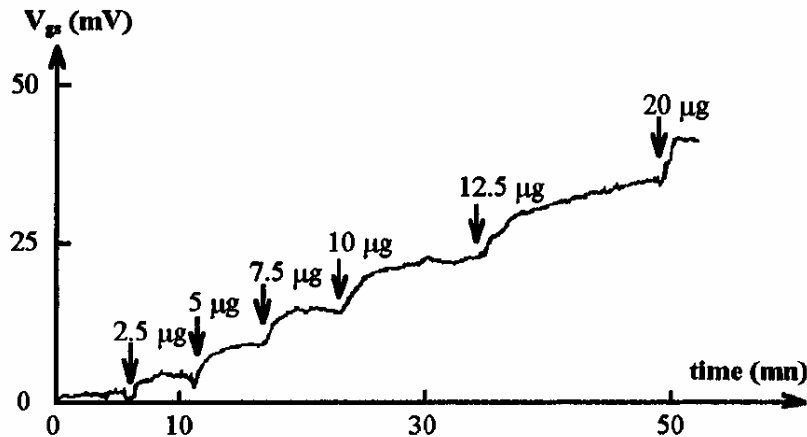


FIGURE 2.11 – Détection d'ADN par un transistor à effet de champ [14]

En ce qui concerne les ImmunoFETs, des mesures de capacité [16, 17] ont démontré la faisabilité de la détection ; des mesures plus récentes sur des transistors ont montré la détection de protéines avec une sensibilité de l'ordre du $\mu\text{g}/\text{mL}$ [18].

2.2.3 Transistors à nanofil de silicium pour la détection biologique

La première détection à base de transistors à nanofil de silicium a été obtenue par le groupe de C.M. Lieber (Harvard) en 2001 [19]. Dans cette première publication, la détection d'ions métalliques et de protéines a été démontrée. Chaque transistor est réalisé à partir d'un nanofil dit "bottom-up" fabriqué par croissance CVD, dopé et de diamètre 20nm. De 2001 à 2005, ce même groupe a démontré la détection d'un large nombre d'espèces biologiques : virus [20], ADN [21], protéines [22] avec des sensibilités très élevées.

Exemple d'une détection biologique A titre d'exemple, on peut détailler les travaux de Lieber relatifs à la détection de marqueurs du cancer tels que la PSA (Antigène Prostatique Spécifique) [22]. Cette étude se distingue par le fait qu'elle démontre une détection multiplexe à base de transistors à nanofil. La figure 2.12 présente la détection sélective de trois protéines différentes : la PSA, la CEA et la Mucin-1. Les trois nanofils utilisés ont été fonctionnalisés respectivement avec de l'anti-PSA, de l'anti-CEA et de l'anti-Mucin1. On constate que la conductance d'un nanofil fonctionnalisé anti-PSA ne varie que si ce nanofil est exposé à de la PSA, et que le signal reste stable au contact des autres protéines. Les deux autres nanofils ont le même comportement avec la protéine dont ils sont spécifiques. Ce résultat démontre ainsi la faisabilité d'une détection simultanée et sélective de différentes protéines.

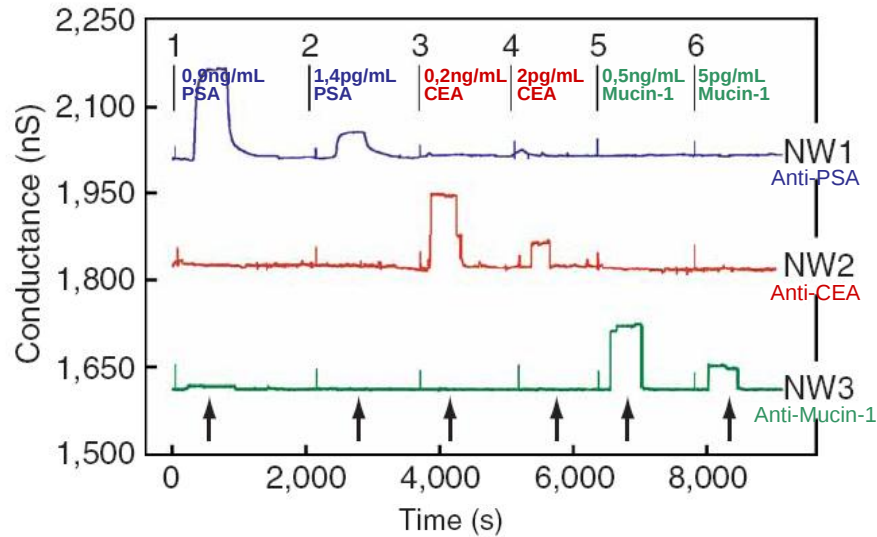


FIGURE 2.12 – Détection multiplexe avec trois nanofils fonctionnalisés différemment (d'après [22])

La figure 2.13 présente l'évolution de la conductance de deux nanofils dopés respectivement p et n et exposés à la même protéine. Les signaux obtenus pour les deux nanofils sont complémentaires. Ainsi, associer deux nanofils de dopage opposé donne une double preuve de l'accrochage de l'espèce cible. Cette association peut être exploitée pour réduire les fausses-alarmes du capteur.

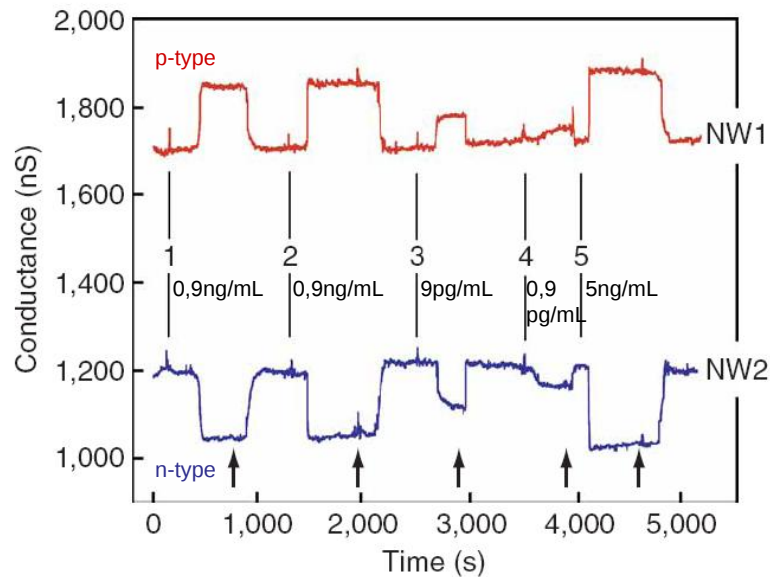


FIGURE 2.13 – Complémentarité des réponses de deux nanofils dopés respectivement p et n et exposés simultanément à la PSA (d'après [22])

Malgré ces bons résultats, la réalisation de transistors à nanofils bottom-up comporte un certain nombre de difficultés, comme le contrôle du dopage du canal et de la qualité des contacts. De plus, le positionnement des nanofils n'est actuellement pas maîtrisé, ce qui compromet la réalisation de réseaux de transistors en vue d'une détection multiplexe à une plus large échelle. C'est pourquoi une autre approche technologique, qualifiée de "top-down", a été proposée par

le groupe de T. Kamins (HP Labs) en 2004 [23]. Elle consiste à graver une couche de silicium afin de "tailler" les nanofils dans cette couche et a recours à des technologies de lithographie et gravure classiquement utilisées en microélectronique. Cette approche a été reprise par plusieurs autres groupes et a permis la détection d'ions métalliques [24], d'acides nucléiques [23] ou encore de protéines [25].

Le tableau 2.14 fait la synthèse des principaux travaux publiés en précisant les spécifications des transistors à nanofil et les résultats obtenus. Il s'inspire du tableau réalisé par M. Curreli dans un article de revue publié en 2008 [8]. Nous l'avons complété par les travaux réalisés en Europe et en Asie.

En parcourant ce tableau, on peut noter que l'on trouve plusieurs groupes ayant réalisé des mesures avec des nanofils top-down. Au contraire, le groupe de Lieber reste quasiment le seul à avoir utilisé l'approche bottom-up. La seule publication d'un autre auteur que nous avons trouvée ne concerne pas des nanofils réalisés par croissance CVD mais par voie électrochimique [26]. D'autres travaux sur l'approche bottom-up existent, mais ils concernent des nanofils de In_2O_3 [27] ou de SnO_2 [28].

Les sensibilités obtenues avec les approches bottom-up et top-down sont comparables. Cependant, on peut noter que les paramètres d'expérience sont nombreux (type de nanofils, nature de la fonctionnalisation, tampon utilisé (pH, force ionique), méthode de mesure électrique, micro-fluidique...) et qu'ils varient fortement d'un groupe à l'autre. Ceci rend difficile une comparaison fine des travaux réalisés.

RÉFÉRENCES	SPEC. FILS	FABRICATION	TAMPON	FONCTIONNALISATION	ANALYTE CIBLE	SENSIBILITÉ
IONS						
Lieber, 2001 [19]	BU p-Si	CVD	phosphate	calmoduline	Ca ²⁺	25 µM
Zhang, 2007 [24]	TD n-Si	litho optique + oxydation	TEAC	éther couronne	K ⁺	50 nM
S.T. Lee, 2009 [26]	BU p-Si	voie électrochimique	eau DI	MPTES	Na ²⁺	50 nM
					Hg ²⁺	100 nM
					Cd ²⁺	100 µM
PROTÉINES						
Lieber, 2001 [19]	BU p-Si	CVD	phosphate	APTES + biotine	streptavidine anti-biotine	10 pM 10 nM
Lieber, 2005 [22]	BU p-Si, n-Si	CVD	phosphate	APTMS + anti-PSA	PSA	2 fM
Stern&Reed, 2007 [25]	TD p-Si, n-Si	e-beam + gravure chimique	phosphate	NBAD + biotine	streptavidine	10 fM
Kim, 2007 [29]	TD n-Si	e-beam + gravure sèche	phosphate	NBAD + anti-IgG	IgG	100 fM
Elsfröm, 2008 [30]	TD p-Si	e-beam + gravure sèche	phosphate	APTES + anti-PSA	PSA	30 aM
					streptavidine	600 fM
ACIDES NUCLÉIQUES						
Lieber, 2004 [21]	BU p-Si	CVD	non renseigné	avidine + ANP	ADN	10 fM
Kamins, 2004 [23]	TD p-Si, n-Si	e-beam + gravure sèche	eau DI	MP-TMS + ADN	ADN	25 pM
Zhang, 2008 [31]	TD p-Si	litho optique + oxydation	SSC	NBAD + ANP	ADN	10 fM
VIRUS						
Lieber, 2004 [20]	BU p-Si	CVD	phosphate	APTMS + anti-hémagglutinine	Influenza A virus	virus unique

FIGURE 2.14 – Tableau récapitulatif des publications relatives à la détection biologique à base de transistors à nanofil de silicium

Comme nous venons de le voir, de nombreuses études ont été récemment effectuées sur les transistors à nanofils pour la détection biologique. Bien qu'il ne soit pas facile de les comparer en terme de performances, on peut distinguer clairement deux approches technologiques : l'approche top-down et l'approche bottom-up. Nous allons détailler dans la section suivante en quoi diffèrent ces deux voies.

2.3 Etat de l'art technologique de la réalisation de transistors à nanofils de silicium

Plusieurs voies technologiques sont possibles pour fabriquer des nanofils de silicium. En effet, en microélectronique, on distingue classiquement deux approches :

- l'approche bottom-up : elle consiste à assembler des composants élémentaires (atomes, molécules, agrégats) pour former des structures plus complexes par synthèse ou auto-assemblage
- l'approche top-down : il s'agit de l'approche classiquement utilisée en microélectronique. Elle consiste à "usiner" des structures dans un substrat massif par des techniques de lithographie et gravure.

Nous allons passer en revue les méthodes liées à ces deux approches afin de choisir la voie technologique la plus adaptée à notre projet.

2.3.1 L'approche bottom-up

Plusieurs méthodes dites bottom-up permettent de fabriquer des nanofils de silicium. La plus utilisée est la croissance dite VLS (Vapeur-Liquide-Solide).

2.3.1.1 La croissance VLS (Vapeur-Liquide-Solide)

Principe La croissance de monocristaux selon la méthode VLS n'est pas récente : elle a été très étudiée au cours des années 60 [32]. Son nom découle du fait que le silicium est introduit sous forme gazeuse (en général le silane SiH_4), avant d'être décomposé catalytiquement pour passer en phase liquide dans un alliage et finalement précipiter pour former un nanofil monocristallin.

Le mécanisme de croissance de nanofils de silicium catalysée par de l'or est présenté à la figure 2.15. Le catalyseur est d'abord chauffé au-dessus de la température eutectique du système or/silicium, il forme des gouttes (clusters). Le gaz réactif (le silane SiH_4) est alors apporté, il se décompose à la surface de la goutte. Par la présence continue de ce gaz, la concentration en silicium dans la goutte augmente jusqu'à atteindre le seuil de saturation. Lorsque celui-ci est atteint, il y a précipitation du silicium à l'interface goutte/substrat, ce qui conduit à la nucléation du silicium solide. La croissance du nanofil continue ensuite à l'interface solide-liquide.

Génération de l'apport en silicium Dans la méthode VLS, le silicium est apporté sous forme vapeur, soit à partir de la décomposition de précurseurs par un procédé de dépôt chimique en phase vapeur (CVD), soit par ablation laser d'une cible de silicium [33] ou encore par jet moléculaire dans un réacteur d'épitaxie (Molecular Beam Epitaxy) [34].

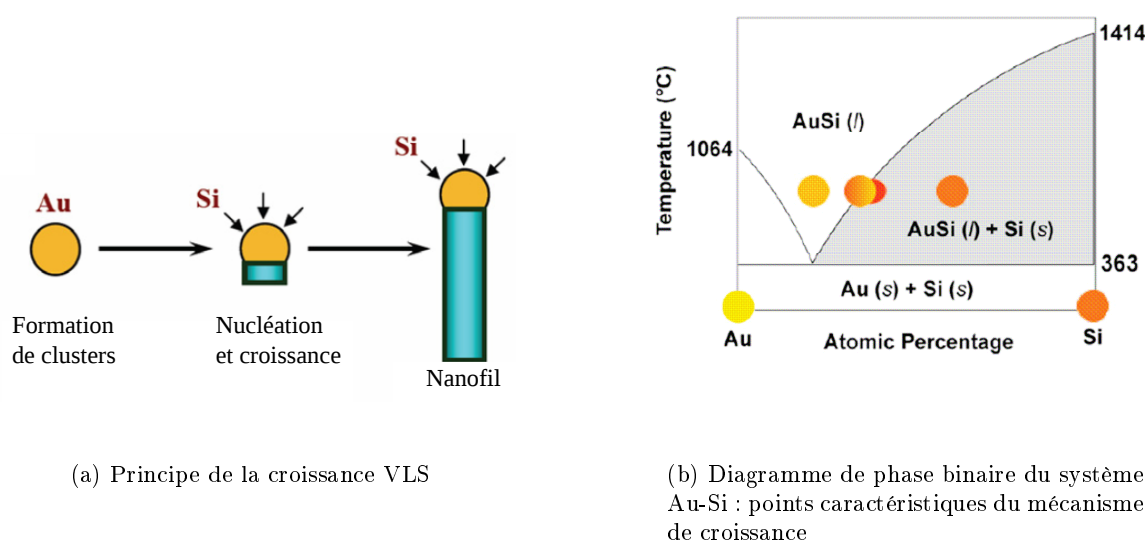


FIGURE 2.15 – La croissance VLS (d'après [35])

Caractéristiques des nanofils bottom-up L'orientation des nanofils dépend du substrat de croissance. Si le substrat est en silicium monocristallin, il y a épitaxie et la direction cristallographique préférentielle de croissance des nanofils est la direction [111] (figure 2.16). Sur un substrat recouvert de silice, il n'y a pas d'épitaxie possible : les nanofils croissent de façon désordonnée. La longueur des nanofils dépend du temps de la réaction. Leur diamètre est déterminé par la taille du catalyseur. La particule catalytique peut se former lors du démouillage d'une couche initialement déposée en pleine plaque ou être une nanoparticule calibrée en diamètre provenant d'une solution commerciale. Les nanofils bottom-up peuvent descendre à des sections de moins de 5nm [36].

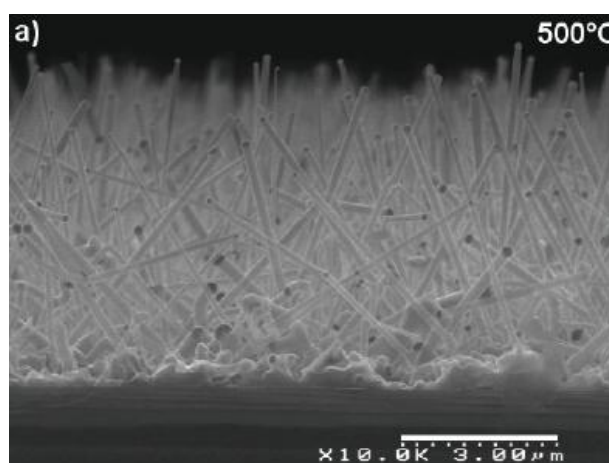


FIGURE 2.16 – Nanofils de silicium bottom-up (croissance sur substrat silicium (111)) [37] : les nanofils forment une forêt ayant des directions préférentielles

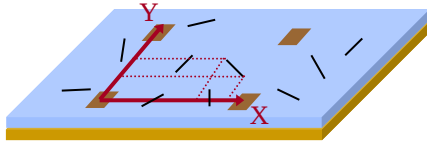
Les avantages de la technique bottom-up sont doubles : elle permet l'obtention de très petits diamètres et il est possible de synthétiser beaucoup de nanofils à moindre coût. Cependant, l'une des difficultés majeures est d'organiser ces nanofils, le contrôle de la localisation étant

indispensable pour envisager leur intégration à des dispositifs tels que les transistors. Un certain nombre d'idées ont été proposées pour organiser les nanofils bottom-up, nous en présenterons quelques-unes dans le paragraphe suivant.

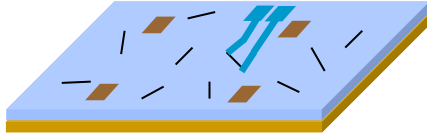
2.3.1.2 Organisation des nanofils bottom-up

Dispersion en solution et dépôt aléatoire des nanofils Après croissance, les nanofils forment une forêt. Une méthode classique pour les utiliser pour la réalisation d'un dispositif consiste à les décrocher du substrat par ultrasons, à les mettre en solution dans un solvant, et à les déposer sur un autre substrat par spin-coating. On peut alors imager les nanofils sur la surface et les repérer avant de les contacter par une lithographie électronique de manière individuelle (figure 2.17).

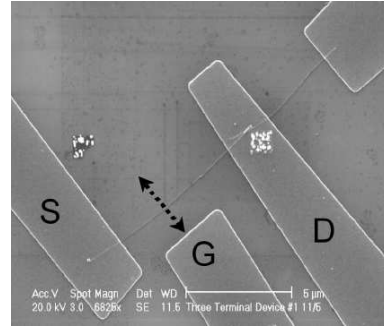
1. Répérage du nanofil



2. Lithographie des contacts



(a) Après dépôt, la position des nanofils est repérée par rapport à des marques métalliques



(b) Image MEB d'un transistor à nanofil [38]

FIGURE 2.17 – Nanofil de silicium bottom-up contacté de manière individuelle

Dans cette première méthode, le dépôt des contacts se fait transistor par transistor. La technique ne peut donc pas être envisagée pour la réalisation d'un réseau de transistors. La réalisation d'une matrice de dispositifs nécessite d'optimiser la concentration de la solution de nanofils utilisée en fonction du design des électrodes métalliques. C.M. Lieber utilise une densité de 1-2 nanofils par $100 \mu\text{m}^2$ qu'il obtient en déposant à la pipette 20 gouttes de $1 \mu\text{L}$ [39]. Le dessin des électrodes se fait ensuite à l'aide d'une lithographie optique. La figure 2.18 présente les dispositifs obtenus et utilisés pour la détection biologique.

Ces méthodes par dépôt de gouttes, qui ont été utilisées dans la littérature pour démontrer la faisabilité du dispositif, restent peu satisfaisantes si l'on envisage de multiplexer les transistors et de les produire en plus grandes quantités avec des caractéristiques reproductibles. C'est pourquoi un certain nombre de travaux visent à rendre le positionnement des nanofils moins aléatoire. Deux stratégies peuvent être employées : il est possible d'organiser les nanofils après croissance ("Grow and place") ou de les localiser durant celle-ci ("Grow in place").

Techniques d'assemblage post-croissance ("Grow and place") Dans toutes ces techniques, les nanofils sont d'abord synthétisés puis mis en solution.

1. Dépôt optimisé



2. Lithographie des contacts

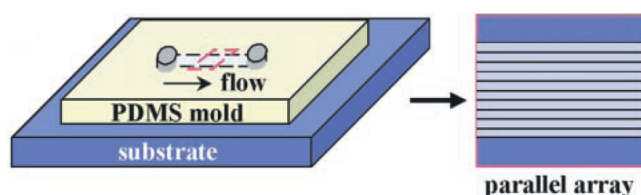


(a) Après dépôt, les contacts sont définis par lithographie optique

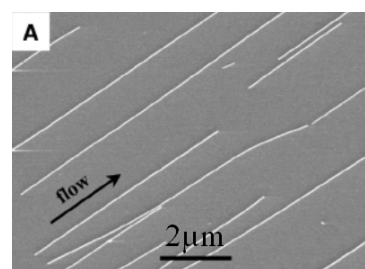
(b) Image MEB de 4 transistors

FIGURE 2.18 – Réseau de transistors à nanofil [39]

Assemblage par microfluidique L'assemblage par microfluidique [40] est l'une des méthodes développées pour organiser les nanofils. Cette méthode consiste à les mettre en solution dans de l'éthanol puis à passer cette solution dans un canal microfluidique formé entre un moule en PDMS (polydiméthylsiloxane) et le substrat (figure 2.19). Les dimensions utilisées pour les canaux sont de 50 à 500 μm de largeur pour des longueurs de 6 à 20 mm. Le substrat est préalablement traité pour que sa surface soit terminée par des fonctions amines (NH_2) qui favorisent le dépôt des nanofils. Le degré d'alignement est contrôlé par le débit utilisé ; la densité dépend, elle, de la durée de l'écoulement. La distance entre les nanofils peut être plus précisément contrôlée en ne fonctionnalisant pas la totalité du substrat mais seulement des lignes déterminant le pas du réseau et sur lesquelles les nanofils viendront se déposer préférentiellement.



(a) Montage microfluidique utilisé pour l'alignement des nanofils



(b) Image MEB de nanofils d'InP alignés par microfluidique

FIGURE 2.19 – Alignement de nanofils par microfluidique [40]

Autres méthodes D'autres méthodes ont été publiées. On peut citer la diélectrophorèse [41] qui consiste à aligner les nanofils à l'aide d'un champ électrique ou la technique de Langmuir-Blodgett [42, 43] qui exploite le fait qu'une suspension de nanofils contenant des surfactants se comporte comme un film monocouche qui peut être comprimé afin d'aligner les nanofils entre eux. Cependant, ces méthodes n'ont pour l'instant pas été utilisées pour la réalisation de transistors à nanofils pour la détection biologique, contrairement à la méthode microfluidique [19].

Techniques de croissance localisée ("Grow in place") Les méthodes présentées précédemment visaient à organiser les nanofils après leur synthèse. Une autre approche possible consiste à les ordonner directement durant la croissance. L'équipe de T. Kamins (HP Labs) [44] a ainsi développé une méthode permettant la croissance de nanofils horizontaux entre deux plots de silicium. La première étape consiste à graver chimiquement des tranchées dans un wafer de silicium [110]. Le catalyseur (une couche d'or de 1 nm) est ensuite déposé par évaporation sur la paroi des tranchées avec un angle de 45° . Une croissance CVD est alors réalisée. Les plans des tranchées étant orientés [111], les nanofils poussent orthogonalement à ces plans. Avec un temps de croissance suffisamment long, ils viennent connecter l'autre paroi de la tranchée et forment un pont entre les deux plots de silicium (structure "bridge").

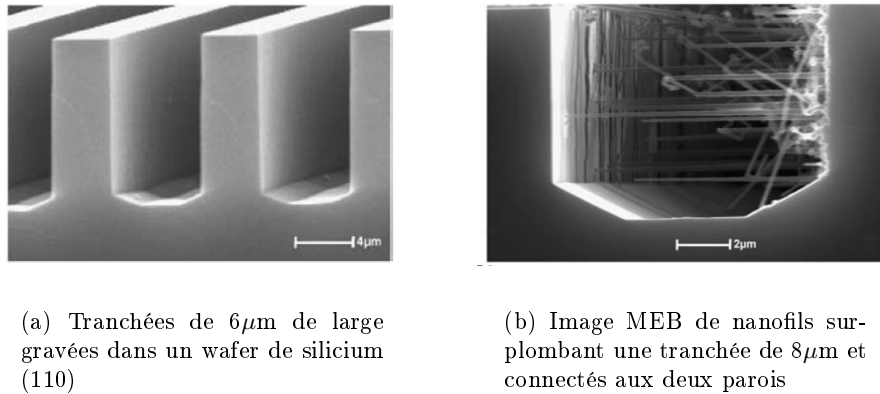


FIGURE 2.20 – Croissance orientée dans une structure bridge [45]

Pour réaliser des transistors, il est nécessaire d'isoler les plots situés de part et d'autre de la tranchée. Pour cela, il est possible de transposer la méthode en gravant les tranchées dans la couche active d'un wafer SOI (Silicon On Insulator), dans lequel une couche de silice isolante sépare la couche active du substrat massif. Des mesures de résistance ont ainsi été rapportées [45], mais l'utilisation de telles structures pour un fonctionnement transistor n'a pour l'instant pas été réalisée. Le groupe qui a développé cette méthode travaille sur la détection biologique mais n'a pas utilisé ce process pour la réalisation de ses mesures [23]. Des études sont actuellement menées en France sur cette technique [46].

D'autres méthodes, qui n'ont pour l'instant pas abouti à la réalisation de dispositifs fonctionnels, ont été publiées. Les idées proposées consistent à confiner les gaz de croissance dans des cavités latérales [47] ou dans les pores d'une membrane d'alumine réalisée par oxydation anodique [48].

2.3.2 L'approche top-down

Dans cette section, nous présenterons une voie alternative à la voie bottom-up : l'approche top-down. Celle-ci s'inscrit dans le prolongement des techniques de microélectronique standards. Elle consiste à faire un masque sur un substrat de silicium puis à transférer la forme de ce masque dans la couche du semi-conducteur. Ces étapes sont décrites à la figure 2.21 :

- (a) un masque de résine ou d'oxyde est réalisé
- (b) les motifs du masque sont transférés dans la couche de silicium par gravure
- (c) le masque est retiré.

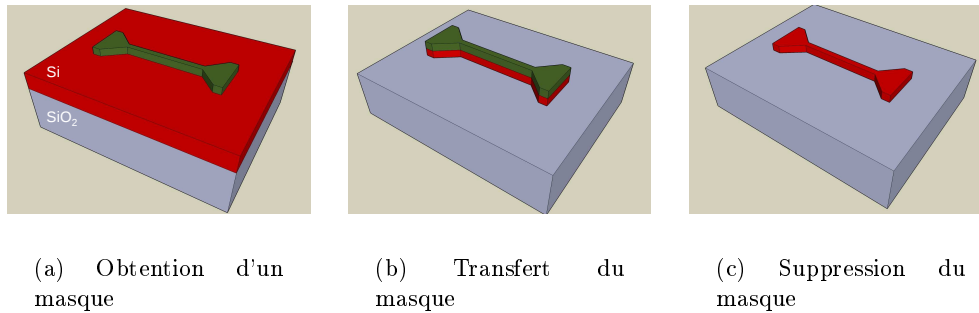


FIGURE 2.21 – Principe de l'approche top-down

Les méthodes pour obtenir ce masque sont nombreuses, nous allons en présenter quelques-unes.

2.3.2.1 La lithographie optique

En microélectronique, la technique classique pour définir des motifs sur un substrat est la lithographie optique. Une étape préliminaire consiste à déposer uniformément de la résine sur le substrat. On illumine ensuite cette résine à travers un masque en verre présentant des zones transparentes et des zones opaques. Après révélation dans un solvant adapté appelé développeur, les motifs du masque en verre sont ainsi reproduits sur la résine.

La résolution (dimension du plus petit motif) de la lithographie optique est donnée par la formule de Rayleigh :

$$R = \frac{K\lambda}{NA}$$

K constante égale à 0,75

λ longueur d'onde de la source utilisée lors de l'insolation

NA ouverture numérique du système optique

Du fait de la diffraction, la longueur d'onde λ doit être inférieure à la dimension de l'ouverture du masque. Elle limite donc la résolution de la lithographie. La plupart des aligneurs de laboratoire travaillent dans l'ultraviolet ($\lambda=365\text{nm}$) et permettent une résolution de l'ordre du micron.

Lithographie optique haute résolution Il est néanmoins possible d'équiper les aligneurs avec des sources optiques à ultraviolets profonds ($\lambda=248\text{nm}$) ou très profonds ($\lambda=193\text{nm}$) pour obtenir des motifs nanométriques. Ces sources sont couramment utilisées dans l'industrie pour descendre en-dessous du micron. C.W. Park *et al.* ont ainsi réalisé avec une machine industrielle des transistors à nanofils de 200nm de section pour la détection biologique [49].

Réduction de la section d'un fil micrométrique Une autre approche consiste à réaliser un fil micrométrique par lithographie optique et gravure puis à réduire sa section, par oxydation par exemple ou par gravure électrochimique. Le groupe de J. Linnros (KTH Stockholm) [50] est ainsi parvenu à réduire la section d'un nanofil de 200 nm à 30 nm par cette dernière méthode (figure 2.22). En effet, l'anodisation électrochimique du silicium en milieu acide conduit, dans des conditions de densité de courant et de concentration en acide adaptées, à la dissolution homogène du silicium (électropolissage). Malgré l'apparente simplicité de cette approche, le groupe n'a pas utilisé cette technologie pour ses mesures biologiques, probablement du fait des irrégularités que présentent les structures obtenues.

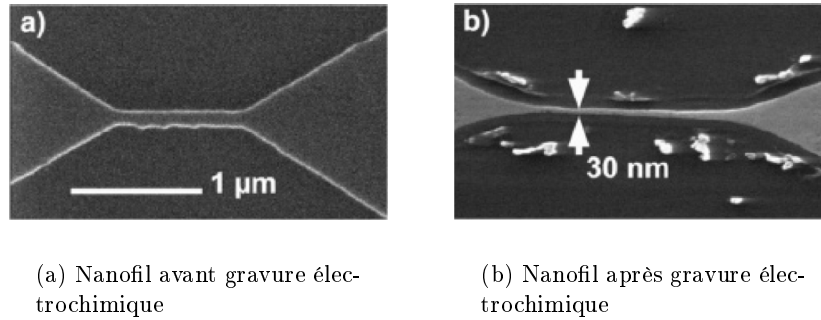


FIGURE 2.22 – Réduction de la section d'un nanofil par gravure électrochimique [50]

2.3.2.2 La lithographie électronique

La lithographie électronique a été développée dans les années 60 [51]. Alors que la lithographie optique utilise la lumière pour transférer les motifs d'un masque en verre à une résine photosensible, la lithographie électronique utilise, elle, un faisceau d'électrons pour écrire les motifs d'un masque digital sur une résine électrosensible (figure 2.23). Ceux-ci sont révélés après passage dans un solvant adapté (étape de développement). Le principe d'écriture est séquentiel, contrairement à celui de la lithographie optique : le faisceau écrit la résine "point par point".

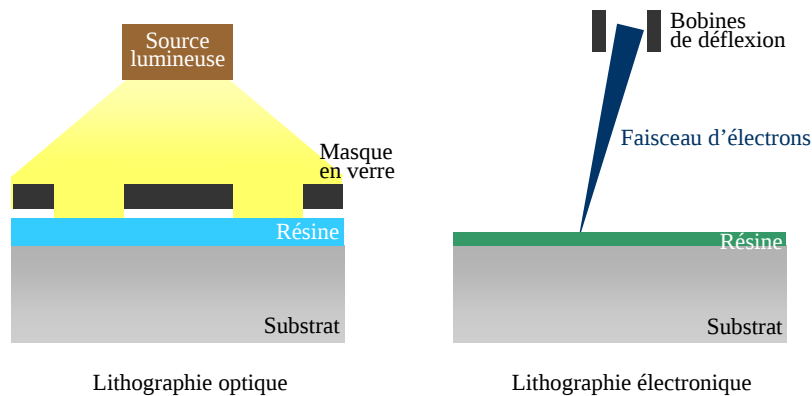


FIGURE 2.23 – Lithographies optique et électronique

La résolution dans les conditions idéales de lithographie peut atteindre seulement une dizaine de nanomètres, ce qui fait de la lithographie électronique une technique très performante. Cependant, son principe d'écriture séquentiel la rend peu rapide. Peu adaptée à une utilisation industrielle, elle est néanmoins très utilisée en laboratoire, entre autres pour la réalisation de transistors à nanofils [23, 25].

2.3.2.3 La nanoimpression

La technique de nanoimpression consiste à créer les motifs dans une résine polymérique par déformation mécanique à l'aide d'un moule. Dans le cas de la nanoimpression assistée par UV (figure 2.24), l'impression se fait dans une résine photosensible liquide qui réticule sous exposition UV [52]. Après séparation du moule, la couche résiduelle au fond des motifs est retirée par gravure.

Le moule est fabriqué par des techniques de lithographie et de gravure. Compte tenu des dimensions nanométriques des structures voulues, la lithographie utilisée est électronique ou se fait par écriture directe au laser.

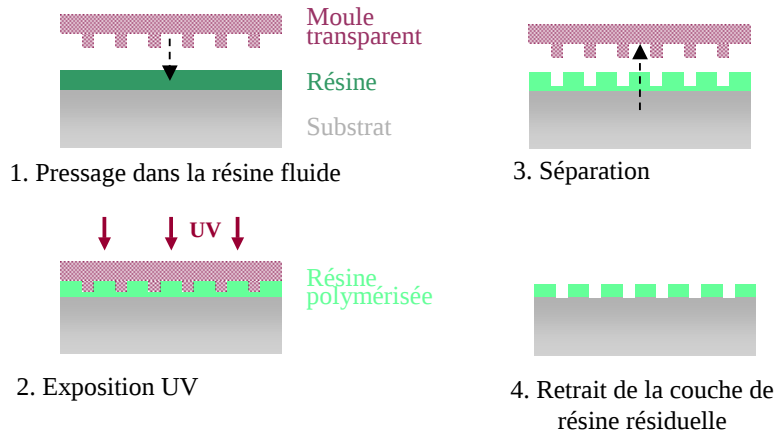


FIGURE 2.24 – La nanoimpression assistée par UV

La nanoimpression a été intégrée à la "roadmap" des semi-conducteurs (ITRS) pour les noeuds 32 et 22 nm. En effet, elle a l'avantage de permettre la lithographie de motifs nanométriques sur de grandes surfaces avec une certaine rapidité, puisqu'il ne s'agit pas d'une méthode séquentielle. Evidemment, la fabrication du moule fait appel à des techniques de lithographie séquentielle mais le moule peut être réutilisé de nombreuses fois.

La nanoimpression a déjà été utilisée pour la réalisation de transistors à nanofils pour des applications détection. A. Talin *et al.* (Sandia National Laboratories) [53] ont ainsi réalisé un moule en silicium par écriture laser pour "imprimer" un réseau de nanofils de 100 nm de largeur avec un pas de 100 nm (figure 2.25).

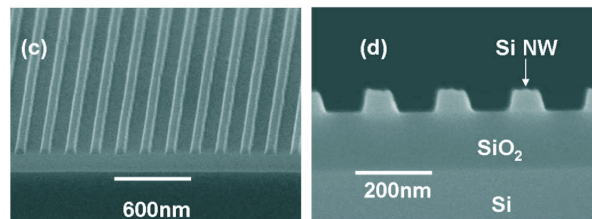


FIGURE 2.25 – Nanofils de silicium réalisés par nanoimpression et gravure : images MEB à 60° et 90° [53]

2.3.3 Synthèse et choix de la technologie utilisée

Un grand nombre de techniques sont envisageables pour réaliser des transistors à nanofils de silicium. Le principal avantage des techniques bottom-up est qu'elles permettent d'obtenir des fils de plus petits diamètres et qu'elles seront probablement bas coûts à l'échelle industrielle. Cette approche a été validée pour la détection biologique sur des dispositifs unitaires par le groupe de C.M Lieber, pionnier dans le domaine.

Cependant, la réalisation de transistors performants reste délicate (problème du dopage, qualité des contacts) et l'organisation des nanofils réalisés par croissance n'est aujourd'hui pas maîtrisée. Un certain nombre de techniques ont été proposées mais n'ont pas été validées par la réalisation de dispositifs fonctionnels. De ce fait, l'approche bottom-up semble être une voie à envisager sur le long-terme.

L'approche top-down est plus classique. Compte tenu des dimensions nanométriques que nous souhaitons obtenir, elle passe par des techniques de lithographie délicates à mettre en oeuvre. Cette approche a déjà été utilisée pour des applications de détection (lithographie électronique pour E. Stern (Yale) [25], nanoimpression pour A. Talin (Sandia National Laboratories) [53]).

Notre objectif est de fabriquer un transistor à nanofil et de réaliser des mesures en solution. Notre priorité n'est donc pas de développer une nouvelle méthode de fabrication d'un transistor MOS à nanofil, mais de réaliser des dispositifs fonctionnels qui pourront être intégrés à un environnement fluide complexe. C'est pourquoi nous avons choisi d'adopter une approche top-down. Parmi les techniques précédemment passées en revue, la méthode qui nous a semblé offrir le meilleur compromis qualité des fils/facilité de mise en oeuvre à l'échelle du laboratoire est la lithographie électronique.

Le chapitre suivant justifiera les choix de design du composant et présentera l'ensemble des process technologiques développés pour la réalisation du dispositif en utilisant cette approche.

Références

- [1] P. Bergveld. Development of an ion-sensitive solid-state device for neurophysiological measurements. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, pages 70–71, 1970.
- [2] REG Van Hal, JCT Eijkel, and P. Bergveld. A novel description of ISFET sensitivity with the buffer capacity and double-layer capacitance as key parameters. *Sensors & Actuators : B. Chemical*, 24(1-3) :201–205, 1995.
- [3] AJ Bard and LR Faulkner. *Electrochemical Methods : Fundamentals and Applications* Wiley. New York, 1980.
- [4] D.E. Yates, S. Levine, and T.W. Healy. Site-binding model of the electrical double layer at the oxide/water interface. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 1*, 70 :1807–1818, 1974.
- [5] J. Janata and SD Moss. Chemically sensitive field-effect transistors. *Biomedical engineering*, 11(7) :241–245, 1976.
- [6] A. Poghossian, A. Cherstvy, S. Ingebrandt, A. Offennäusser, and MJ Schöning. Possibilities and limitations of label-free detection of DNA hybridization with field-effect-based devices. *Sensors & Actuators : B. Chemical*, 111 :470–480, 2005.
- [7] P. Bergveld. A critical evaluation of direct electrical protein detection methods. *Biosens. Bioelectron*, 6(1) :55–72, 1991.
- [8] M. Curreli, R. Zhang, FN Ishikawa, H.K. Chang, RJ Cote, C. Zhou, and ME Thompson. Real-Time, Label-Free Detection of Biological Entities Using Nanowire-Based FETs. *IEEE Transactions on Nanotechnology*, 7(6) :651–667, 2008.
- [9] T. Matsuo and M. Esashi. Methods of ISFET fabrication. *Sensors and Actuators*, 1 :76–96, 1981.
- [10] S.D. Moss, J. Janata, and C.C. Johnson. Potassium ion-sensitive field effect transistor. *Analytical Chemistry*, 47(13) :2238–2243, 1975.
- [11] I. Humenyuk. *Développement des microcapteurs chimiques CHEMFETs pour l’analyse de l’eau*. PhD thesis, LAAS, 7 juillet 2005.
- [12] S. Caras and J. Janata. Field effect transistor sensitive to penicillin. *Analytical Chemistry*, 52(12) :1935–1937, 1980.
- [13] S.V. Dzyadevych, A.P. Soldatkin, A.V. El’skaya, C. Martelet, and N. Jaffrezic-Renault. Enzyme biosensors based on ion-selective field-effect transistors. *Analytica chimica acta*, 568(1-2) :248–258, 2006.
- [14] E. Souteyrand, JP Cloarec, JR Martin, C. Wilson, I. Lawrence, S. Mikkelsen, and MF Lawrence. Direct detection of the hybridization of synthetic homo-oligomer DNA sequences by field effect. *J. Phys. Chem. B*, 101(15) :2980–2985, 1997.
- [15] D.S. Kim, Y.T. Jeong, H.J. Park, J.K. Shin, P. Choi, J.H. Lee, and G. Lim. An FET-type charge sensor for highly sensitive detection of DNA sequence. *Biosensors and Bioelectronics*, 20(1) :69–74, 2004.
- [16] P. Bataillard, F. Gardies, N. Jaffrezic-Renault, C. Martelet, B. Colin, and B. Mandrand. Direct detection of immunospecies by capacitance measurements. *Analytical Chemistry*, 60(21) :2374–2379, 1988.
- [17] M. Klein, R. Kates, N. Chucholowski, M. Scmitt, and C. Lyden. Monitoring of antibody-antigen reactions with affinity sensors : experiments and models. *Sensors & Actuators : B. Chemical*, 27(1-3) :474–476, 1995.
- [18] Y.S. Sohn and YT Kim. Field-effect-transistor type C-reactive protein sensor using cysteine-tagged protein G. *Electronics Letters*, 44 :955, 2008.

- [19] Y. Cui, Q. Wei, H. Park, and C.M. Lieber. Nanowire nanosensors for highly sensitive and selective detection of biological and chemical species. *Science*, 293(5533) :1289–1292, 2001.
- [20] F. Patolsky, G. Zheng, O. Hayden, M. Lakadamyali, X. Zhuang, and C.M. Lieber. Electrical detection of single viruses. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(39) :14017–14022, 2004.
- [21] J. Hahm and C.M. Lieber. Direct ultrasensitive electrical detection of DNA and DNA sequence variations using nanowire nanosensors. *Nano Letters*, 4(1) :51–54, 2004.
- [22] G. Zheng, F. Patolsky, Y. Cui, W.U. Wang, and C.M. Lieber. Multiplexed electrical detection of cancer markers with nanowire sensor arrays. *Nature Biotechnology*, 23(10) :1294–1301, 2005.
- [23] Z. Li, Y. Chen, X. Li, TI Kamins, K. Nauka, and RS Williams. Sequence-specific label-free DNA sensors based on silicon nanowires. *Nano Letters*, 4(2) :245–247, 2004.
- [24] G.J. Zhang, A. Agarwal, K.D. Buddharaju, N. Singh, and Z. Gao. Highly sensitive sensors for alkali metal ions based on complementary-metal-oxide-semiconductor-compatible silicon nanowires. *Applied Physics Letters*, 90 :233903, 2007.
- [25] E. Stern, J.F. Klemic, D.A. Routenberg, P.N. Wyrembak, D.B. Turner-Evans, A.D. Hamilton, D.A. LaVan, T.M. Fahmy, and M.A. Reed. Label-free immunodetection with CMOS-compatible semiconducting nanowires. *Nature*, 445(7127) :519–522, 2007.
- [26] L. Luo, J. Jie, W. Zhang, Z. He, J. Wang, G. Yuan, W. Zhang, L.C.M. Wu, and S.T. Lee. Silicon nanowire sensors for Hg and Cd ions. *Applied Physics Letters*, 94 :193101, 2009.
- [27] C. Li, M. Curreli, H. Lin, B. Lei, FN Ishikawa, R. Datar, R.J. Cote, M.E. Thompson, and C. Zhou. Complementary detection of prostate-specific antigen using In₂O₃ nanowires and carbon nanotubes. *J. Am. Chem. Soc.*, 127 :12484–12485, 2005.
- [28] M. Law, H. Kind, B. Messer, F. Kim, and P. Yang. NO₂ photochemical sensing with oxide nanoribbon at room temperature. *Angew. Chem. Int. Edit.*, 41 :2405–2408, 2002.
- [29] A. Kim, C.S. Ah, H.Y. Yu, J.H. Yang, I.B. Baek, C.G. Ahn, C.W. Park, M.S. Jun, and S. Lee. Ultrasensitive, label-free, and real-time immunodetection using silicon field-effect transistors. *Applied Physics Letters*, 91 :103901, 2007.
- [30] N. Elfström, AE Karlström, and J. Linnros. Silicon nanoribbons for electrical detection of biomolecules. *Nano letters*, 8(3) :945, 2008.
- [31] G.J. Zhang, J.H. Chua, R.E. Chee, A. Agarwal, S.M. Wong, K.D. Buddharaju, and N. Balasubramanian. Highly sensitive measurements of PNA-DNA hybridization using oxide-etched silicon nanowire biosensors. *Biosensors and Bioelectronics*, 23(11) :1701–1707, 2008.
- [32] R.S. Wagner. Whisker Technology. *Ed. AP Levitt, Wiley New York*, pages 47–119, 1970.
- [33] A.M. Morales and C.M. Lieber. A laser ablation method for the synthesis of crystalline semiconductor nanowires. *Science*, 279(5348) :208, 1998.
- [34] JL Liu, SJ Cai, GL Jin, SG Thomas, and KL Wang. Growth of Si whiskers on Au-Si (1 1 1) substrate by gas source molecular beam epitaxy (MBE). *Journal of Crystal Growth*, 200(1) :106–111, 1999.
- [35] W. Lu and C.M. Lieber. Semiconductor nanowires. *Journal of Physics D : Applied Physics*, 39(21) :387, 2006.
- [36] Y. Wu, Y. Cui, L. Huynh, C.J. Barrelet, D.C. Bell, C.M. Lieber, et al. Controlled growth and structures of molecular-scale silicon nanowires. *Nano Letters*, 4(3) :433–436, 2004.
- [37] C. Mouchet. *Croissance de nanofils de silicium et de Si/SiGe*. PhD thesis, INPG, 19 septembre 2008.
- [38] S.W. Chung, J.Y. Yu, and J.R. Heath. Silicon nanowire devices. *Applied Physics Letters*, 76 :2068, 2000.

- [39] F. Patolsky, G. Zheng, and C.M. Lieber. Fabrication of silicon nanowire devices for ultra-sensitive, label-free, real-time detection of biological and chemical species. *Nature Protocols*, 1(4) :1711–1724, 2006.
- [40] Y. Huang, X. Duan, Q. Wei, and C.M. Lieber. Directed assembly of one-dimensional nanostructures into functional networks. *Science*, 291(5504) :630–633, 2001.
- [41] X. Duan, Y. Huang, Y. Cui, J. Wang, and C.M. Lieber. Indium phosphide nanowires as building blocks for nanoscale electronic and optoelectronic devices. *Nature*, 409(6816) :66–69, 2001.
- [42] F. Kim, S. Kwan, J. Akana, and P. Yang. Langmuir-Blodgett Nanorod Assembly. *J. Am. Chem. Soc.*, 123(18) :4360–4361, 2001.
- [43] D. Whang, S. Jin, Y. Wu, and C.M. Lieber. Large-scale hierarchical organization of nanowire arrays for integrated nanosystems. *Nano Letters*, 3(9) :1255–1259, 2003.
- [44] M.S. Islam, S. Sharma, TI Kamins, and R.S. Williams. Ultrahigh-density silicon nanobridges formed between two vertical silicon surfaces. *Nanotechnology*, 15(5) :5–8, 2004.
- [45] M. Saif Islam, S. Sharma, TI Kamins, and R. Stanley Williams. A novel interconnection technique for manufacturing nanowire devices. *Applied Physics A : Materials Science & Processing*, 80(6) :1133–1140, 2005.
- [46] Tao Xu. *Croissance localisée, caractérisation structurale et électronique de nanofils silicium*. PhD thesis, Université Lille 1, 27 septembre 2009.
- [47] Y. Shan, A.K. Kalkan, C.Y. Peng, and S.J. Fonash. From Si source gas directly to positioned, electrically contacted Si nanowires : the self-assembling "grow-in-place" approach. *Nano Letters*, 4(11) :2085–2089, 2004.
- [48] K. Nielsch, J. Choi, K. Schwirn, R.B. Wehrspohn, and U. Gosele. Self-ordering Regimes of Porous Alumina : The 10 Porosity Rule. *Nano Letters*, 2(7) :677–680, 2002.
- [49] C.W. Park, C.G. Ahn, J.H. Yang, I.B. Baek, C.S. Ah, A. Kim, T.Y. Kim, and G.Y. Sung. Control of channel doping concentration for enhancing the sensitivity of top-down fabricated Si nanochannel FET biosensors. *Nanotechnology*, 20 :475501, 2009.
- [50] R. Juhasz, N. Elfstrom, and J. Linnros. Controlled fabrication of silicon nanowires by electron beam lithography and electrochemical size reduction. *Nano Lett*, 5(2) :275–280, 2005.
- [51] M.W. Larkin and R.K. Matta. The electron beam fabrication of small geometry transistors. *Solid State Electronics*, 10 :491–496, 1967.
- [52] J. Haisma, M. Verheijen, K. Van Den Heuvel, and J. Van Den Berg. Mold-assisted nanolithography : A process for reliable pattern replication. *Journal of Vacuum Science & Technology B : Microelectronics and Nanometer Structures*, 14 :4124, 1996.
- [53] A.A. Talin, L.L. Hunter, F. Léonard, and B. Rokad. Large area, dense silicon nanowire array chemical sensors. *Applied Physics Letters*, 89 :153102, 2006.

Chapitre 3

Réalisation technologique de transistors à nanofils de silicium top-down

Sommaire

3.1	Design des transistors à nanofils	74
3.1.1	Nombre de nanofils	74
3.1.2	Géométrie des nanofils	76
3.2	Préparation et implantation du substrat	77
3.2.1	Substrats SOI	77
3.2.1.1	Structure d'un substrat SOI	77
3.2.1.2	Procédé de fabrication	77
3.2.1.3	Caractéristiques des substrats utilisés	78
3.2.2	Implantation du substrat	78
3.2.2.1	Choix du dopage	78
3.2.2.2	Principe de l'implantation ionique	79
3.2.2.3	Détermination des paramètres d'implantation	79
3.2.2.4	Recuit post-implantation	80
3.3	Développement d'un procédé de fabrication	83
3.3.1	Description générale des étapes de fabrication des transistors	83
3.3.2	Lithographie électronique pour la réalisation de structures à nanofil(s)	83
3.3.2.1	Principe de la lithographie électronique	83
3.3.2.2	Développement d'un process sur résine positive pour la réalisation de transistors à plusieurs nanofils	86
3.3.2.3	Développement d'un process sur résine négative pour la réalisation de transistors à un nanofil	93
3.3.3	Transfert des motifs par gravure	96
3.3.3.1	Gravure humide et gravure sèche	96
3.3.3.2	La gravure ionique réactive (RIE)	97
3.3.3.3	Evolution des conditions de gravure vers l'anisotropie	99
3.3.4	Réalisation des contacts du transistor	102
3.4	Caractérisation électrique des transistors à l'air ambiant	104
3.4.1	Fonctionnement théorique du transistor	104
3.4.1.1	Rappel sur le transistor MOS	104
3.4.1.2	Cas de notre transistor	105
3.4.2	Caractérisation électrique	105
3.4.2.1	Description du banc de mesure	105
3.4.2.2	Caractéristiques mesurées	106
3.4.2.3	Extraction des paramètres caractéristiques du transistor	108
	Références	110

Après avoir confronté les avantages et les inconvénients des technologies potentiellement applicables à la fabrication de notre dispositif, nous avons choisi de nous orienter vers une approche top-down. Dans ce chapitre, nous présenterons l'ensemble des procédés technologiques développés pour la réalisation des transistors à nanofils avant de détailler la caractérisation des composants fabriqués.

3.1 Design des transistors à nanofils

Dans cette section, nous aborderons la question du design du composant (nombre de fils, géométrie).

3.1.1 Nombre de nanofils

Dans la littérature, les transistors à nanofil bottom-up n'utilisent qu'un nanofil, le positionnement de plusieurs nanofils en parallèle étant difficile à contrôler, comme nous l'avons vu au chapitre 2. La configuration à plusieurs nanofils existe pour l'approche top-down [1, 2], la configuration à un nanofil étant cependant la plus fréquente [3, 4, 5]. En ce qui nous concerne, nous avons choisi de fabriquer des transistors à un nanofil et à plusieurs nanofils. Selon nous, chaque configuration a en effet ses avantages et ses inconvénients. Ceux-ci peuvent se discuter suivant trois critères :

1. Mesures électriques : utiliser un transistor à plusieurs nanofils permet d'avoir des niveaux de courant plus élevés et facilite donc les mesures électriques (bruit moindre).

2. Surface d'accrochage : un transistor à plusieurs nanofils constitue une surface d'accroche plus grande pour la molécule cible. La probabilité d'accroche est donc plus élevée que sur un dispositif à un nanofil. On peut néanmoins mettre côte à côte plusieurs transistors à un nanofil pour obtenir une probabilité d'accrochage identique.

3. Sensibilité : deux cas extrêmes d'accrochage de l'analyte peuvent être considérés (dans les lignes suivantes, nous faisons l'hypothèse que toute molécule passant à proximité d'un fil s'y accroche) :

- Si l'on considère l'accrochage d'un nombre d'analytes suffisamment grand pour que chaque nanofil soit recouvert de manière identique (figure 3.1), on peut définir I_0 et I_1 comme les courants circulant dans un nanofil avant et après l'accrochage du nombre maximal d'analytes sur sa surface et écrire la sensibilité S du transistor de la manière suivante :

Pour un transistor à un nanofil :

$$S = \frac{I_0 - I_1}{I_0}$$

Pour un transistor à n nanofils :

$$S = \frac{nI_0 - nI_1}{nI_0} = \frac{I_0 - I_1}{I_0}$$

$\Rightarrow$ la sensibilité est dans ce cas indépendante du nombre de fils.

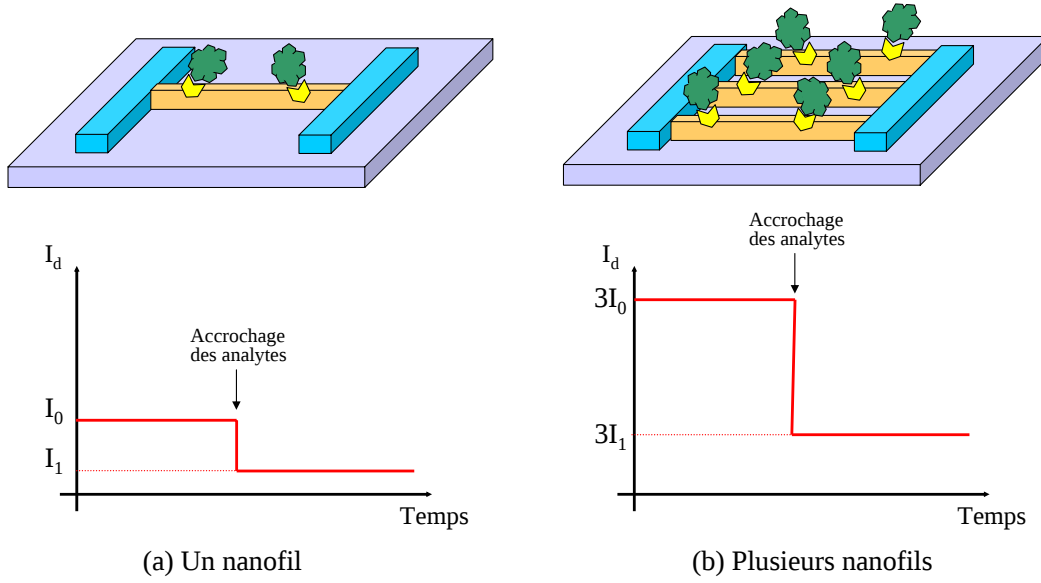


FIGURE 3.1 – Cas de l'accrochage d'un nombre d'analytes suffisamment grand pour que chaque nanofil soit recouvert de manière identique

- Si l'on considère l'accrochage d'une molécule unique sur le transistor (figure 3.2), on peut définir I_0 et I_1 comme les courants circulant dans un nanofil avant et après l'accrochage d'une molécule unique et écrire la sensibilité S du transistor de la manière suivante :

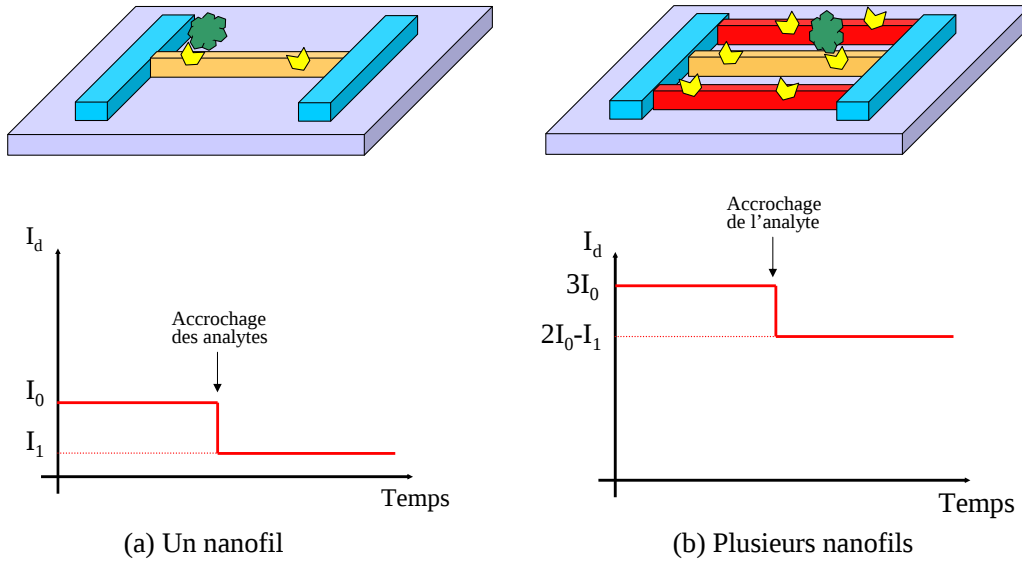


FIGURE 3.2 – Cas de l'accrochage d'une molécule unique sur le transistor

Pour un transistor à un nanofil :

$$S = \frac{I_0 - I_1}{I_0}$$

Pour un transistor à n nanofils :

$$S = \frac{nI_0 - [(n-1)I_0 + I_1]}{nI_0} = \frac{I_0 - I_1}{nI_0}$$

⇒ dans le cas de la détection de la molécule unique, la configuration "transistor à un nanofil" permet une meilleure sensibilité.

En conclusion, on peut dire que chaque configuration présente des avantages et des inconvénients. Les transistors à plusieurs nanofils peuvent faciliter les premières mesures (haut niveau de courant, probabilité d'accroche plus élevée) tandis que les transistors à un nanofil seront à privilégier dans la recherche de la sensibilité optimale.

3.1.2 Géométrie des nanofils

On notera L , W et e respectivement la longueur, la largeur et l'épaisseur du nanofil.

Nous cherchons à obtenir un rapport d'aspect $\frac{W}{e}$ proche de 1 pour nos nanofils. Compte tenu de l'épaisseur de 100 nm de la couche active de notre SOI, nous n'avons donc pas cherché à descendre à des largeurs inférieures à 100 nm.

Leur longueur est déterminée par des considérations cinétiques et électriques. La cinétique de la détection a été simulée en fonction de la géométrie du transistor par Sheehan et Whitman [6]. Les résultats montrent que la longueur du nanofil est critique pour l'accrochage de l'analyte sur la surface du nanofil et qu'une grande longueur de nanofil permet de diminuer le temps de réponse du capteur.

Cependant, d'un point de vue électrique, les simulations réalisées par Nair et Alam [7] montrent que dans le cas de la détection d'une molécule unique, la sensibilité diminue quand la longueur des nanofils augmente. On peut sentir cette tendance en assimilant grossièrement le nanofil à une résistance. Dans ce cas, la sensibilité S est égale à $\frac{\Delta R}{R_0}$ où ΔR est la variation de résistance due à l'accrochage de la molécule et R_0 est la résistance avant accrochage. L'accrochage d'une molécule unique n'affectant qu'une petite partie de la longueur du canal, ΔR ne dépend pas de la longueur du nanofil, tandis que R_0 est par définition inversement proportionnelle à L . La sensibilité S diminue donc avec la longueur.

Afin de permettre un compromis entre les aspects cinétiques et électriques, une valeur comprise entre 2 et 10 μm est donc recommandée. Dans notre cas, nous avons choisi la valeur de 10 μm pour des raisons technologiques (marge d'alignement pour la lithographie optique). Cependant, il faut noter que notre fil est en partie recouvert par la couche de passivation et que les 10 μm ne sont pas exposés au liquide. La figure 3.3 résume les caractéristiques géométriques de nos nanofils.

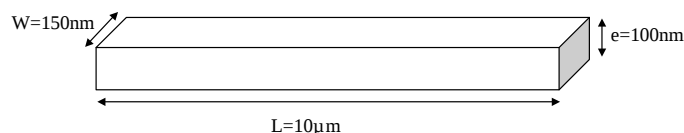


FIGURE 3.3 – Caractéristiques géométriques d'un nanofil

3.2 Préparation et implantation du substrat

L'approche top-down nécessite l'utilisation de wafers SOI (Silicon On Insulator), qui sont des substrats tricouches silicium bulk/silice/silicium. Cet empilement permet l'isolation électrique des nanofils qui sont gravés dans la couche de silicium supérieure.

3.2.1 Substrats SOI

3.2.1.1 Structure d'un substrat SOI

Le Silicium Sur Isolant (SOI) est une structure constituée d'un empilement d'une couche de silicium (de 50 nm à quelques microns d'épaisseur) sur une couche d'isolant électrique (le plus souvent de la silice), reposant elle-même sur un substrat de silicium bulk.

Ce type de wafer a été initialement conçu pour améliorer les caractéristiques des transistors à effet de champ à base de silicium monocristallin. En effet, pour les transistors fabriqués sur silicium massif, le transport électronique ne s'effectue que dans les cent premiers nanomètres de l'épaisseur, le reste du matériau étant responsable d'effets parasites qu'élimine la couche isolante du wafer SOI.

Dans notre cas, la couche de silicium supérieure constitue le canal du transistor, la couche de silice constitue son diélectrique et nous verrons que le silicium bulk peut être utilisé comme une électrode de grille.

3.2.1.2 Procédé de fabrication

95% des substrats SOI vendus sur le marché sont produits grâce au procédé Smart Cut™, élaboré en 1991 par le CEA-LETI [8] et commercialisé aujourd'hui par la société SOITEC sous la marque Unibond.

Les étapes de fabrication sont détaillées à la figure 3.4 :

1. La première étape consiste à oxyder thermiquement un substrat de silicium
2. Une implantation d'ions H^+ est réalisée à travers la couche d'oxyde
3. Le substrat est alors retourné et collé par chauffage à un second substrat de silicium sous l'action des forces de Van der Waals
4. Un recuit (400°C-600°C) engendre la fissuration de la zone hydrogénée (phénomène du boursoufflage (blistering)), le substrat se scinde en deux sous-substrats : un substrat SOI et un substrat silicium
5. Le substrat SOI subit ensuite un polissage mécano-chimique et un recuit pour une meilleure qualité de surface tandis que le substrat de silicium est recyclé pour fournir un nouveau SOI.

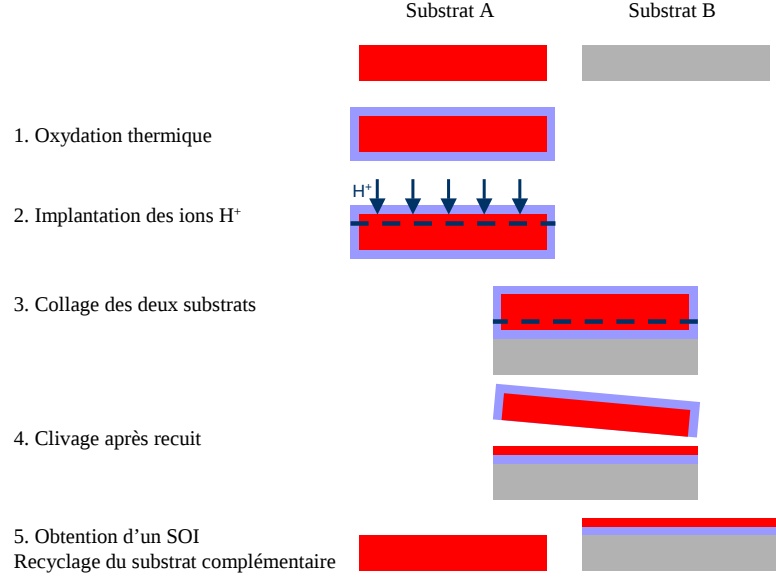


FIGURE 3.4 – Les étapes du procédé SmartCut™

3.2.1.3 Caractéristiques des substrats utilisés

Les substrats utilisés proviennent de la société SOITEC. Les épaisseurs des couches sont les suivantes :

- silicium (couche active) : 100 nm
- silice : 200 nm
- silicium (bulk) : 600 μm

La couche active est orientée [100] et est dopée p avec une résistivité de 13,5-22,5 Ohm.cm ($\equiv 10^{15}$ atomes/ cm^3).

3.2.2 Implantation du substrat

3.2.2.1 Choix du dopage

Dans la littérature, les niveaux de dopage utilisés varient fortement : de 10^{15} atomes/ cm^3 [4] à 10^{19} atomes/ cm^3 [9]. Les simulations réalisées par Nair et Alam [7] montrent que les fils peu dopés permettent une meilleure sensibilité, comme le laisse présumer également l'expression simplifiée de la sensibilité établie à la section 2.1.3 : $S \approx -\frac{(2e+W)}{We} \frac{N_s}{N_a}$.

Cependant, compte tenu des dimensions des nanofils, il est difficile d'effectuer un dopage reproductible pour de faibles valeurs de dopage. En effet, un nanofil de 100 nm x 150 nm de section dopé à 10^{15} atomes/ cm^3 ne contient que 15 dopants par μm de long.

Afin d'éviter ce problème de fluctuation du nombre de dopants, nous avons choisi de privilégier une valeur intermédiaire et de redoper nos substrats par implantation ionique afin de passer d'une concentration en atomes de bore de 10^{15} atomes/ cm^3 à 10^{18} atomes/ cm^3 .

3.2.2.2 Principe de l'implantation ionique

L'implantation ionique est la méthode la plus répandue pour incorporer des atomes dopants dans le silicium. Elle consiste à ioniser des atomes puis à les accélérer par un champ électrostatique et à les diriger vers une cible solide. L'accélération des ions, qui atteint typiquement des énergies allant de 10 à 200 keV, détermine la profondeur d'implantation des dopants. La quantité de dopants implantés, appelée la dose, est l'intégrale temporelle du courant ionique du faisceau.

3.2.2.3 Détermination des paramètres d'implantation

Nous souhaitons réimplanter notre substrat pour obtenir une couche de silicium dopée p à 10^{18} atomes/cm³. Afin de déterminer les paramètres d'implantation, nous avons réalisé une simulation du profil de dopage à l'aide du logiciel SRIM 2006 [10].

Le profil de distribution des ions implantés est couramment décrit par une gaussienne [11] caractérisée par son maximum R_p (projected range) et sa largeur ΔR_p (figure 3.5). L'équation de cette gaussienne est la suivante :

$$C(x) = \frac{\phi}{\sqrt{2\pi}\Delta R_p} \exp\left(-\frac{(x - R_p)^2}{2\Delta R_p^2}\right) \quad (eq. 1)$$

où x est la profondeur d'implantation (nm)

ϕ est la dose implantée (ions/cm²)

$C(x)$ est la concentration en atomes dopants à une profondeur x (atomes/cm³)

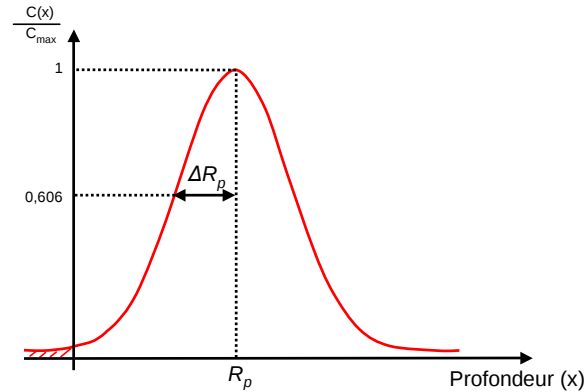


FIGURE 3.5 – Distribution gaussienne

Afin d'avoir un dopage quasi-constant sur la profondeur de 100 nm de notre canal de silicium, nous souhaitons obtenir R_p voisin de 50 nm. Le premier module de SRIM (nommé Ion Stopping and Range Tables) nous donne l'énergie d'implantation à utiliser pour obtenir la valeur voulue de R_p pour un ion et une cible donnés (respectivement le bore et le silicium dans notre cas) : $12\text{keV} \Leftrightarrow R_p = 47,5$ nm.

Le second module de SRIM (TRIM calculation) nous permet d'introduire la structure des couches, dans notre cas un empilement silicium bulk/silice 200 nm/silicium 100 nm et de calculer avec précision R_p et ΔR_p . En introduisant ces valeurs dans l'équation précédente, il est possible de déterminer le profil de la concentration en atomes implantés pour une dose choisie. Ainsi, en ajustant la dose d'implantation à $9 \cdot 10^{12}$ atomes/cm², nous obtenons pour le profil de concentration des dopants une gaussienne dont le maximum est $1,6 \cdot 10^{18}$ atomes/cm³ (figure 3.6).

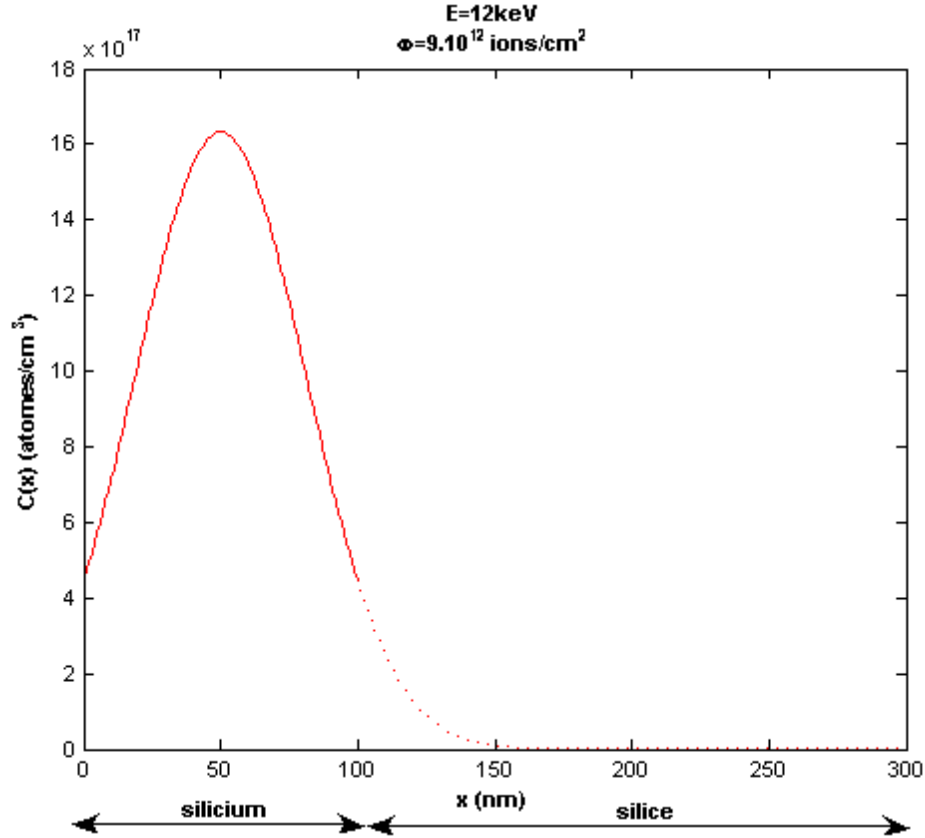


FIGURE 3.6 – Calcul du profil de concentration des dopants obtenu après une implantation bore à 12keV avec une dose égale à 9.10^{12} atomes/cm²

3.2.2.4 Recuit post-implantation

Un recuit post-implantation est nécessaire pour activer les dopants et réorganiser les atomes déplacés lors de l'implantation. Le profil de concentration après recuit peut être calculé par l'équation suivante :

$$C(x, t) = \frac{\phi}{\sqrt{\pi}(2\Delta R_p^2 + 4Dt)^{\frac{1}{2}}} \exp\left(-\frac{(x - R_p)^2}{2\Delta R_p^2 + 4Dt}\right) \quad (eq. 2)$$

où x est la profondeur (nm)

ϕ est la dose (ions/cm²)

t est le temps de recuit (s)

D est le coefficient de diffusion de l'atome dopant dans le matériau implanté (cm²/s)

D varie avec la température suivant l'expression :

$$D = D_0 \exp\left(-\frac{E}{kT}\right)$$

où D_0 est le facteur de fréquence dépendant de la nature de l'atome dopant et du matériau implanté (cm²/s)

E est l'énergie d'activation du dopant dans le matériau implanté (eV)

T est la température du recuit (K)

k est la constante de Boltzmann (eV/K)

Nous avons choisi de faire un recuit à 900°C sous atmosphère réductrice (N_2 95% / H_2 5%) durant 1h. Le calcul du profil de diffusion montre qu'un tel recuit doit permettre l'obtention d'un dopage maximal de 10^{18} atomes/cm³ à mi-profondeur de la couche de silicium (figure 3.7).

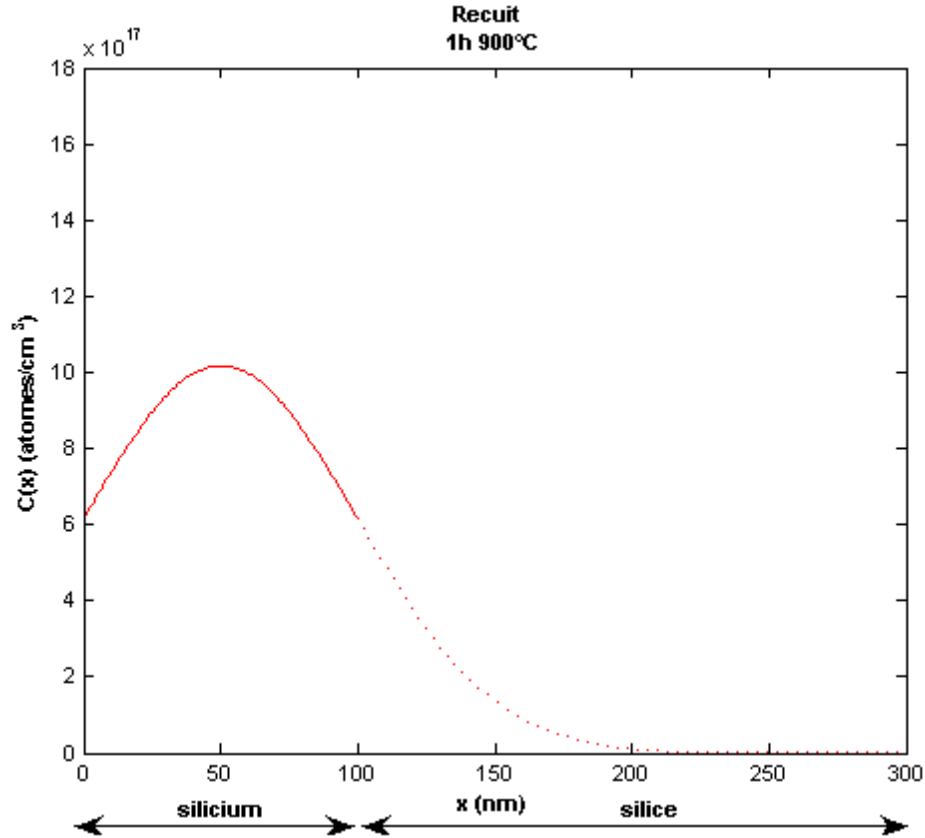


FIGURE 3.7 – Calcul du profil de concentration des dopants après recuit

Caractérisation post-implantation Afin de caractériser la couche de silicium après implantation, nous avons effectué deux types de mesures : la mesure SIMS et la mesure de résistivité.

Mesure SIMS La Spectrométrie de Masse à Ionisation Secondaire (SIMS) est un procédé d'analyse consistant à bombarder la couche à analyser avec un faisceau d'ions. L'impact des ions provoque l'éjection des atomes présents en surface. Une fraction des atomes éjectés est ionisée et forme les ions dits "secondaires" : ceux-ci sont accélérés vers un spectromètre de masse qui donne les éléments isotopiques présents dans l'échantillon.

La figure 3.8 présente le profil de concentration donné par la mesure SIMS comparé au profil calculé après recuit de la figure 3.7. Cette mesure nous confirme que le niveau moyen de dopage de la couche est très proche du niveau de 1.10^{18} atomes/cm³ calculé. Le pic de bore présent en surface n'est pas réel, il est lié à la présence d'une fine couche d'or en surface de l'échantillon, nécessaire pour l'évacuation des charges lors de la mesure.

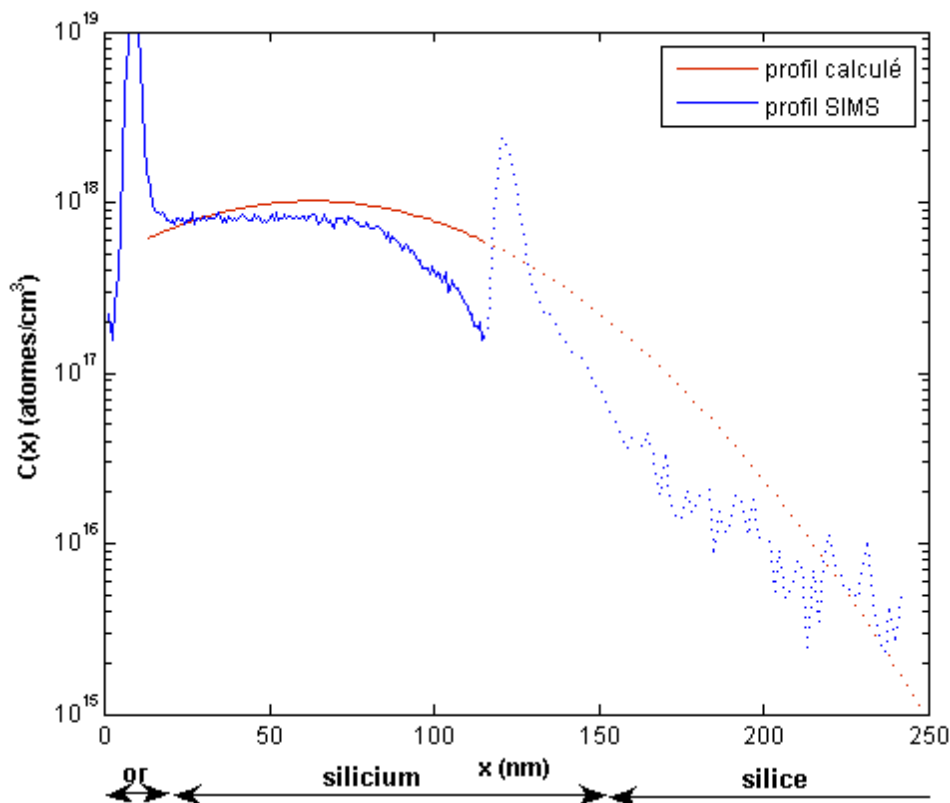


FIGURE 3.8 – Mesure SIMS du profil de concentration des dopants après recuit

Mesure de résistivité La mesure SIMS donne le profil de concentration des atomes dopants mais ne nous dit pas si ceux-ci sont actifs électriquement. C'est pourquoi nous avons mesuré la résistivité de notre couche après implantation et recuit par la méthode classique des 4 pointes. La valeur obtenue est : $\rho_p = 90 \text{ m}\Omega.\text{cm}$.

Dans le cas d'un dopage de type p, la résistivité et la concentration en atomes dopants sont liées par la relation :

$$\rho_p = \frac{1}{q\mu_p N_a}$$

ρ_p résistivité de la couche ($\Omega.\text{cm}$)

μ_p mobilité des trous ($\text{cm}^2/\text{V.s}$)

N_a concentration en atomes accepteurs ($\text{atomes}/\text{cm}^3$)

La mobilité varie avec la concentration en atomes dopants. Pour N_a voisin de $10^{18} \text{ atomes}/\text{cm}^3$, $\mu_p = 140 \text{ cm}^2/\text{V.s}$ [12]. On peut en déduire $N_a = 5.10^{17} \text{ atomes}/\text{cm}^3$, ce qui est cohérent par rapport à la concentration d'atomes de $10^{18} \text{ atomes}/\text{cm}^3$ visée.

3.3 Développement d'un procédé de fabrication de transistors à nanofils de silicium top-down

Comme nous l'avons présenté à la fin du chapitre 2, nous proposons de réaliser des transistors à nanofils top-down. Nous présenterons dans les pages suivantes les procédés technologiques mis au point pour la réalisation de transistors à un et plusieurs nanofils.

3.3.1 Description générale des étapes de fabrication des transistors

La fabrication d'un transistor à nanofil(s) top-down passe par plusieurs étapes communes aux transistors à un et plusieurs fils, schématisées à la figure 3.9 :

- la réalisation d'une structure silicium à nanofil(s) par lithographie et gravure
- la réalisation de contacts métalliques.

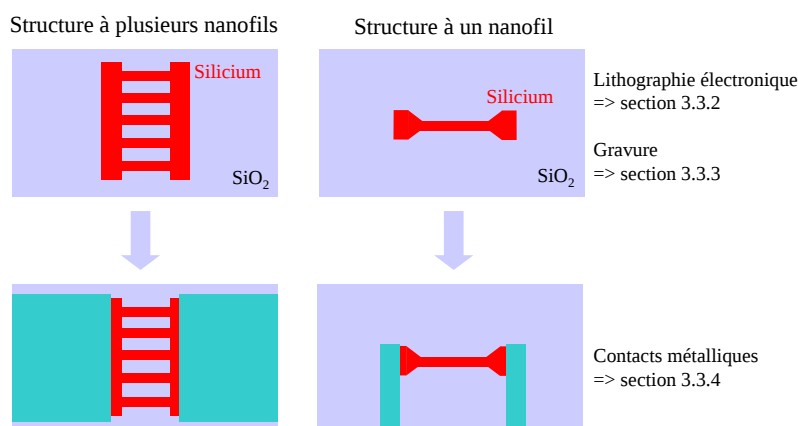


FIGURE 3.9 – Etapes de fabrication des transistors à nanofil(s)

Nous détaillerons successivement dans les sections suivantes la mise au point des étapes de lithographie électronique et gravure des nanofils, et de réalisation des contacts du transistor. Les masques associés à chacune de ces étapes figurent à l'annexe C.

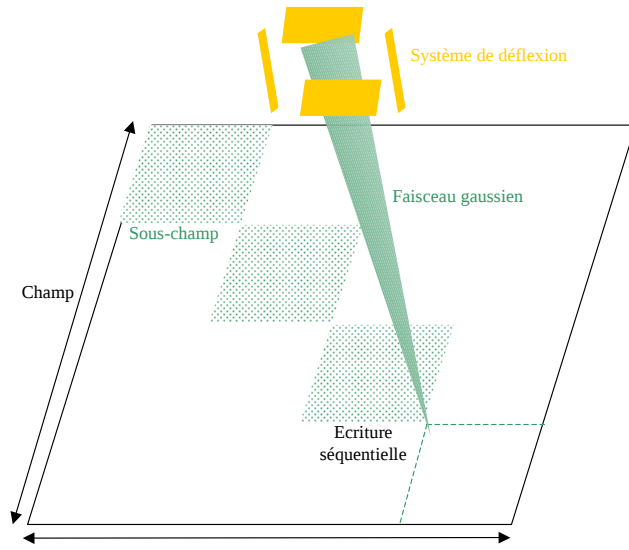
3.3.2 Lithographie électronique pour la réalisation de structures à nanofil(s)

3.3.2.1 Principe de la lithographie électronique

Du fait de la taille nanométrique des fils, nous avons eu recours à la lithographie électronique. Celle-ci utilise un faisceau d'électrons pour modifier les propriétés structurales d'une résine électrosensible.

Écriture du nanomasqueur Le nanomasqueur sur lequel nous avons travaillé est le Nb4 de NanoBeam Limited. Comme la plupart des nanomasqueurs destinés aux laboratoires, il utilise un faisceau cylindrique gaussien (*gaussian round beam*) qui est commandé pour écrire le motif par insolation de points successifs. L'écriture est donc séquentielle (figure 3.10).

Plus précisément, chaque motif est subdivisé en rectangles (appelés champs), eux-mêmes subdivisés en rectangles (appelés sous-champs). Pour passer de l'écriture d'un champ à un autre, la platine porte-échantillon se déplace. Par contre, pour passer de l'écriture d'un sous-champ à celle d'un autre sous-champ, c'est une première bobine qui se charge de défléchir le faisceau. Une seconde bobine commande le balayage au sein d'un sous-champ, permettant ainsi l'écriture du motif point par point.



(a) Principe d'écriture d'un champ par un faisceau gaussien



(b) Machine Nb4 de Nano-beam Limited

FIGURE 3.10 – La lithographie électronique

Définition de la dose Le faisceau reste un certain temps noté D_t (*dwell time*) sur le même point puis se déplace d'une distance Δ (*step size*) pour aller insoler le point suivant. Ces deux paramètres permettent d'ajuster la dose surfacique qui se définit comme la charge correspondant au nombre d'électrons primaires pénétrant dans la résine pendant l'impact du faisceau. Elle s'exprime de la manière suivante :

$$D = \frac{I \cdot D_t}{\Delta^2} \cdot 100$$

D dose surfacique ($\mu\text{C}/\text{cm}^2$)

I courant du faisceau (nA)

D_t temps d'exposition (*dwell time*) (ms)

Δ pas d'exposition (*step size*) (μm)

Interaction électrons-résine Lorsque les électrons pénètrent la résine, ils subissent une multitude de collisions, élastiques ou inélastiques, qui modifient leur trajectoire ou diminuent leur énergie. Les électrons se dispersent ainsi le long de leur parcours dans la résine et génèrent des électrons secondaires, ce qui engendre un élargissement de la zone d'interaction : c'est le phénomène de *forward scattering*.

Une fois parvenus au substrat, les électrons sont susceptibles de subir à nouveau des collisions. En cas de collisions élastiques, tout en conservant leur énergie, ils peuvent être déviés et retourner dans la résine. Ils deviennent alors des électrons rétrodiffusés et contribuent à exposer la résine dans des régions non insolées. C'est le phénomène de *backscattering* (figure 3.11).

Du fait de ces interactions électrons-résine, des zones non insolées peuvent recevoir une dose significative. On parle d'*effets de proximité*. Ceux-ci peuvent être limités par l'utilisation de fichiers de correction lors de l'écriture. Ces fichiers, basés sur des simulations Monte-Carlo, permettent de diviser le motif et d'attribuer à chacune de ses parties des doses différentes, de manière à ce qu'elles reçoivent toutes une dose réelle identique. Une autre possibilité est de travailler à haute énergie. Plus l'énergie du faisceau est élevée, plus les électrons incidents vont en profondeur du

substrat et moins les électrons rétrodiffusés atteignent la résine [13], comme l'illustre la figure 3.12.

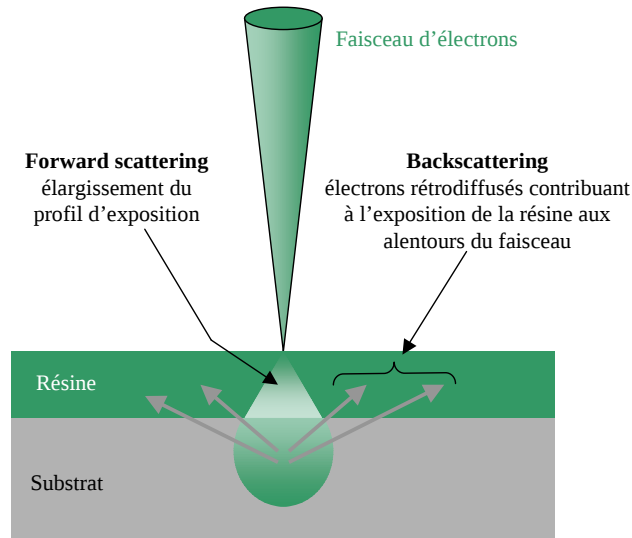


FIGURE 3.11 – Phénomènes de diffusion (scattering) en lithographie électronique

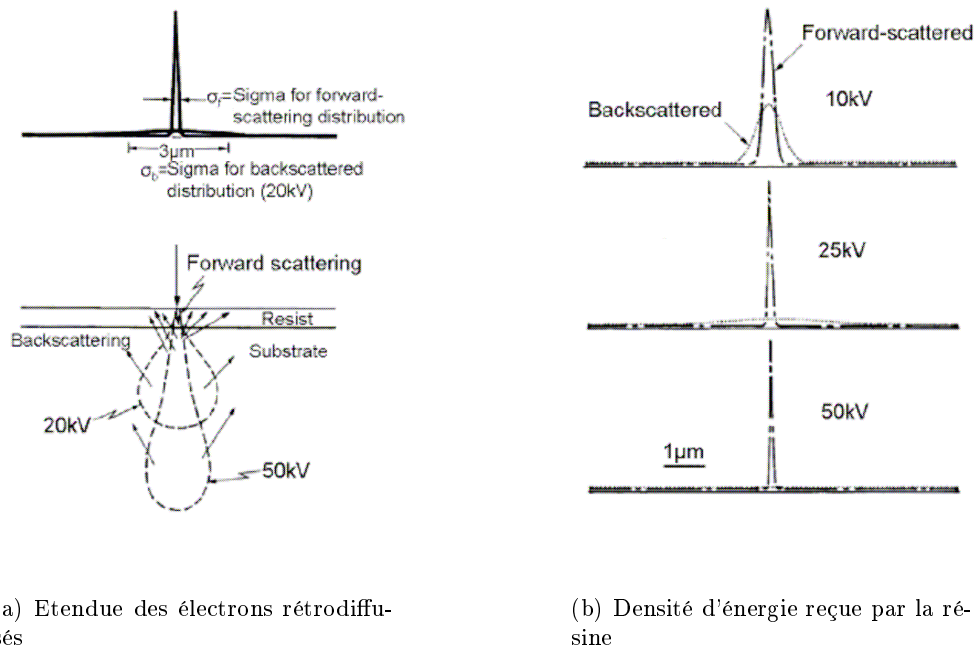


FIGURE 3.12 – Influence de l'énergie du faisceau (d'après [13])

Les énergies utilisées en lithographie électronique varient de 20 à 100 keV. En ce qui nous concerne, nous travaillons à une énergie de 80 keV, et le recours à des fichiers de correction d'effets de proximité n'est pas nécessaire pour notre motif.

Polarité des résines Il existe des résines dites positives et négatives. Comme nous l'avons dit précédemment, le faisceau d'électrons modifie les propriétés structurales de la résine. Lors de l'écriture d'une *résine positive*, les liaisons chimiques entre les molécules des zones insolées

sont rompues. De ce fait, lors de l'étape suivante qui consiste à révéler la résine en plongeant l'échantillon dans un solvant appelé développeur, les régions écrites vont être dissoutes alors que les régions non écrites vont subsister sur le substrat. Pour une *résine négative*, les régions écrites se polymérisent. Lors du développement, elles vont demeurer sur le substrat. La figure 3.13 résume cette notion de polarité.

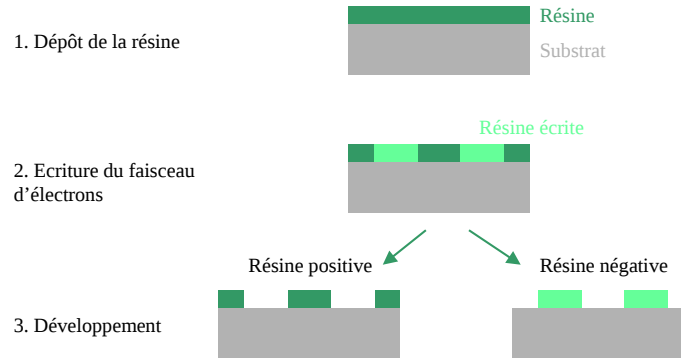


FIGURE 3.13 – Polarité d'une résine

Au cours de la thèse, nous avons développé deux procédés, l'un utilisant une résine positive permettant de fabriquer des transistors à plusieurs nanofils et l'autre utilisant une résine négative permettant de fabriquer des transistors à un nanofil. Nous détaillerons la mise au point de ces deux procédés dans le paragraphe suivant.

3.3.2.2 Développement d'un process sur résine positive pour la réalisation de transistors à plusieurs nanofils

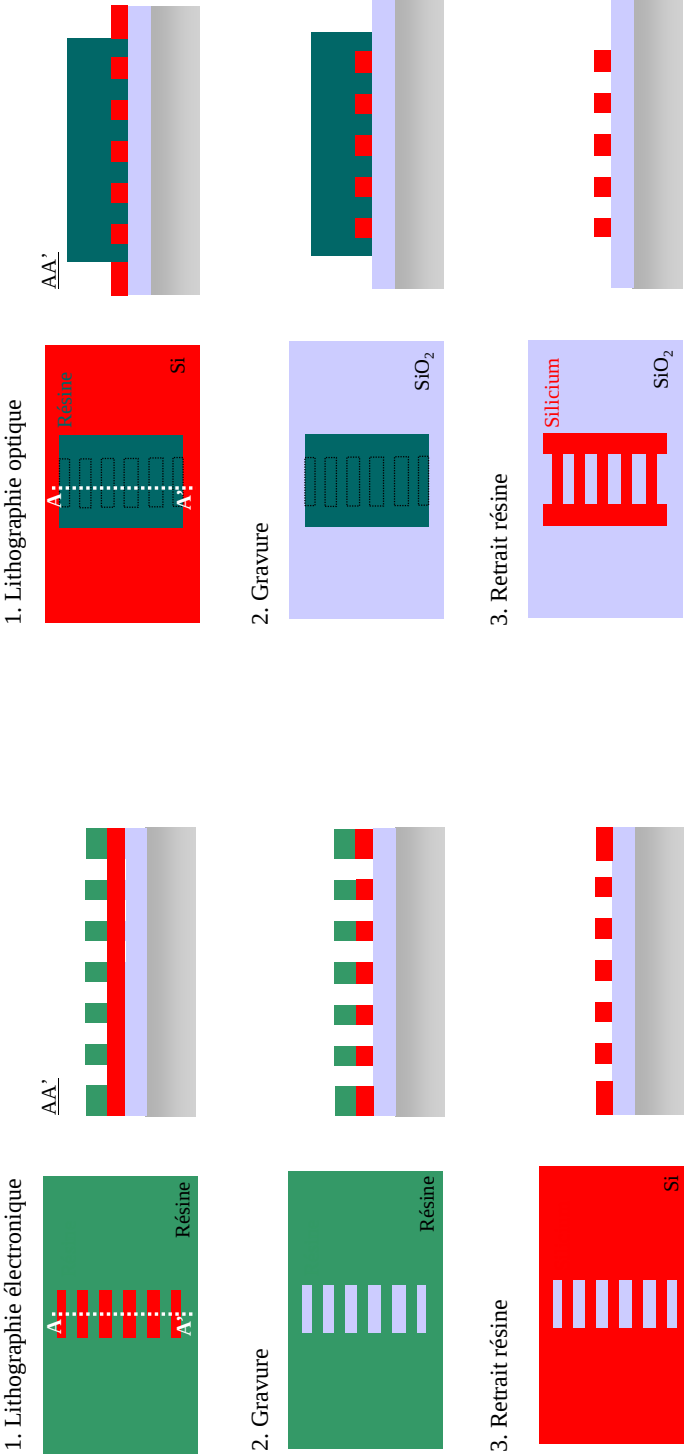
La réalisation de structures à plusieurs nanofils se fait en deux étapes de lithographie, l'une optique et l'autre électronique. Deux process peuvent être proposés pour aboutir à la réalisation de structures identiques. Afin de faciliter la compréhension du lecteur, nous décrirons les étapes technologiques sans détailler la valeur exacte des paramètres utilisés. **Pour une description détaillée des paramètres du process, le lecteur se rapportera à l'annexe D.** Dans cette section, nous nous concentrerons sur l'enchaînement des étapes technologiques et sur l'aspect lithographie. Les détails relatifs à la gravure seront rapportés à la section 3.3.3.

Process (a) Le process (a) comporte deux niveaux de lithographie.

- Niveau 1 : Lithographie électronique et gravure de l'espace inter nanofil
- Niveau 2 : Lithographie optique et gravure des îlots de silicium

L'idée est de réaliser dans un premier temps les nanofils (niveau 1) puis de les isoler du reste du substrat par une lithographie optique (niveau 2) afin d'obtenir une structure silicium à plusieurs nanofils.

Nous allons détailler ces deux niveaux que nous avons schématisés à la figure 3.14 :



(a) Niveau 1 : Lithographie électronique et gravure de l'espace inter nanofil

(b) Niveau 2 : Lithographie optique et gravure des îlots de silicium

FIGURE 3.14 – Process sur résine positive pour la réalisation de transistors à plusieurs nanofils : process (a)

Les sections AA' correspondent à des vues de coupe.

Niveau 1 : Lithographie électronique et gravure de l'espace inter nanofil – Durant la lithographie électronique, le faisceau écrit l'espace inter nanofil. Après développement, l'espace interfil est ouvert (exemple d'un motif à 70 fils figure 3.15(a)). Ce motif est transféré par gravure dans la couche de silicium (figure 3.15(b)).

Dans le cas de ce process, il faut lors du niveau 2 aligner une lithographie optique sur une lithographie électronique (niveau 1). Des croix réalisées en lithographie électronique sont donc gravées en même temps que l'espace inter nanofil en vue de réaliser cet alignement.

On peut noter que les nanofils situés aux extrémités du motif sont adjacents à une zone gravée plus large (dimension $3\ \mu\text{m}$), ceci afin de pallier l'erreur de l'alignement optique du niveau 2.

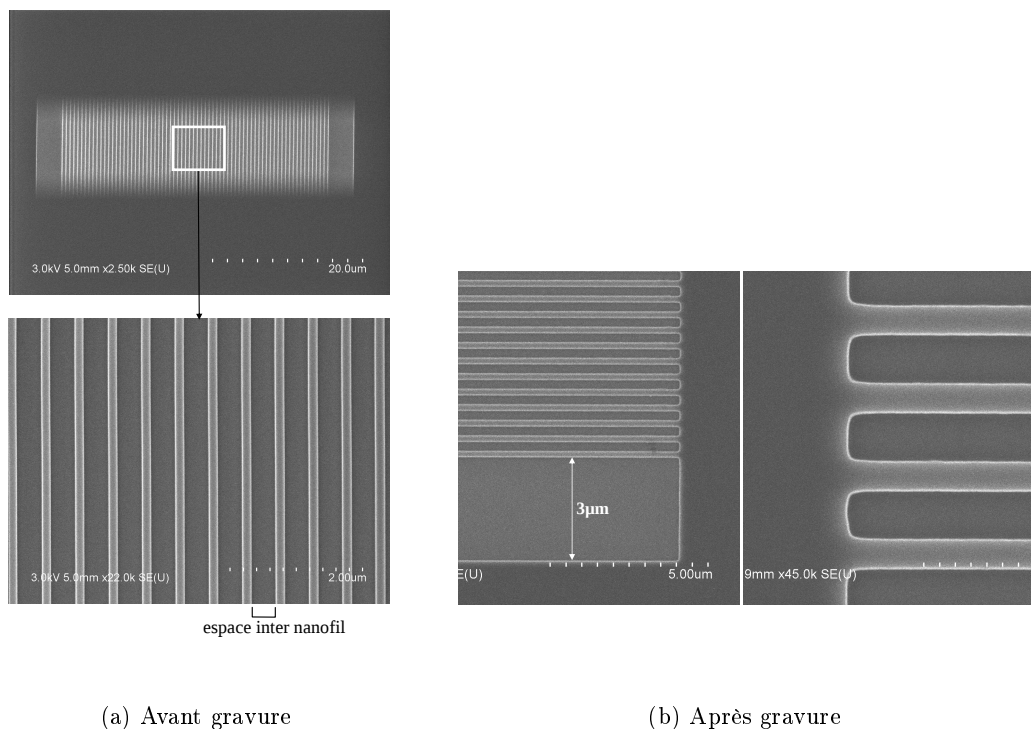


FIGURE 3.15 – Motif obtenu au niveau 1 (exemple d'une structure à 70 fils)

Niveau 2 : Lithographie optique et gravure des îlots de silicium – Cette étape consiste à protéger le motif à nanofils réalisé au niveau 1 et à graver le silicium qui l'entoure afin d'isoler électriquement le composant. La figure 3.16 présente les motifs obtenus.

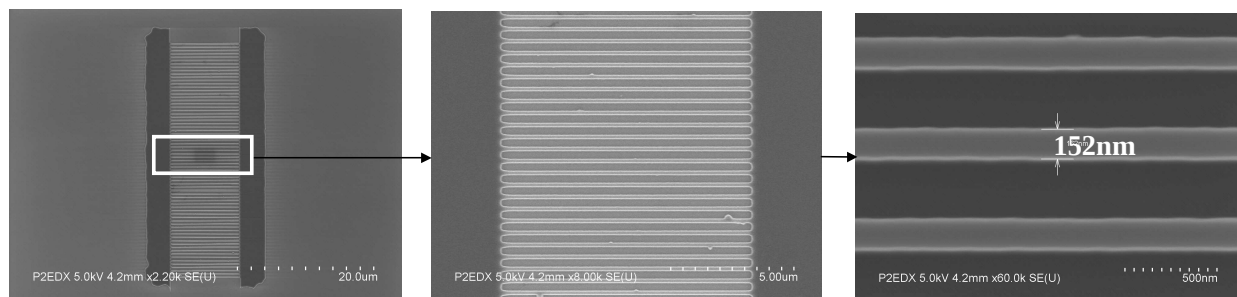


FIGURE 3.16 – Motif obtenu après le niveau 2 (exemple d'une structure à 70 fils)

Process (b) Le second process comporte trois niveaux de lithographie et permet l'obtention de structures identiques à celles du process (a). L'idée est de réaliser cette fois-ci l'étape de lithographie et gravure des nanofils après l'étape d'isolation des composants. Le process comporte trois niveaux :

- Niveau 1 : dépôt des marques d'alignement
- Niveau 2 : lithographie optique et gravure des îlots de silicium
- Niveau 3 : lithographie électronique et gravure de l'espace inter nanofil

L'ensemble des étapes technologiques de ce process est schématisé à la figure 3.17 :

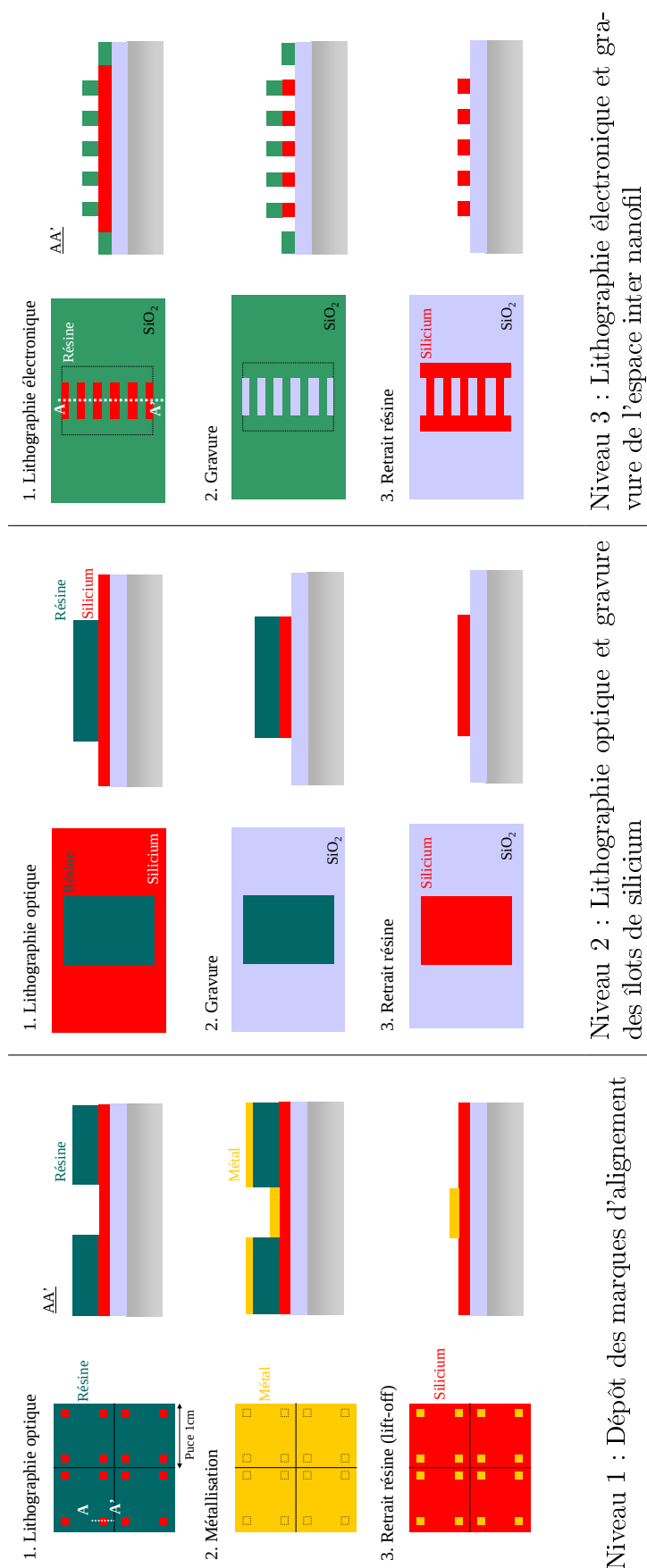


FIGURE 3.17 – Process sur résine positive pour la réalisation de transistors à plusieurs nanofils : process (b)

Les sections AA' correspondent à des vues de coupe.

Niveau 1 : dépôt des marques d'alignement – Ce process nécessite l'alignement d'une lithographie électronique (niveau 3) sur une lithographie optique (niveau 2). Pour réaliser un tel alignement, le nanomasqueur a besoin de marques repères (dans notre cas, un ensemble de carrés de $8\ \mu\text{m}$ de côté). Dans le mode "détection automatique des marques", le nanomasqueur est utilisé comme un microscope électronique à balayage détectant les électrons rétrodiffusés. Le faisceau balaie les marques et détecte le changement de contraste avec le substrat (figure 3.18). Après avoir repéré trois marques, le nanomasqueur peut s'aligner par rapport à celles-ci. L'alignement entre les différents niveaux peut se faire à $\pm 30\ \text{nm}$ près. Graver ces marques lors de la gravure du substrat (niveau 2) aurait été la solution la plus simple. Cependant, le contraste entre la silice et une épaisseur de $100\ \text{nm}$ de silicium est trop faible pour être détecté par la machine. C'est pourquoi nous avons été contraints de rajouter un niveau de lithographie permettant de faire des marques métalliques (Ti($10\ \text{nm}$)/Pt($80\ \text{nm}$)).

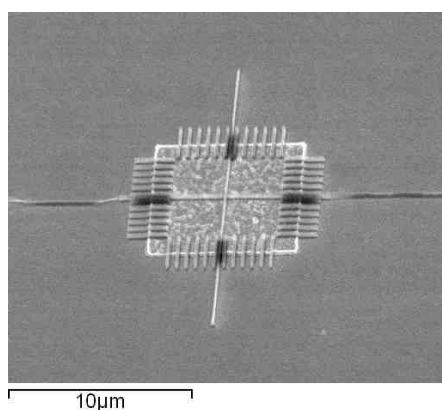


FIGURE 3.18 – Détection d'une marque d'alignement : le faisceau électronique balaie chaque côté du carré pour en déterminer son centre

Niveau 2 : Lithographie optique et gravure des îlots de silicium – Cette étape consiste à s'aligner par rapport au niveau 1 et à réaliser des îlots de silicium par lithographie optique et gravure. Le motif obtenu est présenté à la figure 3.19.

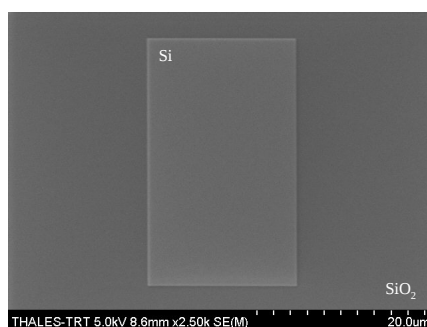


FIGURE 3.19 – Motif obtenu après le niveau 2

Niveau 3 : Lithographie électronique et gravure de l'espace inter nanofil – Cette étape consiste à lithographier puis graver l'espace inter fil afin de faire des îlots obtenus au niveau 2 des structures à nanofils. La figure 3.20 présente les structures obtenues dans le cas d'un motif à 70 nanofils.

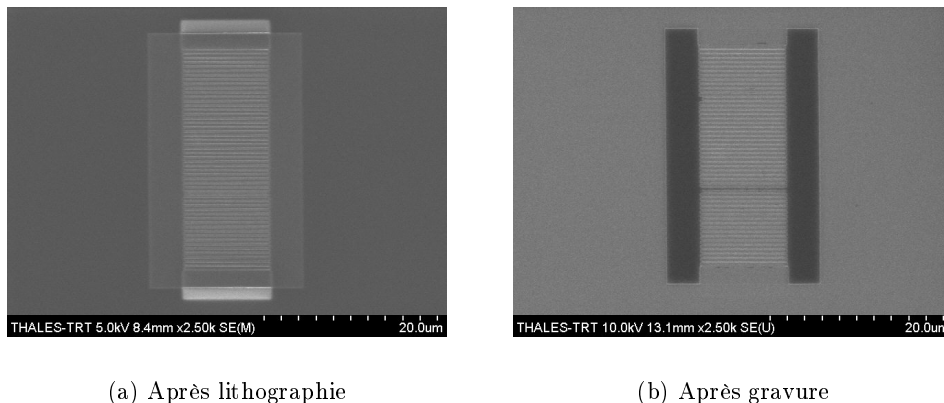


FIGURE 3.20 – Motif obtenu au niveau 3 (exemple d'une structure à 70 fils)

Comparaison des process (a) et (b) Les process (a) et (b) permettent la réalisation de structures identiques. Le process (a) est le premier process que nous avons développé, il nous a permis de réaliser les dispositifs qui seront caractérisés par la suite. Il ne comporte que deux niveaux, mais il demande un alignement optique délicat qui peut engendrer une non uniformité des motifs sur la plaque. C'est pourquoi nous avons développé dans un second temps le process (b) : celui-ci comporte un niveau supplémentaire mais ne pose pas de problème d'alignement et permet donc l'obtention de structures mieux définies.

Raccord de champ Des essais ont été effectués sur des structures comportant différents nombres de fils, de 10 à 70. Comme nous l'avons expliqué au paragraphe 3.3.2.1, en lithographie électronique, chaque motif est divisé en champs, eux-mêmes subdivisés en sous-champs. Nous avons travaillé avec des champs de $100\ \mu\text{m}$ et des sous-champs de $20\ \mu\text{m}$. Ainsi, dans le cas de la mise en parallèle de plus de 50 fils, ceux-ci sont répartis dans différents sous-champs. Comme on peut le voir sur l'image 3.21 prise en microscopie à force atomique, le masqueur électronique n'est pas capable de juxtaposer parfaitement deux sous-champs. Il y a toujours un léger décalage : c'est ce qu'on appelle un raccord de champ ou plus rigoureusement un "raccord de sous-champ".

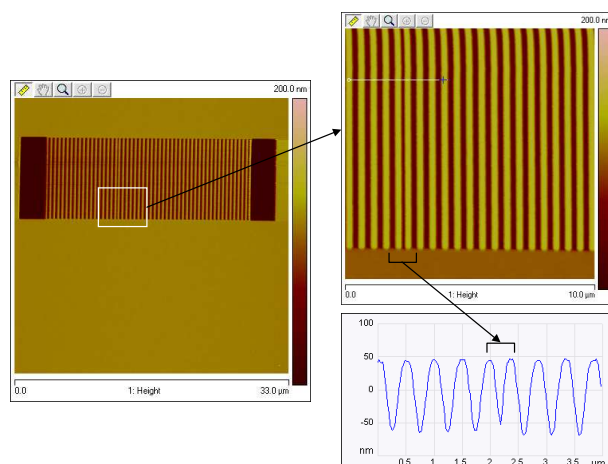


FIGURE 3.21 – Image AFM du raccord de champ sur un motif à 50 nanofils

Le raccord de champ est à l'origine d'une légère irrégularité dans le diamètre de deux de nos 50 ou 70 nanofils. La qualité du raccord de champ dépend de plusieurs paramètres : réglage de l'alignement de la colonne, taille des champs et des sous-champs, etc... Le raccord entre deux sous-champs est estimé à 10 nm dans les conditions optimales de lithographie.

3.3.2.3 Développement d'un process sur résine négative pour la réalisation de transistors à un nanofil

Le process proposé pour la réalisation de structures à un nanofil, dont les étapes sont détaillées à la figure 3.22, comporte un niveau de lithographie et est composé de trois étapes :

- une lithographie électronique sur résine négative
- une gravure du silicium
- le retrait du masque de résine.

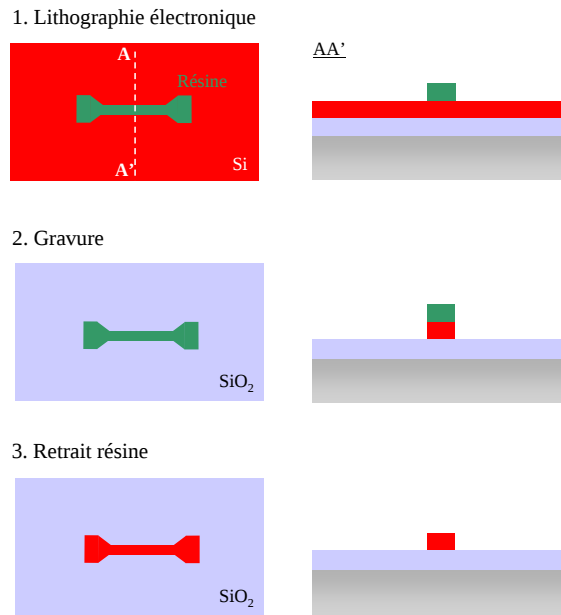


FIGURE 3.22 – Process sur résine négative pour la réalisation de transistors à un nanofil

Choix de la résine Dans le cas d'une résine positive, la zone exposée se retire lors du développement. Nous avons pu utiliser ce type de résine pour les structures à plusieurs nanofils en choisissant d'écrire l'espace inter fil et non les fils. Ceci n'est plus possible dans le cas des structures à un fil, la surface complémentaire du motif étant bien trop grande à écrire, comme le montre la figure 3.23. On a donc recours à une résine négative qui va permettre le retrait de la zone non exposée lors du développement.

Nous avons choisi de travailler avec la résine SilesQuioxane d'Hydrogène (HSQ). Outre ses propriétés électrosensibles haute résolution, la HSQ a la particularité d'avoir une structure proche de celle d'un oxyde de silicium [14]. La sélectivité entre la HSQ et le silicium à la gravure est donc élevée. Enfin, du fait de sa nature inorganique, elle provoque peu de redépôt des résidus de gravure.

Mise au point de l'étape de lithographie électronique Dans ce process, nous utilisons une résine négative sur laquelle notre laboratoire n'avait pas d'expérience. Nous avons donc développé l'intégralité du process. C'est ce que nous détaillerons dans les lignes suivantes.

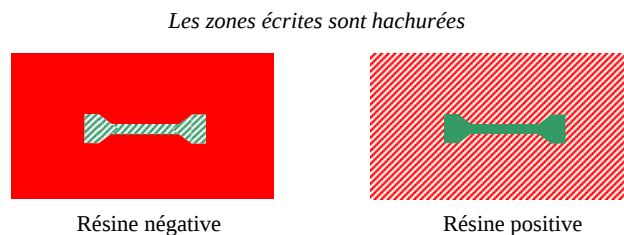


FIGURE 3.23 – Comparaison des process résine positive/résine négative dans le cas des structures à un nanofil

Etude de la dose Nous utilisons une solution commerciale de résine HSQ, la XR-1541 6% de Dow Corning. Cette solution est constituée de HSQ diluée dans du solvant MIBK permettant d'obtenir des épaisseurs de résine de 85 à 180 nm. La première étape de la mise au point a consisté à déterminer la vitesse de rotation permettant l'obtention de l'épaisseur de résine voulue. Nous avons choisi de travailler avec une épaisseur de 150 nm : cette valeur est suffisamment basse pour obtenir une résolution de 100 nm et nous donne une marge confortable pour la gravure de la couche de silicium. Cette épaisseur peut être obtenue avec une rotation de la tournette de 5000 trs/min avec gyrset. La seconde étape de la mise au point est la réalisation d'un test de dose. Celui-ci consiste à écrire un motif donné à différentes doses afin de déterminer celle permettant l'obtention du motif dans la géométrie voulue. La figure 3.24 présente le résultat du premier test de dose que nous avons réalisé. Une observation au microscope optique permet de voir que le motif est surexposé pour les doses supérieures à 30 C/m^2 (soit $3000 \mu\text{C/cm}^2$) : les motifs sont entourés d'un halo du fait des phénomènes de diffusion présentés précédemment (scattering).

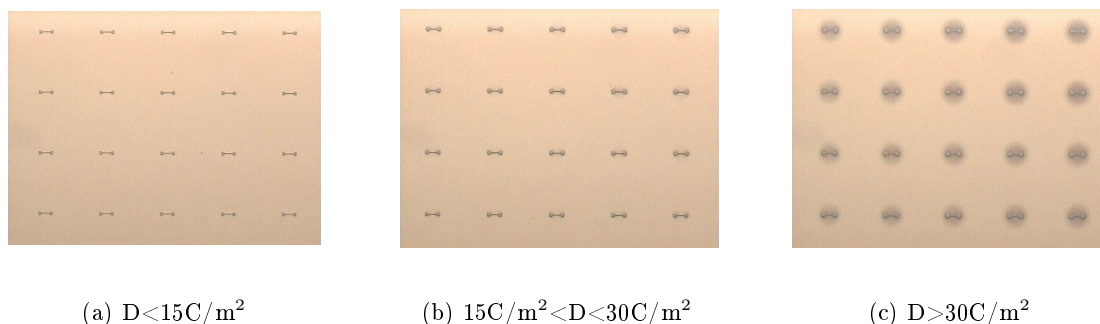


FIGURE 3.24 – Premier test de dose (observation au microscope optique)

Pour les doses inférieures à 30 C/m^2 , il est nécessaire de faire une mesure précise de la largeur des fils. Des images MEB ont ainsi été réalisées, la largeur des fils a été mesurée en se plaçant toujours au même grossissement. Les résultats sont synthétisés sur le graphique 3.25. Celui-ci présente l'évolution de la largeur du fil en fonction de la dose pour des masques de 100 et 250 nm. Il montre que les valeurs obtenues avoisinent les valeurs des masques pour des doses comprises entre 4 et 8 C/m^2 . Pour une étude plus précise, nous allons réduire le pas d'excursion de la dose dans cette gamme de valeurs.

Le graphique 3.26 présente ainsi l'évolution de la largeur du fil pour des doses comprises entre 4 et 8 C/m^2 pour des masques de 100, 150, 200 et 250 nm.

Ce graphique montre que c'est pour une dose de 6 C/m^2 que les largeurs obtenues correspondent aux dimensions des masques. C'est donc cette dose que nous utiliserons pour réaliser

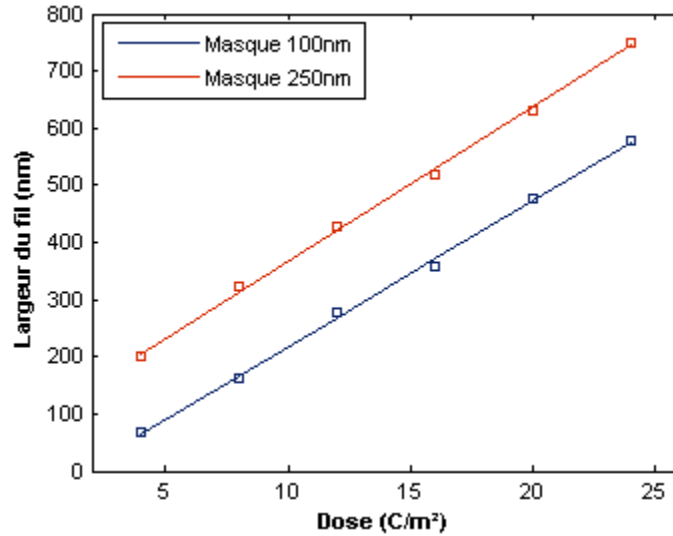


FIGURE 3.25 – Etude de la dose : évolution de la largeur du fil en fonction de la dose pour différentes géométries de masques

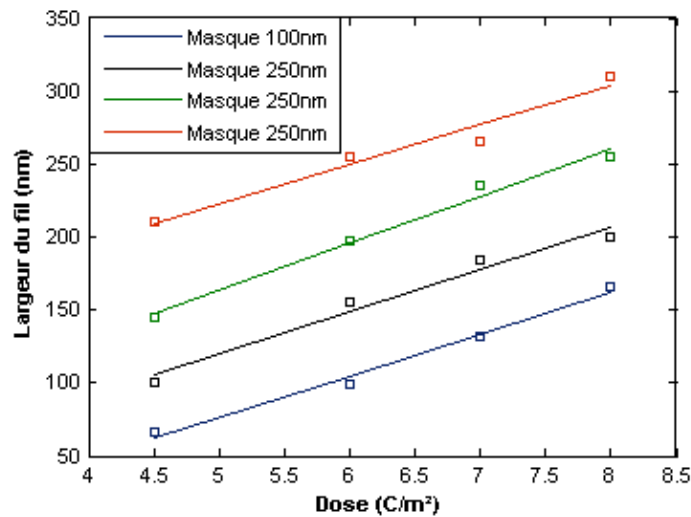


FIGURE 3.26 – Etude de la dose (pas d'excursion réduit) : évolution de la largeur du fil en fonction de la dose pour différentes géométries de masques

nos nanofils.

Structures réalisées La figure 3.27 présente des images MEB de structures à un nanofil que nous avons réalisées. Une observation tiltée nous permet de confirmer que la résine HSQ recouvre toujours notre structure après gravure (image (a)). Un traitement avec une solution d'HF très diluée permet le retrait de cette résine inorganique (image (b)) sans altérer la couche de silice enterrée du substrat.

Dans cette partie, nous nous sommes concentrés sur les aspects lithographie des différents process. Ceux-ci font également intervenir des étapes de gravure que nous allons maintenant préciser.

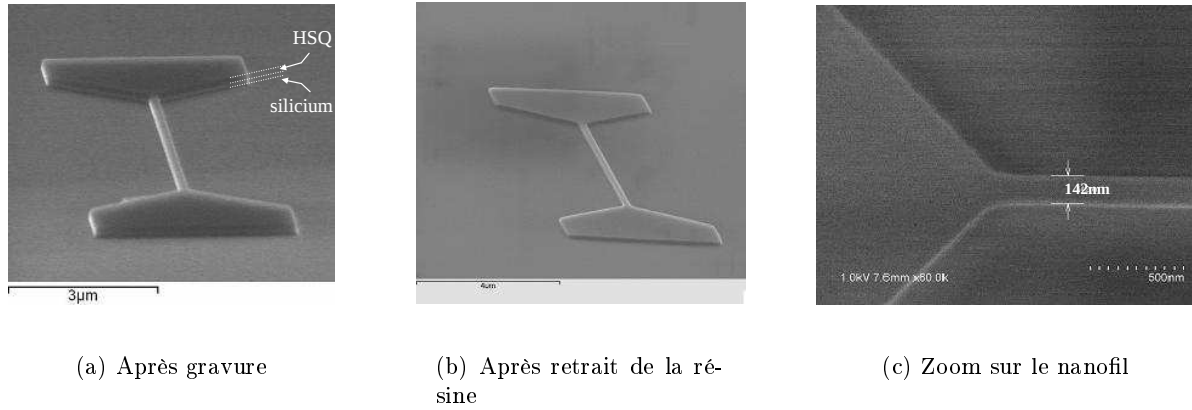


FIGURE 3.27 – Structure à un nanofil (observation MEB)

3.3.3 Transfert des motifs par gravure

Dans l'ensemble des procédés présentés, la gravure du silicium intervient pour définir des motifs micrométriques (îlots) ou nanométriques (nanofils).

3.3.3.1 Gravure humide et gravure sèche

La gravure d'un matériau peut se faire par voie chimique (attaque en solution) ou par voie sèche (attaque par un faisceau d'ions). Dans les lignes suivantes, nous présenterons ces deux types de gravure avant de déterminer laquelle est la plus avantageuse pour notre process.

Gravure humide La gravure humide consiste à plonger le substrat dans une solution qui va attaquer chimiquement la surface. Cette technique présente en général une bonne sélectivité et des vitesses de gravure élevées. La gravure humide permet la gravure isotrope (profil semi-sphérique) et anisotrope (profil droit) du silicium [15].

Gravure isotrope : Le mélange HNA ($\text{HF} + \text{HNO}_3 + \text{CH}_3\text{COOH}$) permet la gravure du silicium avec l'obtention de profils semi-sphériques (figure 3.28). Le mécanisme de gravure est le suivant : l'acide nitrique HNO_3 oxyde le silicium. L'oxyde formé est ensuite dissous par le HF . L'acide acétique CH_3COOH est présent pour limiter la dissociation de l'acide nitrique.

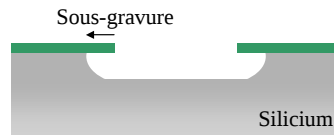


FIGURE 3.28 – Profil obtenu après gravure isotrope du silicium

La gravure isotrope engendre une gravure latérale appelée sous-gravure. Celle-ci est à l'origine d'une réduction latérale des dimensions du motif par rapport à celles du masque.

Gravure anisotrope : L'hydroxyde de potassium (KOH), l'hydroxyde de sodium (NaOH) et l'hydroxyde de tétraméthylammonium (TMAH) sont trois solutions de gravure qui attaquent le silicium selon des directions cristallographiques préférentielles. Le plan cristallin $[111]$ est celui qui présente la plus faible vitesse de gravure. Pour un substrat $[110]$, on obtiendra ainsi des profils droits tandis qu'un substrat $[100]$ donnera des flancs inclinés à $54,7^\circ$ (figure 3.29).

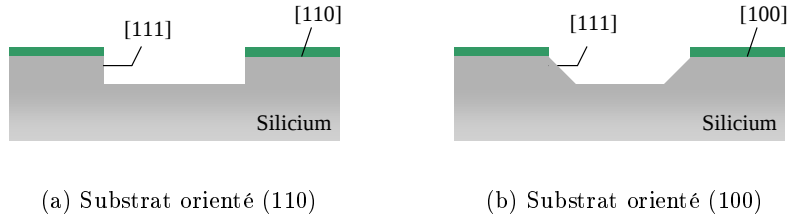


FIGURE 3.29 – Profils obtenus après gravure anisotrope du silicium

Gravure sèche Les techniques de gravure sèche exploitent des mécanismes d'interaction entre le matériau à graver et des particules (ions, radicaux), souvent générées par un plasma. Ces techniques ont l'avantage de permettre un contrôle fin des profils de gravure qui peuvent être isotropes ou anisotropes selon les paramètres choisis.

Choix de la technique de gravure Les techniques de gravure sèche [3] et humide [4] ont toutes deux été déjà utilisées pour la réalisation de nanofils de silicium. La mise en oeuvre de la gravure chimique semble plus simple du fait du nombre de paramètres réduit qu'il est possible de faire varier. Néanmoins, elle passe par l'utilisation d'un masque de silice ou de nitrure, ce qui impose une étape préalable de transfert du masque de résine à ce masque diélectrique. Cette étape peut s'avérer critique compte-tenu de la taille nanométrique de nos motifs et allonge le temps de process. De plus, dans notre cas, le retrait de ce masque est délicat puisqu'il faudra le graver par rapport à un autre diélectrique (la silice enterrée de notre wafer SOI). **Nous préférons donc utiliser la gravure sèche**, qui nous permettra d'utiliser un simple masque de résine, et éventuellement de faire varier notre profil de gravure. La technique de gravure sèche à notre disposition est la gravure ionique réactive (RIE), qui combine des mécanismes de gravure physique et chimique. Nous détaillerons dans les lignes suivantes son fonctionnement.

3.3.3.2 La gravure ionique réactive (RIE)

Principe La gravure ionique réactive (ou Reactive Ion Etching (RIE) en anglais) est une technique de gravure sèche qui a la particularité de faire intervenir des mécanismes physiques (attaque par bombardement d'ions) et chimiques (réactions en surface du matériau).

Le bâti est décrit par le schéma de principe de la figure 3.30. Une fois les gaz arrivés dans l'enceinte, celle-ci est amenée à une pression allant de un à quelques dizaines de mTorr. L'application d'une tension alternative sur l'électrode sur laquelle se trouve le substrat permet l'obtention d'un plasma. Celui-ci consiste en un mélange de plusieurs espèces (radicaux, ions positifs, électrons). Les ions et les radicaux vont interagir avec la surface du substrat et donner des produits volatils qui seront évacués par le système de pompage.

Le choix des paramètres de gravure (nature des gaz, débit, pression, puissance) permet de privilégier les mécanismes de gravure physique ou ceux de gravure chimique. Nous allons tout d'abord détailler ces deux mécanismes.

Composante chimique Lors de la formation du plasma sont générés des radicaux libres (entités possédant un ou plusieurs électrons non appariés sur leur couche externe) qui diffusent et réagissent chimiquement avec la surface de l'échantillon. Les produits de ces réactions, s'ils sont volatils, se désorbent de la surface et sont évacués, ce qui permet la gravure du matériau. Du fait de la nature chimique du mécanisme, celle-ci est sélective et isotrope.

Composante physique A chaque période de la tension, les électrons et les ions positifs sont accélérés vers le haut et vers le bas de la chambre. L'électrode inférieure étant isolée élec-

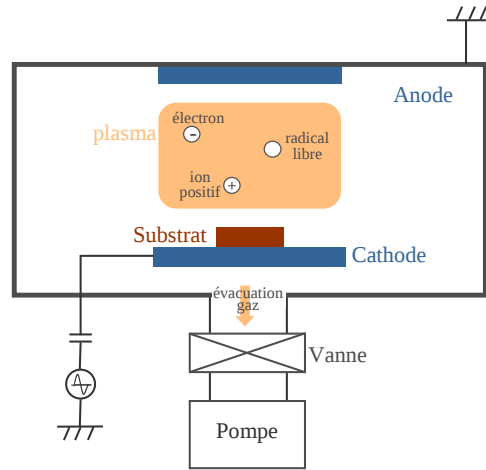


FIGURE 3.30 – Schéma de principe d'un bâti de RIE

triement pour le niveau continu, les électrons qui s'y adsorbent y créent une charge négative. Parallèlement, les ions créés dans le plasma étant plus lourds, ils bougent moins en réponse au champ électrique. Le plasma développe donc une charge positive. A cause de cette différence de potentiel, les ions positifs sont accélérés et bombardent la surface de l'échantillon avec une énergie cinétique élevée, entraînant la gravure du matériau. Du fait de sa nature physique, cette gravure n'est pas sélective et est anisotrope. On notera que le bombardement ionique de la surface augmente la cinétique de l'attaque chimique par les radicaux libres.

La figure 3.31 résume les deux mécanismes de gravure physique et chimique. Il convient de choisir judicieusement les paramètres pression, puissance, nature des gaz, débit afin de privilégier l'un ou l'autre de ces mécanismes.

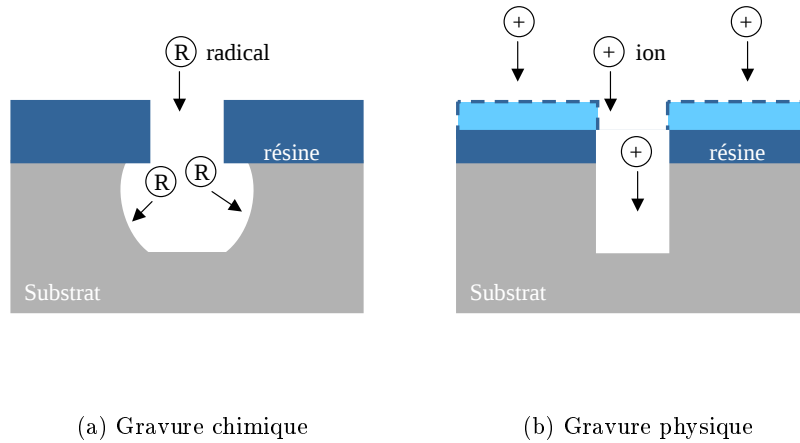


FIGURE 3.31 – Gravure chimique et physique

Détection de fin d'attaque Notre bâti est équipé d'un système de détection de fin d'attaque. Ce système mesure la variation de l'intensité du signal de réflexion d'un faisceau laser sur la couche gravée. La période du signal étant inversement proportionnelle à l'indice du matériau, le changement de matériau est détecté par un changement de période. Dans notre cas, nous pouvons ainsi facilement déterminer la fin de la gravure, la couche de silice enterrée du substrat SOI constituant notre couche d'arrêt.

3.3.3.3 Evolution des conditions de gravure vers l'anisotropie

La gravure de motifs micrométriques tels que les îlots de silicium n'est pas critique, au sens où un flanc un peu incliné ou une sous-gravure de quelques nanomètres n'est pas gênante. Pour cette gravure, nous avons donc utilisé un process fluoré basse pression et faible puissance classique au laboratoire.

La gravure de motifs nanométriques tels que les nanofils est, elle, beaucoup plus critique. Notre objectif étant de garder des largeurs de fil identiques à celles obtenues après lithographie électronique, il est souhaitable que la gravure soit la plus anisotrope possible. Afin de tendre vers les conditions d'anisotropie, nous avons étudié l'influence de certains paramètres sur le profil de gravure.

Choix de la méthode de caractérisation Un premier outil auquel on peut penser pour caractériser les flancs du nanofil est le microscope à force atomique (AFM). Il faut cependant être vigilant lors de l'interprétation des images. En effet, du fait du rapport d'aspect de la pointe, l'AFM ne donne pas toujours le profil réel de la structure. Comme l'illustre la figure 3.32, une pointe d'angle au sommet α ne peut pas imager les flancs d'un fil inclinés d'un angle inférieur à α : la pointe s'image elle-même.

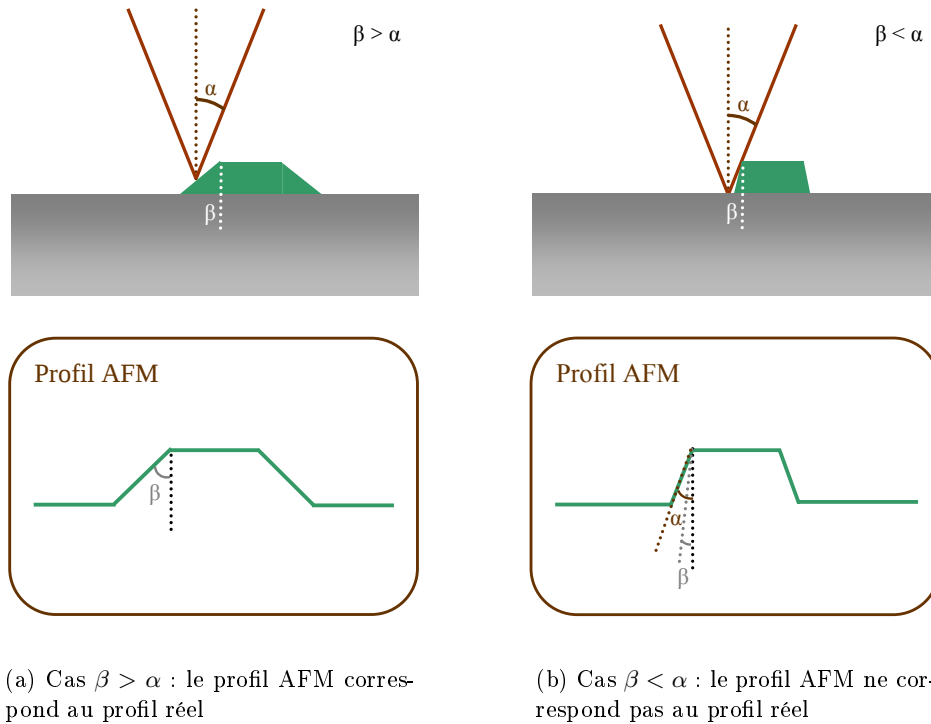


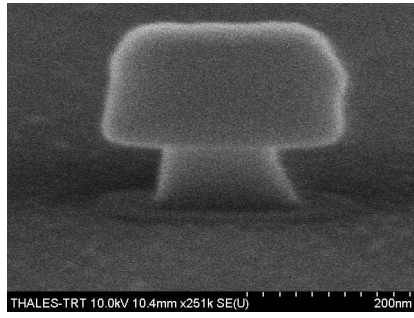
FIGURE 3.32 – Difficulté de la caractérisation AFM due au rapport d'aspect de la pointe

Une autre méthode classiquement utilisée pour étudier la section d'une structure consiste à cliver cette structure afin de la regarder en coupe au microscope électronique à balayage. Ce clivage ne peut pas être réalisé proprement sur nos nanostructures, d'une part en raison de leurs dimensions et d'autre part du fait de l'épaisseur du substrat ($600 \mu\text{m}$). Nous avons contourné cette difficulté en réalisant cette étude sur un motif test, à savoir un réseau de carrés de 200 nm de section, observés au MEB avec un angle proche de 90°C . La résine utilisée est la résine négative HSQ.

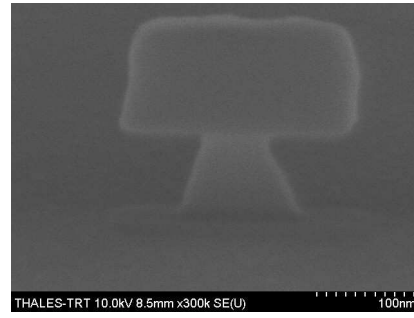
Résultats Les paramètres des gravures étudiées sont rassemblés dans le tableau 3.33 et les structures obtenues sont présentées à la figure 3.34. Sur ces images, la couche de résine HSQ n'a pas été retirée.

	SF ₆ (sccm)	O ₂ (sccm)	CHF ₃ (sccm)	Ar (sccm)	Pression (mT)	Puissance (W)	Temps (s)
SF ₆ faible puiss.	15				10	15	50
SF ₆ forte puiss.	15				10	75	30
SF ₆ /CHF ₃	10		40		10	20	220
SF ₆ /Ar/O ₂	15	10		10	10	75	45

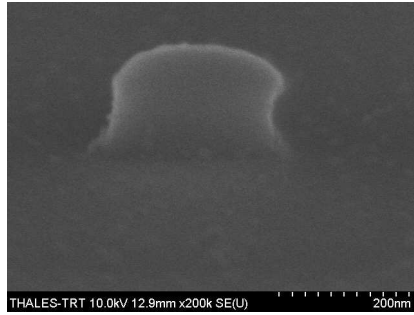
FIGURE 3.33 – Tableau récapitulatif des conditions de gravure



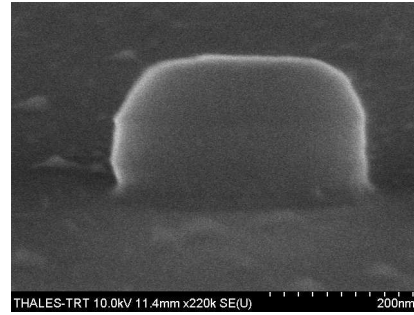
(a) SF₆ faible puissance



(b) SF₆ forte puissance



(c) SF₆/CHF₃



(d) SF₆/Ar/O₂

FIGURE 3.34 – Motifs obtenus avec différentes conditions de gravure

Commentons ces résultats.

Gravure fluorée (SF₆) Notre gravure de base est une gravure fluorée. Elle est référencée dans le tableau comme la gravure "SF₆ faible puissance". C'est cette gravure qui est utilisée pour le transfert des motifs micrométriques. Son principe est bien connu [16] : les radicaux F· s'adsorbent sur la surface et réagissent avec le silicium pour former spontanément soit le produit volatil SiF₄, soit un composé intermédiaire SiF_x qui évolue par réactions successives vers le produit volatil SiF₄. La désorption de ce produit dans la phase gazeuse induit la gravure du matériau.

Comme le montre la figure 3.34(a), les mécanismes chimiques dominent dans cette première gravure et provoquent une sous-gravure latérale importante. L'un des moyens pour favoriser la composante physique et donc l'anisotropie d'une gravure est d'augmenter le paramètre puissance, ce qui va permettre d'intensifier le flux d'ions incidents sur la surface. L'image 3.34(b) correspondant à la gravure "SF₆ forte puissance" montre que cette solution n'est pas efficace. La sous-gravure latérale reste importante, ce qui s'explique par le fait que l'augmentation de la puissance agit aussi sur la densité du plasma et donc sur sa concentration en espèces réactives. Du fait de l'augmentation de cette concentration, la vitesse de gravure chimique augmente. Le gain en anisotropie n'est donc pas significatif. On peut de plus noter que cette forte puissance engendre une érosion du masque de résine.

Au regard de ces résultats, nous nous sommes tournés vers des gravures opérant avec d'autres gaz et faisant intervenir une phase de passivation : les gravures fluorocarbonées.

Gravure fluorocarbonée (SF₆/CHF₃) Dans ce type de gravure, le SF₆ produit des radicaux F· qui réagissent chimiquement avec le silicium et forment le produit volatil SiF₄. Le CHF₃, par l'intermédiaire des radicaux CF₂·, permet la formation du Si_xC_yF_z, qui forme une couche de passivation protégeant le silicium. Le Si_xC_yF_z est qualifié d'inhibiteur. Les ions du plasma SF_x⁺ et CF_x⁺ découpent la couche de passivation plus efficacement au fond du motif que sur ses flancs, privilégiant ainsi la gravure anisotrope [17]. Ce mécanisme de passivation/gravure est schématisé à la figure 3.35.

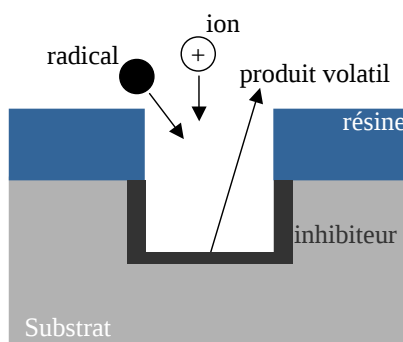


FIGURE 3.35 – Passivation des flancs lors d'une gravure avec inhibiteur

Le rapport des débits SF₆ et CHF₃ détermine l'équilibre passivation/gravure. Des essais déjà réalisés au laboratoire montrent qu'un rapport de 1 pour 4 favorise l'anisotropie de la gravure. L'image 3.34(c) montre en effet que la sous-gravure est largement réduite par ce procédé, mais que les flancs restent légèrement courbés.

Gravure SF₆/Ar/O₂ Cette gravure, proposée pour améliorer l'anisotropie de la gravure du silicium [18], est une gravure fluoro-oxygénée dans laquelle l'oxygène va être à l'origine de la formation de l'inhibiteur Si_xO_yF_z qui va permettre la passivation des flancs. L'addition d'un gaz noble comme l'argon provoque des bombardements d'ions inertes à la surface, ce qui renforce l'anisotropie de la gravure [19]. La combinaison de ces deux effets permet d'obtenir des flancs droits, comme le montre la figure 3.34(d).

Synthèse La gravure RIE permet d'obtenir une grande variété de profils. Nos premiers dispositifs (structures à plusieurs nanofils) ont été réalisés avec la gravure fluorée faible puissance.

Cette gravure induit une diminution latérale des dimensions du motif que nous avons dû contrôler. Dans un second temps, nous avons utilisé la gravure $\text{SF}_6/\text{Ar}/\text{O}_2$, qui permet une meilleure maîtrise des dimensions du nanofil. Cependant, nous verrons à la fin de ce chapitre (section 3.4.2) que cette gravure engendre une dégradation de la mobilité des porteurs.

Les étapes de lithographie électronique et gravure permettant la réalisation de structures à nanofil(s) de silicium ont maintenant été détaillées. Il reste à préciser l'étape de réalisation des contacts du transistor.

3.3.4 Réalisation des contacts du transistor

L'étape de réalisation des contacts du transistor est commune aux transistors à un ou plusieurs nanofils. Le procédé est décrit à la figure 3.36. Une lithographie est réalisée pour dessiner les contacts. On dépose ensuite le métal avant de faire le lift-off (retrait de résine).

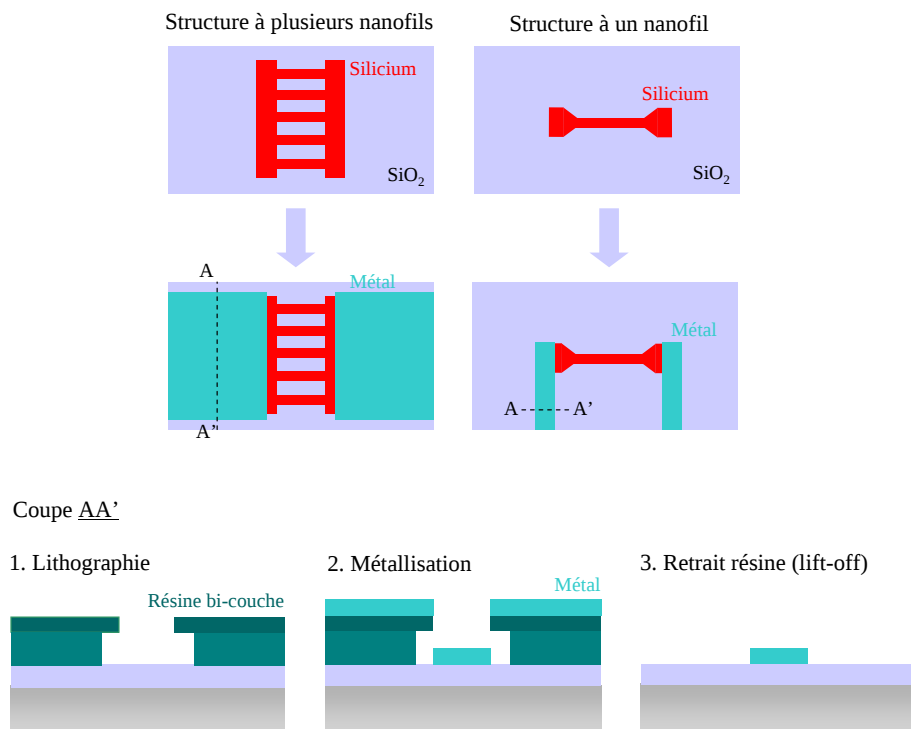


FIGURE 3.36 – L'étape de métallisation des contacts

Choix du procédé de dépôt Les deux procédés courants de dépôt de métaux sont les dépôts par évaporation et par pulvérisation. Nous avons privilégié le dépôt par évaporation car il a l'avantage d'être unidirectionnel et donc de ne pas recouvrir les flancs de la résine, ce qui facilite son retrait lors du lift-off. La figure 3.37 illustre la non conformité du dépôt : si l'on dépose un contact métallique de 40 nm d'épaisseur sur une structure silicium de 100 nm d'épaisseur, le dépôt par évaporation ne permet pas de recouvrir le flanc de cette marche. La non conformité du dépôt par évaporation, qui constitue son atout, est dans notre cas aussi un inconvénient. En déposant une épaisseur de métal de 150 nm, nous passons outre ce problème. Le métal utilisé est l'aluminium, qui a la particularité d'être un dopant p pour le silicium après un recuit adapté.

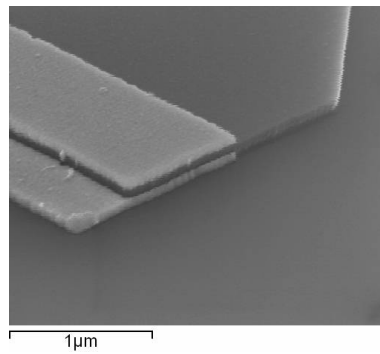
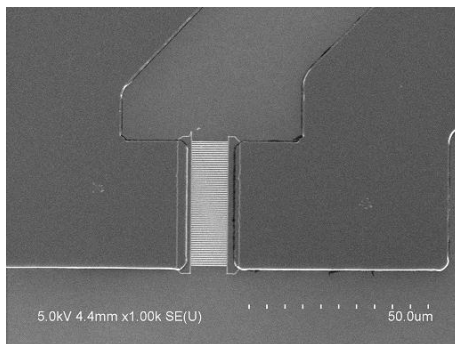


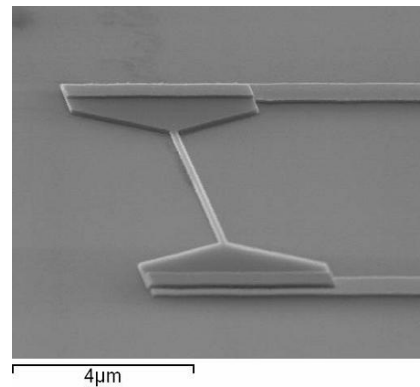
FIGURE 3.37 – Illustration de la non conformité du dépôt par évaporation

Afin d'améliorer la qualité des contacts silicium/métal, nous réalisons un décapage ionique in-situ dans le bâti d'évaporation. Celui-ci permet d'éliminer la couche d'oxyde natif qui recouvre le silicium et permet une meilleure adhérence du métal.

L'étape de métallisation des contacts conclut le process et mène à la réalisation de transistors à nanofil(s) fonctionnels, dont quelques images sont présentées à la figure 3.38.



(a) Plusieurs nanofils



(b) Un nanofil

FIGURE 3.38 – Transistors MOS à nanofil(s) de silicium : images MEB

3.4 Caractérisation électrique des transistors à l'air ambiant

Le procédé de fabrication de nos transistors ayant été détaillé, nous allons désormais présenter leur caractérisation à l'air ambiant.

3.4.1 Fonctionnement théorique du transistor

3.4.1.1 Rappel sur le transistor MOS

Le transistor MOSFET est constitué de deux zones dopées appelées source et drain et d'une électrode de commande appelée grille qui surplombe la zone du canal. La grille contrôle le courant entre source et drain par l'intermédiaire d'une capacité MOS (Métal Oxyde Semi-conducteur).

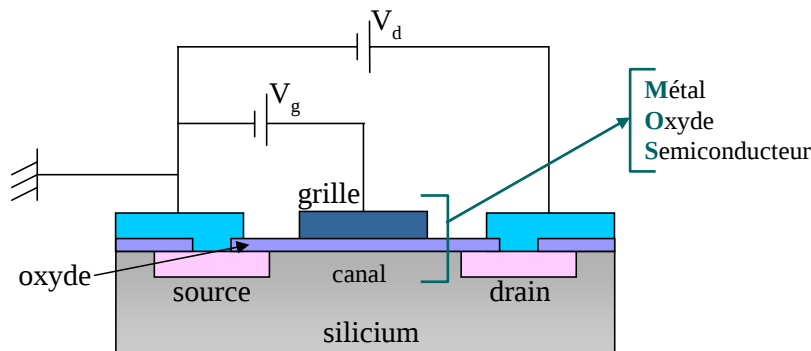


FIGURE 3.39 – Structure d'un MOSFET standard

Plusieurs zones de fonctionnement peuvent être définies pour cette capacité suivant la tension de polarisation entre grille et source. Ainsi, si l'on prend l'exemple de la capacité MOS sur substrat p, on peut définir (figure 3.40) :

- le régime d'accumulation ($V_g < 0$) : le canal est saturé en porteurs majoritaires (les trous)
- le régime de déplétion ($0 < V_g < V_t$) : V_t se définit comme la tension de seuil. Les porteurs majoritaires sont repoussés en profondeur ; restent les ions négatifs fixes
- le régime d'inversion ($V_g > V_t$) : les électrons (porteurs minoritaires) forment un canal dit d'inversion à la surface du silicium.

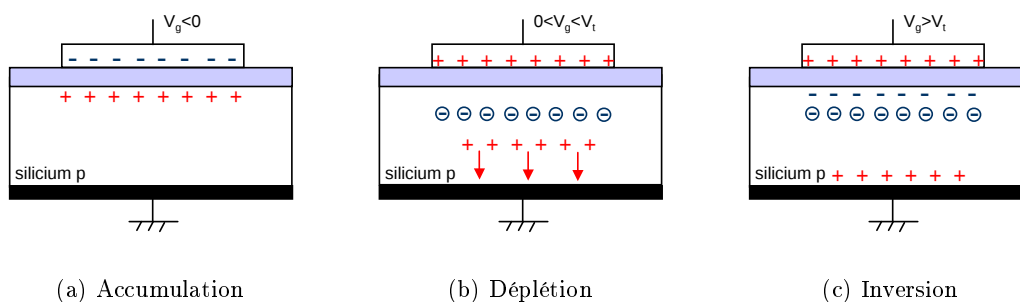


FIGURE 3.40 – Les régimes de la capacité MOS (cas d'un substrat p)

Les transistors MOS habituellement pris pour exemple sont les MOS à canal n normally-off. Ils sont réalisés sur des substrats p et les zones de contact sont redopées n^+ . Ainsi, ils sont non passants à $V_g = 0V$ et deviennent passants pour $V_g > V_t$ lors du régime d'inversion, les électrons formant alors un canal entre les deux zones dopées n^+ .

3.4.1.2 Cas de notre transistor

Rappel de la structure La structure de notre transistor est rappelée à la figure 3.41. La couche active du substrat SOI, qui constitue notre canal, est dopée p à 10^{18} atomes/cm³. Les zones de contact seront surdopées p⁺ par diffusion lors du recuit des contacts métalliques en aluminium. Notre transistor à canal p sera donc normally-on, c'est-à-dire passant à V_g nul, les trous formant un canal entre les deux zones p⁺.

Configuration back-gate Dans un premier temps, nous souhaitons caractériser nos transistors à sec. Notre transistor n'a pas de grille métallique classique déposée en surface du silicium ("top-gate") puisque notre objectif de réaliser une "grille moléculaire" nous impose de laisser le canal à nu. Nous avons donc utilisé le substrat bulk du SOI comme grille face-arrière et la couche de silice enterrée comme oxyde de grille. Cette configuration de mesure est dite "back-gate" (figure 3.41).

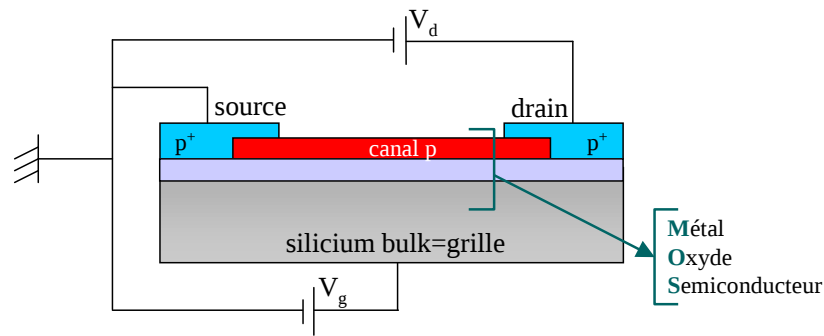


FIGURE 3.41 – Transistor MOS sur SOI en configuration back-gate

3.4.2 Caractérisation électrique

3.4.2.1 Description du banc de mesure

La caractérisation des transistors a été réalisée avec un banc de mesures sous pointes Karl Süss comprenant trois porte-pointes. Pour mesurer les réponses statiques des transistors, nous avons utilisé deux unités de source et mesure (un 2636 à 2 voies + un 2535 à une voie de la société Keithley). Celles-ci sont pilotées via un port GPIB par le logiciel ACS Lite (figure 3.42). Les caractéristiques sont réalisées en configuration back-gate : la tension V_g est imposée entre l'électrode source et le substrat bulk du SOI qui joue le rôle de grille.

Avec ce banc, nous avons réalisé les caractéristiques statiques $I_d(V_d)$ à V_g constant et $I_d(V_g)$ à V_d constant. Ces caractérisations nous ont permis d'extraire un certain nombre de paramètres utilisés classiquement pour la caractérisation des transistors MOS.

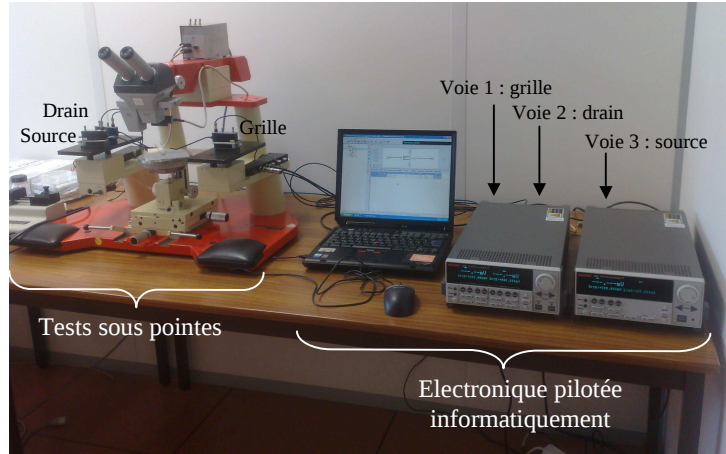


FIGURE 3.42 – Banc de caractérisation des transistors

3.4.2.2 Caractéristiques mesurées

Les caractéristiques typiques d'un transistor à 70 nanofils et à 1 nanofil ($W=150\text{nm}$, $L=10\mu\text{m}$) sont présentées respectivement aux figures 3.43 et 3.44, en échelle linéaire et logarithmique.

Transistors à 70 nanofils de largeur 150 nm

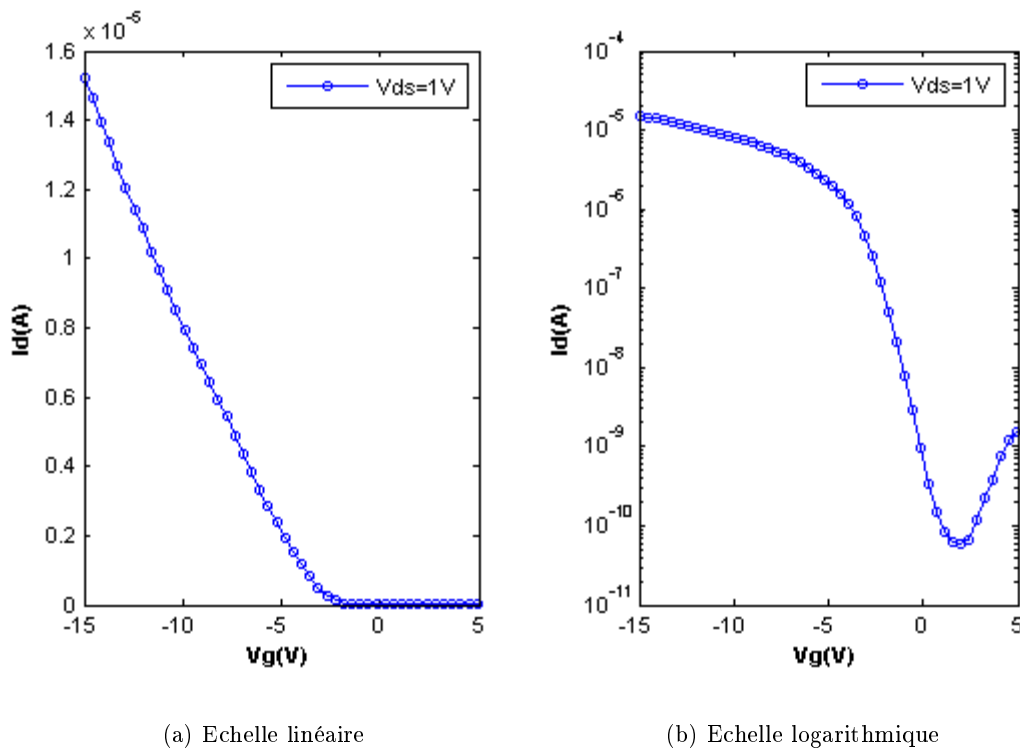
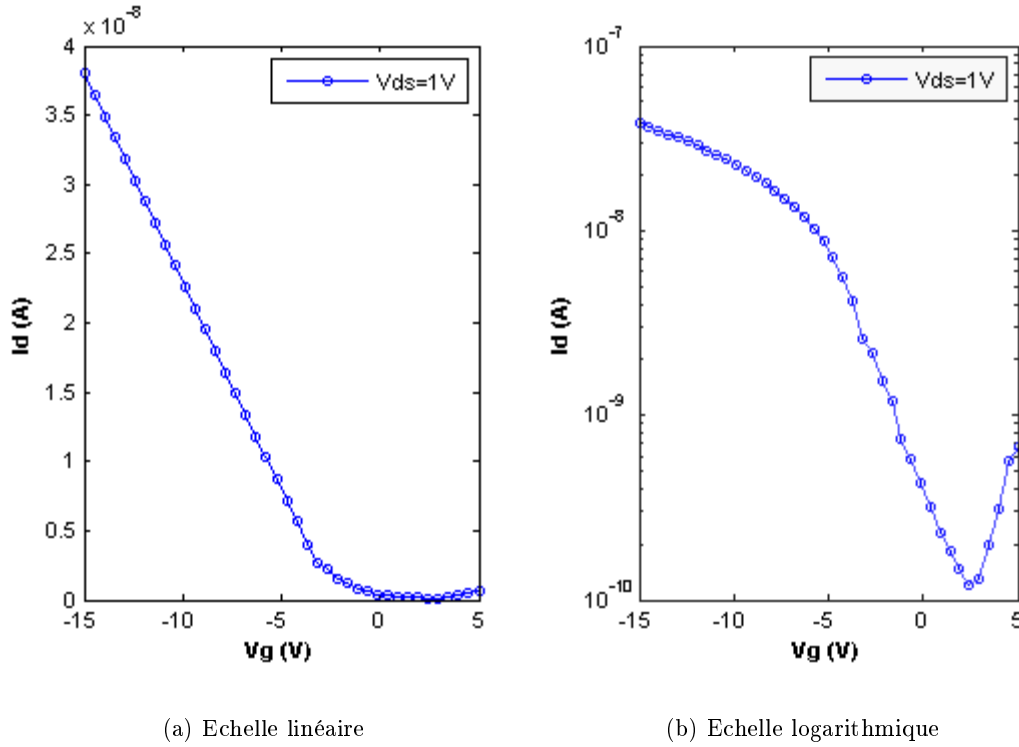


FIGURE 3.43 – Caractéristique $I_d=f(V_g)$ à V_d constant typique d'un transistor à 70 nanofils de largeur 150 nm

Transistors à un nanofil de largeur 150 nm


 FIGURE 3.44 – Caractéristique $I_d=f(V_g)$ à V_d constant typique d'un transistor à 1 nanofil de largeur 150 nm

Les caractéristiques montrent un comportement de transistor MOS à canal p : les transistors sont passants pour V_g négatif. On peut cependant constater qu'ils ne sont pas normally-on. Ceci s'explique par le fait que les contacts n'ont pas pu être recuits en raison de difficultés matérielles et qu'ils ne sont donc pas ohmiques. Nos transistors montrent ainsi un comportement de MOS à barrière Schottky [20].

Le diagramme de bandes d'un transistor à barrière Schottky¹ est présenté à la figure 3.45.

Les contacts n'étant pas ohmiques, il existe une barrière entre le métal et le semi-conducteur que les porteurs ne peuvent franchir à V_g nul. Pour les tensions V_g négatives, l'épaisseur de cette barrière diminue et les trous peuvent la franchir par effet tunnel (figure 3.45(a)). Le transistor fonctionne alors en accumulation. Pour les tensions V_g positives, les électrons franchissent la barrière amincie (figure 3.45(b)). Le transistor fonctionne alors en régime d'inversion.

Les barrières Schottky en mode inversion et accumulation, notées respectivement Φ_{Bn} et Φ_{Bp} , se définissent de la manière suivante :

$$\Phi_{Bn} = \Phi_M - \chi$$

$$\Phi_{Bp} = E_g - \Phi_{Bn}$$

1. Par convention, on choisit pour les deux schémas la source comme étant la source des électrons

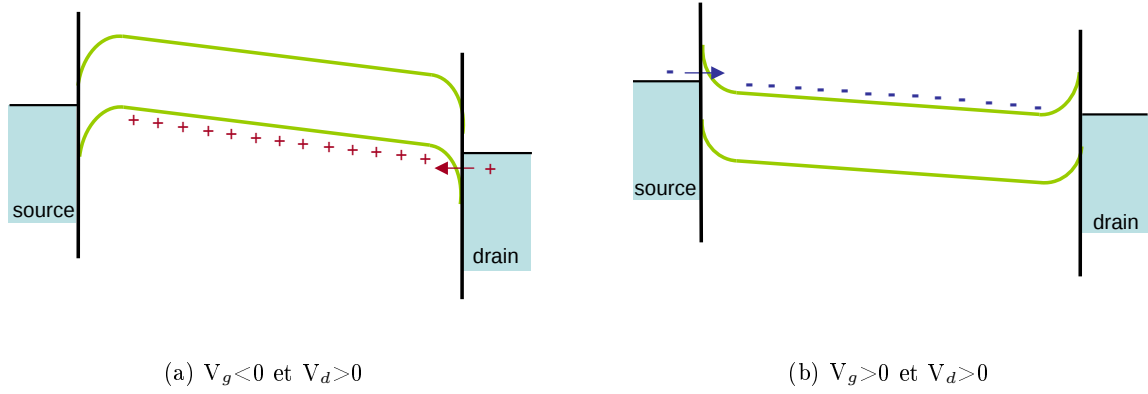


FIGURE 3.45 – Diagramme de bandes d'un transistor à barrière Schottky

Φ_M est le travail de sortie du métal (eV)

χ est l'affinité électronique du silicium (eV)

E_g est la largeur de bande interdite du silicium (eV)

Pour un contact aluminium sur silicium non recuit, on peut estimer Φ_{Bn} à 0,72eV et Φ_{Bp} à 0,58eV [21]. Le fait que le transistor conduise moins en mode inversion est donc cohérent avec la valeur élevée de Φ_{Bn} .

3.4.2.3 Extraction des paramètres caractéristiques du transistor

D'une manière générale, les paramètres caractéristiques du transistor MOS planaire peuvent être repris pour caractériser un transistor MOS à nanofils.

La mobilité L'extraction de la mobilité des porteurs majoritaires se fait en considérant le fonctionnement en régime linéaire du transistor. En effet, pour les faibles V_d et pour $V_g > V_t$, la relation entre le courant de drain I_d et les tensions V_g et V_d est de la forme [22] :

$$I_d = \frac{W}{L} \mu_0 c_{Ox} (V_g - V_t) V_d$$

μ_0 mobilité des porteurs majoritaires ($\text{m}^2/\text{V.s}$)

W largeur du canal (μm)

L longueur du canal (μm)

c_{Ox} capacité de l'oxyde de grille par unité de surface (F/m^2)

V_t tension de seuil (V)

Cette expression, valable pour les transistors à contacts ohmiques, reste valable pour les transistors à barrière Schottky car, pour V_g suffisamment grand, la tension de grille a une action plus importante sur la concentration des porteurs que sur la courbure de bande des contacts.

En pratique, la caractéristique $I_d = f(V_g)$ peut être interpolée linéairement pour V_g suffisamment négatif. La pente de la droite résultant de cette interpolation nous permet de calculer la valeur de la mobilité μ_0 .

Dans le cas d'un transistor à plusieurs nanofils, la démarche est la même à un facteur multiplicatif près :

$$I_d = n \cdot \frac{W}{L} \mu_0 c_{Ox} (V_g - V_t) V_d$$

n nombre de nanofils

La valeur de mobilité des trous pour les transistors à 70 nanofils est de $72 \text{ cm}^2/\text{V.s}$. Elle peut être comparée favorablement aux $56 \text{ cm}^2/\text{V.s}$ de Stern *et al.* [4] sur des structures de dimensions comparables.

La valeur de mobilité obtenue pour les transistors à un nanofil est de $17 \text{ cm}^2/\text{V.s}$. Cette faible valeur peut s'expliquer par la gravure qui a été utilisée. Alors que les transistors à 70 nanofils ont été réalisés avec une gravure fluorée faible puissance au cours de laquelle les flancs des motifs ne sont que peu exposés aux ions, les transistors à un fil ont été réalisés avec une gravure $\text{SF}_6/\text{O}_2/\text{Ar}$ qui a été choisie pour son caractère anisotrope. Au cours de cette gravure, les flancs du nanofil ne sont pas protégés, ils subissent même un bombardement assez intense des ions argon. Cette différence de gravure peut expliquer les variations de mobilité constatées.

Rapport on/off Le courant $I_{d_{off}}$ est le courant de drain quand le transistor est bloqué. Il définit le courant de fuite du transistor. Le courant $I_{d_{on}}$ est le courant de drain maximal quand le transistor est passant. Le rapport on/off est le quotient de ces deux valeurs $\frac{I_{d_{on}}}{I_{d_{off}}}$.

La caractéristique $I_d(V_g)$ à V_d constant est souvent représentée avec une échelle logarithmique, ce qui permet une lecture facile du rapport on/off. Nos transistors à 70 nanofils ont un rapport on/off de 5 ordres de grandeur, ce qui correspond à la valeur attendue. Par contre, le rapport on/off des transistors à un nanofil ne correspond pas à nos attentes, du fait de la faible valeur du courant on. Celle-ci peut être attribuée à la faible mobilité et donc à la gravure utilisée.

L'inverse de la pente sous le seuil L'inverse de la pente sous le seuil S définit la tension de grille à appliquer pour faire varier le courant de drain d'une décade. Elle est représentative de la vitesse de commutation du transistor entre son état passant et son état non passant. Par abus de langage, on parlera souvent de la "pente sous le seuil" pour désigner S .

Exprimée en V/décade, elle se définit dans le régime sous le seuil du transistor par l'équation [23] :

$$S = \frac{kT}{q} \ln(10) \left(1 + \frac{C_d + C_{it}}{C_{Ox}} \right)$$

C_d capacité associée à la zone de déplétion du semi-conducteur (F)

C_{Ox} capacité de l'oxyde de grille (F)

C_{it} capacité associée aux états d'interface (F)

q charge élémentaire (C)

T température (K)

k constante de Boltzmann (eV/K)

La pente sous le seuil est liée à la capacité de l'oxyde de grille. Nous caractérisons nos transistors en configuration back-gate, notre épaisseur d'oxyde est ainsi celle de la silice enterrée du wafer SOI soit 200 nm, ce qui est beaucoup plus important que dans le cas d'un transistor classique doté d'une top-gate. Notre pente sous le seuil est ainsi autour de 1V/déc. Nous proposerons à la section 4.2.1 du chapitre 4 une autre manière de caractériser les transistors qui permettra de s'affranchir de cette épaisseur.

Synthèse Le design des transistors et le développement des procédés permettant leur fabrication ont été intégralement réalisés au cours de la thèse. Cet effort technologique a permis la réalisation de transistors à nanofils fonctionnels dont les performances peuvent être encore optimisées mais qui sont déjà satisfaisantes pour une application détection. Nous nous sommes ainsi concentrés durant la dernière partie de la thèse sur la réalisation de mesures en solution et la validation du fonctionnement du transistor en mode capteur.

Références

- [1] A.A. Talin, L.L. Hunter, F. Léonard, and B. Rokad. Large area, dense silicon nanowire array chemical sensors. *Applied Physics Letters*, 89 :153102, 2006.
- [2] XT Vu, R. GhoshMoulick, JF Eschermann, R. Stockmann, A. Offenhäusser, and S. Ingebrandt. Fabrication and application of silicon nanowire transistor arrays for biomolecular detection. *Sensors & Actuators : B. Chemical*, 2008.
- [3] Z. Li, Y. Chen, X. Li, TI Kamins, K. Nauka, and RS Williams. Sequence-specific label-free DNA sensors based on silicon nanowires. *Nano Letters*, 4(2) :245–247, 2004.
- [4] E. Stern, J.F. Klemic, D.A. Routenberg, P.N. Wyrembak, D.B. Turner-Evans, A.D. Hamilton, D.A. LaVan, T.M. Fahmy, and M.A. Reed. Label-free immunodetection with CMOS-compatible semiconducting nanowires. *Nature*, 445(7127) :519–522, 2007.
- [5] N. Elfström, AE Karlström, and J. Linnros. Silicon nanoribbons for electrical detection of biomolecules. *Nano letters*, 8(3) :945, 2008.
- [6] P.E. Sheehan and L.J. Whitman. Detection limits for nanoscale biosensors. *Nano Lett*, 5(4) :803–807, 2005.
- [7] P.R. Nair and M.A. Alam. Design considerations of silicon nanowire biosensors. *IEEE Transactions on Electron Devices*, 54(12) :3400, 2007.
- [8] M. Bruel, B. Aspar, and A.J. Auberton-Herve. Smart-Cut : a new silicon on insulator material technology based on hydrogen implantation and wafer bonding. *Japanese Journal of Applied Physics*, 36(part 1) :1636–1641, 1997.
- [9] A. Kim, C.S. Ah, H.Y. Yu, J.H. Yang, I.B. Baek, C.G. Ahn, C.W. Park, M.S. Jun, and S. Lee. Ultrasensitive, label-free, and real-time immunodetection using silicon field-effect transistors. *Applied Physics Letters*, 91 :103901, 2007.
- [10] [http ://www.srim.org/](http://www.srim.org/).
- [11] WE Beadle, JCC Tsai, and RD Plummer. *Quick reference manual for silicon integrated circuit technology*. John Wiley & Sons, 1985.
- [12] SM Sze. *Physics of semiconductor devices* 2nd Edition. pages 28–29, 1981.
- [13] AN Broers. Resolution limits for electron-beam lithography. *IBM Journal of Research and Development*, 32(4) :502–513, 1988.
- [14] AE. Grigorescu and CW. Hagen. Resists for sub-20-nm electron beam lithography with a focus on HSQ : state of the art. *Nanotechnology*, 20(292001) :1–231, 2009.
- [15] B. Bhushan. *Springer handbook of nanotechnology*. Springer, 2006.
- [16] D.M. Manos and D.L. Flamm. *Plasma etching : an introduction*. Academic Press, Inc, Harcourt Brace Jovanovich, 1989.
- [17] H. Jansen, H. Gardeniers, M. De Boer, M. Elwenspoek, and J. Fluitman. A survey on the reactive ion etching of silicon in microtechnology. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 6 :14–28, 1996.
- [18] SA Rosli, AA Aziz, and HA Hamid. Characteristics of RIE SF₆/O₂/Ar Plasmas on n-Silicon Etching. *IEEE International Conference on Semiconductor Electronics, 2006. ICSE'06*, pages 851–855, 2006.
- [19] GC Schwartz and PM Schaible. Reactive ion etching of silicon. *J. Vac. Sci. Technol.*, 16.
- [20] S.M. Koo, M.D. Edelstein, Q. Li, C.A. Richter, and E.M. Vogel. Silicon nanowires as enhancement-mode Schottky barrier field-effect transistors. *Nanotechnology*, 16 :1482–1485, 2005.
- [21] SM Sze. *Physics of semiconductor devices* 2nd Edition. pages 291–292, 1981.
- [22] SM Sze. *Physics of semiconductor devices* 2nd Edition. pages 440–441, 1981.
- [23] SM Sze. *Physics of semiconductor devices* 2nd Edition. pages 446–447, 1981.

Chapitre 4

Mesures en solution

Sommaire

4.1	Intégration de la puce dans un environnement microfluidique	114
4.1.1	Adaptation du procédé technologique à une utilisation du transistor en mode capteur	114
4.1.1.1	Passivation du transistor	114
4.1.1.2	Design de la puce	116
4.1.2	Réalisation d'un système microfluidique	116
4.1.2.1	Dimensionnement du canal	116
4.1.2.2	Fabrication du canal	117
4.1.2.3	Utilisation d'un commutateur	118
4.1.3	Influence de l'actionnement utilisé pour la circulation du fluide	118
4.1.3.1	Pompe péristaltique	118
4.1.3.2	Pousse-seringues	120
4.1.4	Banc de mesures en solution	122
4.2	Validation du fonctionnement du transistor en mode capteur	123
4.2.1	Mesure préliminaire : grille "liquide"	123
4.2.2	Suivi d'une variation de pH	124
4.2.2.1	Parallèle entre la détection de pH et la biodétection	124
4.2.2.2	Suivi du pH en temps réel sur une large gamme	125
4.2.2.3	Etude de la réversibilité du capteur	127
4.2.2.4	Remarque sur la linéarité de la réponse	129
4.2.2.5	Optimisation de la sensibilité en fonction de la tension de grille	130
4.2.2.6	Temps de réponse	132
4.2.3	Remarque sur les méthodes de mesure électrique	133
4.3	Etude de la sensibilité aux ions métalliques alcalins	135
4.3.1	Contexte de l'étude	135
4.3.2	Variation de la concentration en NaCl de la solution	135
	Références	138

Le procédé technologique permettant la réalisation du transistor a été présenté au chapitre précédent. Il s'agit désormais d'adapter le transistor à une utilisation en fonctionnement capteur. Nous détaillerons dans ce chapitre l'intégration de la puce à un environnement microfluidique avant de présenter les mesures réalisées en milieu liquide.

4.1 Intégration de la puce dans un environnement microfluidique

La réalisation de mesures en solution impose un certain nombre de contraintes, à la fois sur le procédé technologique et sur le design. Nous aborderons successivement ces deux points dans cette section.

4.1.1 Adaptation du procédé technologique à une utilisation du transistor en mode capteur

4.1.1.1 Passivation du transistor

Afin d'isoler les contacts métalliques du liquide, nous avons rajouté au procédé présenté au chapitre 3 un dernier niveau de lithographie permettant la passivation de la puce. Cette couche de passivation doit évidemment être ouverte au niveau des nanofils, afin qu'ils puissent, eux, être exposés à la solution.

Choix de la technique de passivation Dans la littérature, les matériaux utilisés sont des résines époxy ou des diélectriques (nitrure [1], silice [2]). Nous avons choisi d'utiliser la silice car le mouillage de cette couche est faible, ce qui facilite les mesures préliminaires avec dépôt de gouttes par micropipette.

Un premier procédé pour réaliser cette couche de passivation consiste à déposer une couche de diélectrique par la technique classique de PECVD (dépôt chimique en phase vapeur assisté par plasma), puis à faire une ouverture par une lithographie optique suivie d'une gravure. La difficulté de ce procédé est que la gravure doit être très sélective pour ne pas entamer la silice enterrée du wafer SOI dont est constitué l'espace inter fil.

Pour contourner cette difficulté, il est possible d'utiliser une technique de lift-off. Ainsi, si l'on prend l'exemple du process proposé par le groupe de Lieber [1], le diélectrique est déposé directement après la métallisation avec le même niveau de masque de lithographie. La résine est ensuite retirée (étape de lift-off), entraînant avec elle le diélectrique dans les zones non ouvertes. Comme l'illustre la figure 4.1, cette méthode suppose de bien maîtriser le profil de la résine, afin que le diélectrique recouvre complètement les flancs de la métallisation. De plus, le dépôt du diélectrique doit se faire à basse température pour ne pas endommager la résine.

En ce qui nous concerne, nous avons choisi d'utiliser une technique de lift-off, mais nous avons préféré recouvrir l'ensemble de la puce et n'ouvrir qu'une zone de $2\ \mu m$ de largeur sur les nanofils et la zone des pads de contacts métalliques (figure 4.2). Le dépôt basse température utilisé est un dépôt assisté par canon à ion (Ion-Assisted Deposition (IAD)).

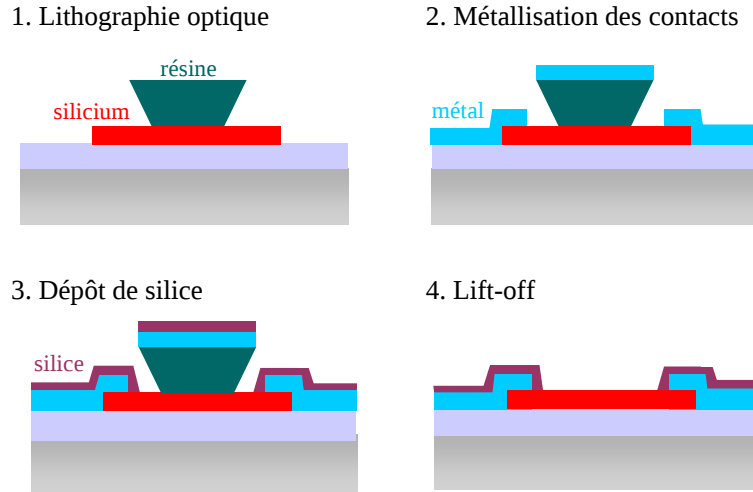


FIGURE 4.1 – Métallisation et passivation des contacts avec le même niveau de masque (d'après [1])

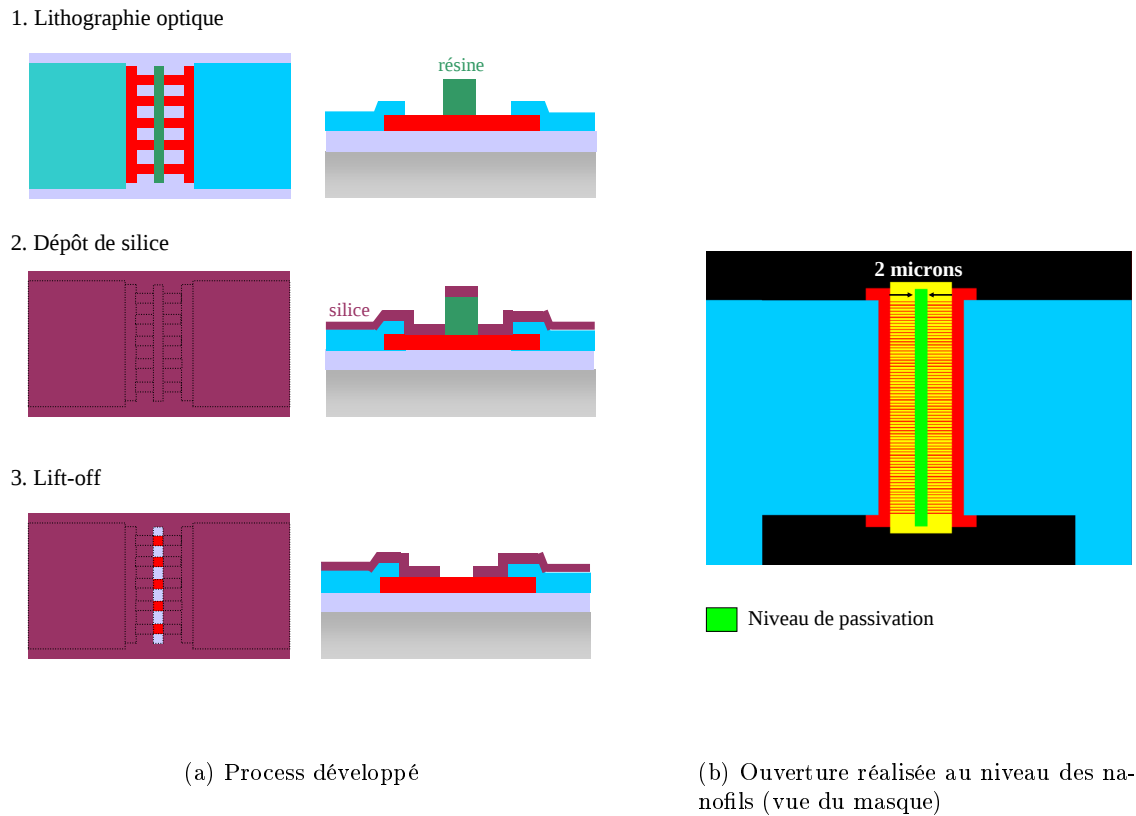
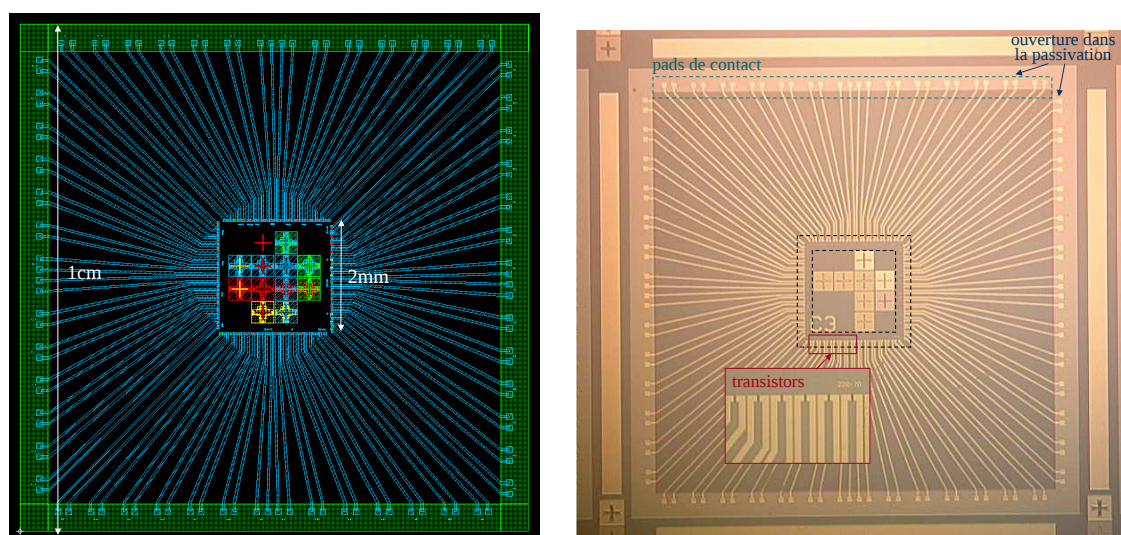


FIGURE 4.2 – Passivation des contacts avec un niveau de masque dédié

4.1.1.2 Design de la puce

Lors du design de la puce, nous avons pris en compte les contraintes liées à la caractérisation en solution. La difficulté est d'exposer le canal du transistor à un liquide tout en laissant les pads des contacts métalliques à sec et accessibles aux pointes de mesures, tout cela sur une petite surface. Nous avons adapté la géométrie de la puce de la manière suivante : comme le montre la figure 4.3, les transistors sont regroupés sur les côtés d'un carré de 2mm x 2mm placé au centre de la puce tandis que les pads de contacts sont déportés sur les contours.



(a) Vue du masque (niveaux superposés)

(b) Image de la puce

FIGURE 4.3 – Géométrie de la puce

Les mesures auraient pu être facilitées par l'utilisation d'une technique de câblage ("wire bonding"). Celle-ci utilise des fils micrométriques pour réaliser la connexion électrique entre les pads micrométriques de la puce et d'autres pads macrométriques déportés en dehors de la puce. Cette technique est couramment utilisée pour faciliter l'intégration des composants, mais elle ne permet pas une grande flexibilité et n'est pas nécessaire à notre stade de développement. Elle n'a donc pas été mise en oeuvre durant la thèse.

4.1.2 Réalisation d'un système microfluidique

Les mesures préliminaires réalisées en exposant les transistors à des gouttes déposées par micropipette ont rapidement montré leurs limites, le remplacement d'une goutte d'une solution donnée par une goutte d'une autre solution étant délicat à réaliser. Le recours à un système microfluidique permet de lever ces difficultés.

4.1.2.1 Dimensionnement du canal microfluidique

Le canal microfluidique a été dimensionné de manière à recouvrir l'ensemble des transistors placés sur un même côté de la puce. Du fait de la passivation, seule la zone ouverte sur les nanofils de chaque transistor est exposée au liquide. Le canal a une largeur de $400\ \mu\text{m}$, ce qui est suffisamment grand pour pouvoir l'aligner sur la puce à l'aide d'une loupe binoculaire.

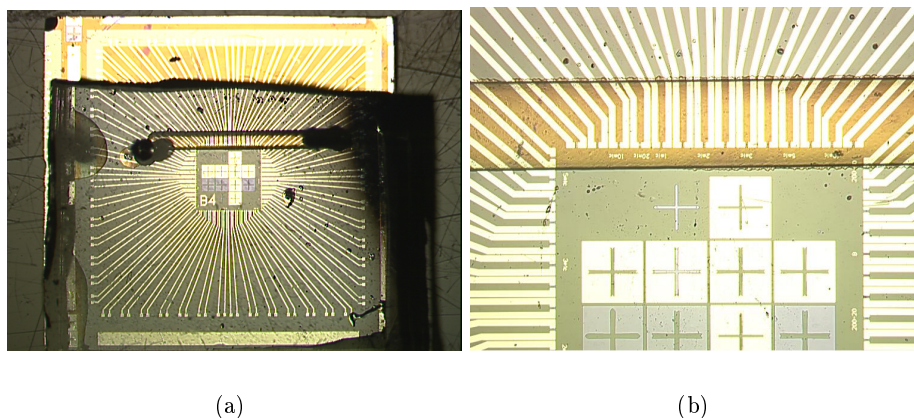


FIGURE 4.4 – Image de la puce et de son système microfluidique

4.1.2.2 Fabrication du canal microfluidique

Le système à microcanal a été réalisé avec l'aide du Laboratoire d'Hydrodynamique de l'X (LadHyX). Il est fabriqué dans un polymère, le PDMS (polydiméthylsiloxane), par moulage. Le process de fabrication est détaillé à la figure 4.5. Un moule en résine SU8 ayant la forme complémentaire du canal est obtenu par lithographie optique. L'épaisseur de SU8 détermine la hauteur du canal ($50\text{ }\mu\text{m}$ dans notre cas). Il suffit ensuite de couler le PDMS dans le moule et de le placer à 72°C quelques heures afin qu'il réticule.

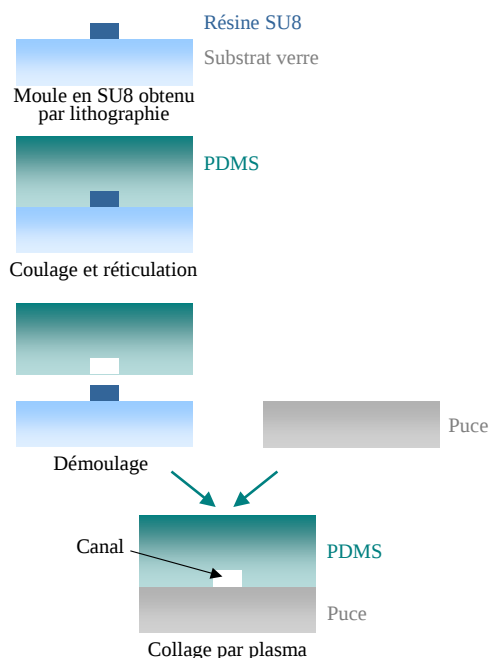


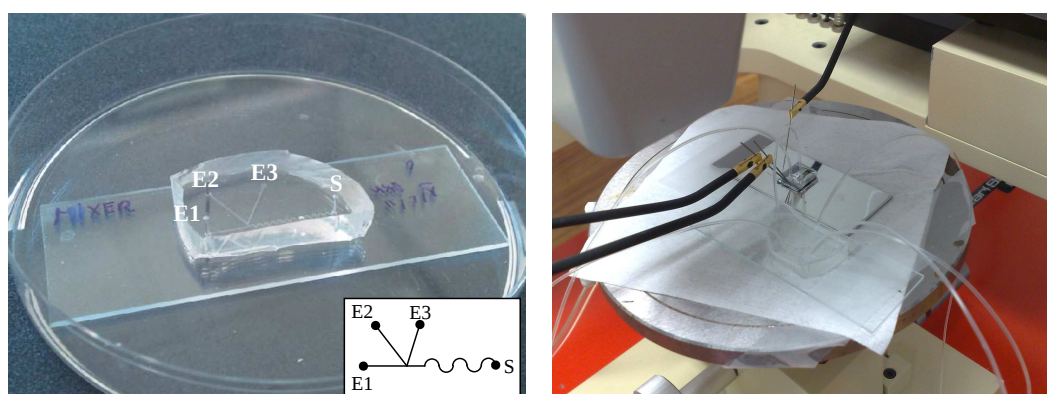
FIGURE 4.5 – Fabrication du canal microfluidique

Après démoulage, le PDMS est rendu hydrophile par plasma ($-\text{SiOH}$ en surface). Il se colle alors préférentiellement sur des surface de verre et de silice (liaisons Si-O-Si). Dans notre cas, la puce étant recouverte de silice, le collage se fait très facilement.

4.1.2.3 Utilisation d'un commutateur

La surface de notre puce étant réduite (1 cm^2), il est difficile de l'équiper d'un système à plusieurs microcanaux. C'est pourquoi nous avons choisi d'utiliser un second système microfluidique : le commutateur. Celui-ci est placé entre le système de poussée et la puce (figure 4.6). Il est réalisé suivant un procédé de fabrication identique à celui décrit précédemment et est collé sur une lame de verre. Il comporte plusieurs voies en entrées (3 dans le cas de la figure 4.6) et une voie de sortie, en amont de laquelle se trouve un serpentin.

Le commutateur a deux fonctions. D'une part, en étant placé au plus proche de la puce, il permet des changements de solution rapides. D'autre part, il permet grâce à son serpentin de mélanger de manière homogène les solutions en entrée.



(a) Exemple d'un commutateur 3 voies en PDMS

(b) commutateur monté en série avec le microcanal

FIGURE 4.6 – Utilisation du commutateur

4.1.3 Influence de l'actionnement utilisé pour la circulation du fluide

Nous avons été amenés à choisir un système de poussée du fluide adapté à notre microcanal. Plusieurs solutions ont été envisagées.

4.1.3.1 Pompe péristaltique

Fonctionnement Une pompe péristaltique est constituée d'un bâti sur lequel est fixé un moteur dont l'axe entraîne en rotation un porte-galets. Les galets sont en contact avec un capillaire déformable contenant la solution. L'écrasement de ce capillaire entre les galets successifs et le bâti provoque derrière la zone écrasée une dépression qui est à l'origine de la circulation du fluide.

Des essais ont été effectués avec un tel système. Comme le montre la figure 4.7, le courant de drain est très bruyé.

En observant la circulation d'une bulle d'air volontairement introduite dans le capillaire d'entrée, on voit clairement que le fonctionnement de la pompe induit un mouvement d'aller-retour du fluide à chaque passage de galet. Cette circulation "saccadée" explique le bruit constaté.

On peut de plus constater que le courant de drain varie significativement avec le débit utilisé. Ce résultat peut s'expliquer par l'établissement d'un potentiel en surface du canal lié à la circulation de la solution. Kim *et al.* ont récemment montré que la circulation d'un électrolyte à une vitesse de quelques mm/s pouvait affecter la conductance d'un nanofil [3]. Nous travaillons avec la pompe à des vitesses supérieures à 50 mm/s, il n'est donc pas étonnant de retrouver cette influence.

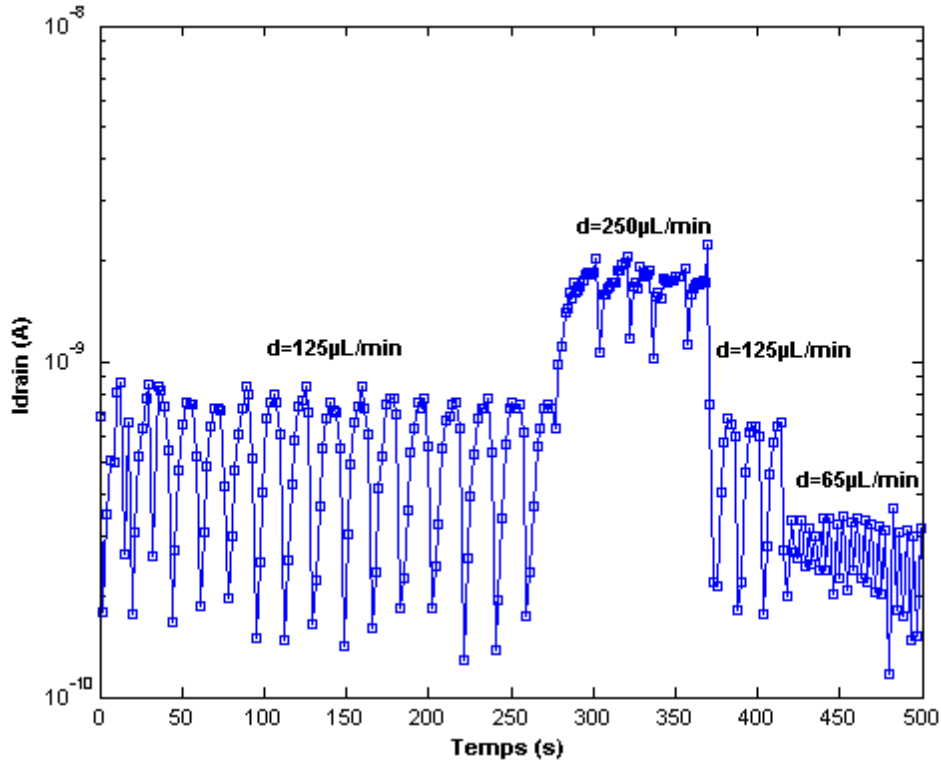
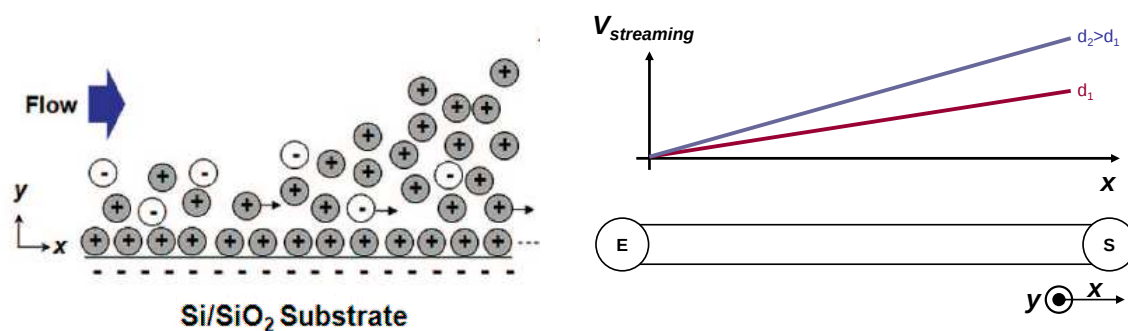


FIGURE 4.7 – Influence du débit de la pompe sur le courant de drain

Le modèle physique présenté pour expliquer ce résultat expérimental est le suivant : du fait de la faible valeur de son point de charge nulle, la surface de silice se charge négativement au contact d'un électrolyte. Elle attire ainsi une couche de cations, ce qui mène à la formation de la double couche électrique (voir section 2.1.1.2 du chapitre 2). Les gradients de pression induits par la circulation de l'électrolyte sont à l'origine d'une déportation des cations en excès en sortie du canal (figure 4.8). Un champ électrique s'établit ainsi le long du canal microfluidique et est à l'origine d'un potentiel appelé "streaming potential" [4] qui modifie le potentiel de surface du nanofil et donc sa conductance.



(a) Distribution des charges dans la double couche lors de la circulation de l'électrolyte

(b) Evolution du streaming potential le long du canal

FIGURE 4.8 – Etablissement du "streaming potential" le long du canal microfluidique (d'après [3])

4.1.3.2 Pousse-seringues

Fonctionnement Dans le cas de l'utilisation d'un pousse-seringue, la solution est stockée dans une seringue de quelques μL à plusieurs mL . Un moteur pas-à-pas fait progresser de manière continue le piston de la seringue par l'intermédiaire d'une vis sans fin. Les pousse-seringues utilisés dans notre étude sont les modèles KDS100 de la société KDSscientific. Ils peuvent délivrer des débits de 0,1 à 35 $\mu L/min$ avec une précision de 0,1 $\mu L/min$.

Influence du débit du pousse-seringue Nous avons souhaité vérifier l'influence du débit sur la caractéristique du transistor. Nous nous sommes donc successivement placés en régime statique ($d=0 \mu L/min$) et en régime dynamique ($d=20 \mu L/min$). Comme le montre la figure 4.9, nous n'avons pas constaté de variation significative de la caractéristique $I_d = f(V_g)$ à V_d constant entre ces deux régimes.

On peut également étudier l'influence du débit sur des mesures de suivi du courant de drain en fonction du temps. La figure 4.10 présente ainsi l'évolution du courant de drain I_d à V_d et V_g fixés pour une variation de pH entre 6 et 8 pour différents débits. On peut constater que le débit n'a pas d'influence sur les courants mesurés à une valeur de pH donnée. Nous avons pu vérifier que le "streaming potential" présenté précédemment n'était pas assez grand pour affecter la conductance du nanofil pour la gamme de débit du pousse-seringue. Nous avons donc opté par la suite pour ce système de poussée qui n'engendre pas de modification du signal de sortie de notre capteur.

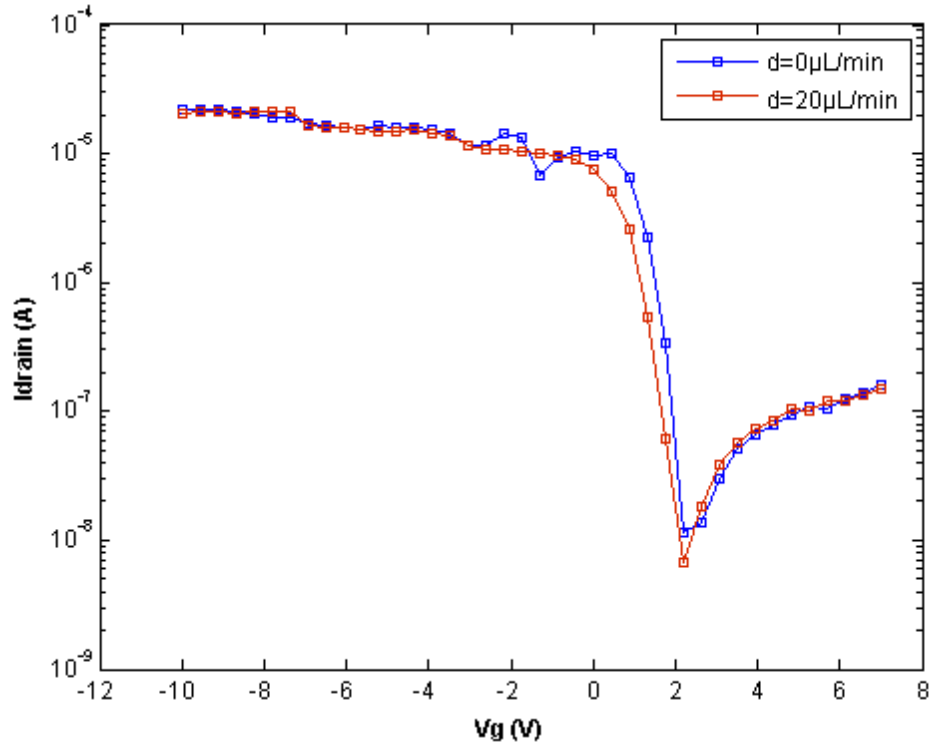


FIGURE 4.9 – Régime statique vs dynamique (cas d'un transistor à 70 fils)

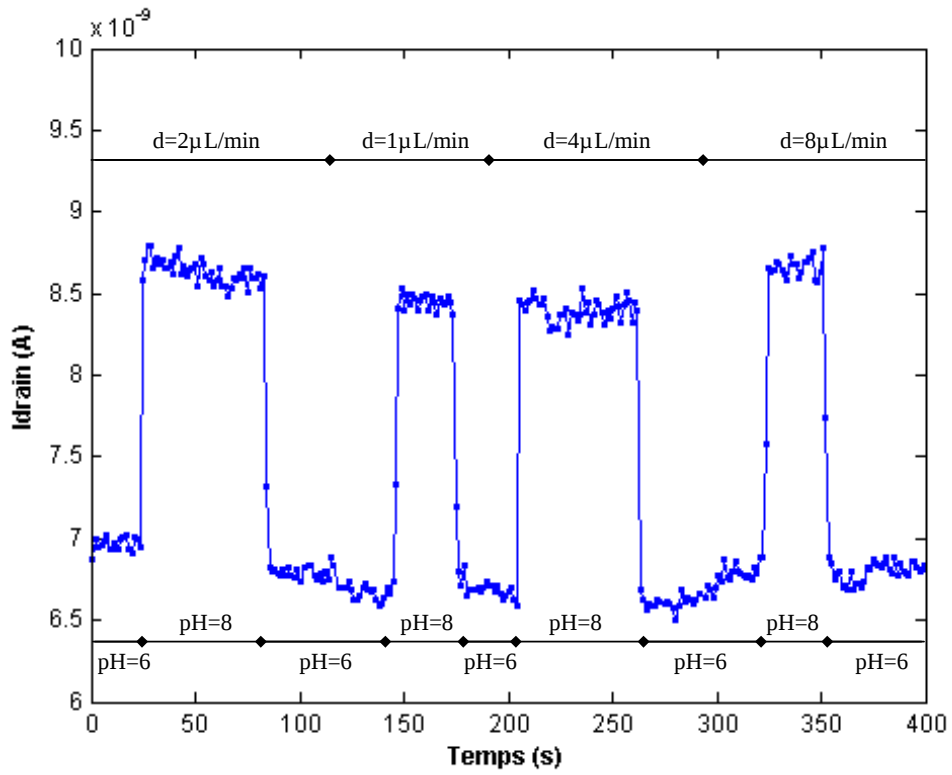


FIGURE 4.10 – Influence du débit du pousse-seringue sur le courant de drain

4.1.4 Banc de mesures en solution

Suite à ces tests préliminaires en microfluidique, nous avons choisi d'adopter la configuration suivante pour notre banc de mesures en solution (figure 4.11) :

- la puce est équipée d'un système microfluidique simple canal
- en amont de la puce est placé un commutateur à 2, 3 ou 4 voies
- en amont du commutateur sont placés deux pousse-seringues.



FIGURE 4.11 – Montage microfluidique

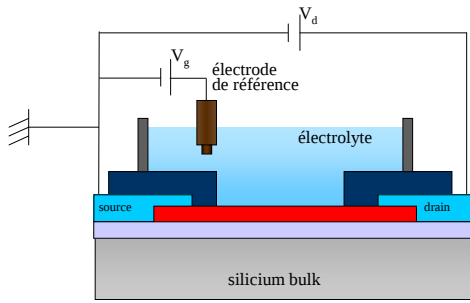
4.2 Validation du fonctionnement du transistor en mode capteur : suivi d'une variation de pH

Dans cette section, nous réaliserons une mesure préliminaire qui consistera à exposer notre transistor à un liquide dont on fera varier le potentiel (mesure dite "grille liquide"). Puis nous validerons le fonctionnement de notre transistor en mode capteur par le suivi d'une variation de pH. **Dans les mesures présentées par la suite, les transistors utilisés sont des transistors à 70 nanofils de 150nm.**

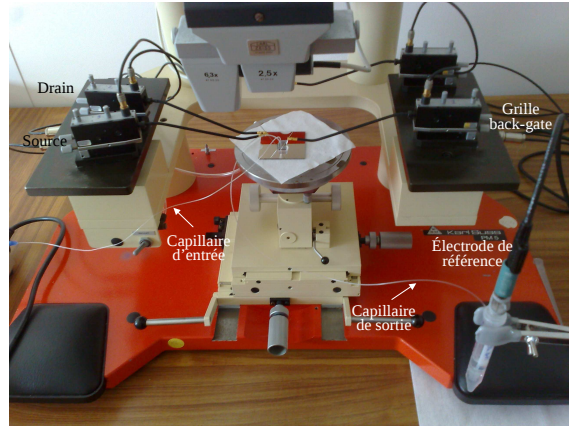
4.2.1 Mesure préliminaire : grille "liquide"

Principe L'idée est de contrôler la variation de charge en surface du canal par l'intermédiaire d'un potentiel imposé à une électrode de référence placée dans l'électrolyte. Cette mesure est analogue à la mesure $I_d = f(V_g)$ à V_d constant que nous avons réalisée à sec, à ceci près que le rôle de la grille n'est plus joué par le substrat mais par l'électrolyte dont on contrôle le potentiel. On peut ainsi parler d'une mesure en "grille liquide".

La figure 4.12 présente le montage proposé pour cette mesure. L'électrode utilisée est une électrode de référence Ag/AgCl qui n'est pas miniature. De ce fait, nous l'avons placée dans un récipient rempli d'électrolyte et dans lequel baigne notre capillaire de sortie. L'électrolyte utilisé est une solution tampon phosphate 20 mM de pH=7,4.



(a) Schéma électrique



(b) Banc de mesure

FIGURE 4.12 – Montage pour la mesure en "grille liquide"

Résultats La figure 4.13 présente les caractéristiques $I_d = f(V_g)$ à $V_d=1V$ obtenues pour le même transistor dans les configurations "back-gate à sec" et "grille liquide". Nous avons volontairement réduit la zone d'excursion en V_g pour la mesure "grille liquide" afin de ne pas endommager le transistor et d'éviter les problèmes d'électrolyse apparaissant aux tensions plus élevées.

Cette mesure "grille liquide" permet de démontrer le fonctionnement en solution du transistor : on retrouve la forme classique de la caractéristique $I_d = f(V_g)$ avec l'état on et l'état off. Il faut noter que l'axe des abscisses ne correspond pas à des valeurs absolues de V_g . En effet, la caractéristique "grille liquide" se déplace sur l'axe des abscisses suivant la nature de l'électrode de référence utilisée. On peut cependant commenter la valeur de la pente sous le seuil. Celle-ci passe de 0,7 V/décade dans le cas "back-gate" à 0,2 V/décade dans le cas "grille liquide". Ce résultat est à corrélérer avec l'expression de la pente sous le seuil présentée à la section 3.4.2.3

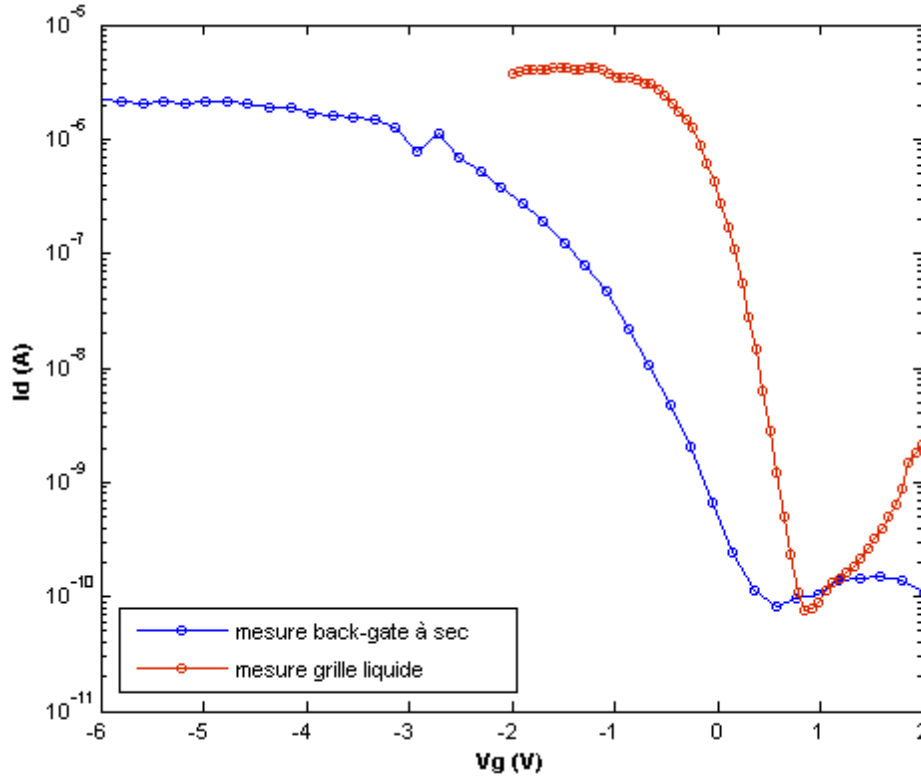


FIGURE 4.13 – Comparaison des caractéristiques $I_d = f(V_g)$ à V_d constant pour une grille face-arrière et une grille "liquide"

du chapitre 3 : la pente sous le seuil est inversement proportionnelle à la capacité de l'oxyde et donc proportionnelle à son épaisseur. Dans le cas d'une caractérisation back-gate, l'isolant est constitué par les 200nm de l'oxyde du wafer SOI. Dans la mesure "grille liquide", il s'agit de l'oxyde natif de quelques nm qui recouvre naturellement les nanofils.

4.2.2 Suivi d'une variation de pH

Dans cette section, le fonctionnement du transistor en mode capteur sera démontré par le suivi de variations de pH (suivi de l'évolution de la concentration en ions hydrogène de la solution).

4.2.2.1 Parallèle entre la détection de pH et la biodétection

Le principe même de notre capteur est de traduire une variation de charge en surface. Cette variation de charge peut être créée en apportant des molécules chargées (cas d'une détection biologique) ou plus simplement en apportant des ions H^+ (cas d'un suivi de pH). La variation de charge surfacique causée par un changement de pH est donc analogue à la variation de charge causée par l'accrochage d'une molécule. **L'intérêt de la mesure de pH est de permettre la validation du fonctionnement du transistor à nanofils en mode capteur en nous affranchissant des problèmes liés au greffage (longueur de Debye, incertitudes liées à la chimie de surface).**

4.2.2.2 Suivi du pH en temps réel sur une large gamme

Montage La première mesure a consisté à exposer notre transistor à des solutions tampons de pH différents, de la gamme basique à la gamme acide. Les solutions utilisées pour atteindre cette gamme sont des tampons acétate-phosphate 5 mM de pH 3, 5, 7 et 10,5. Un commutateur 4 voies ayant pour entrées ces 4 solutions est utilisé ; la figure 4.14 schématise notre montage fluïdique. La mesure réalisée consiste à suivre en temps réel le courant de drain I_d avec les polarisations $V_d=1V$ et $V_g=-0,5V$.

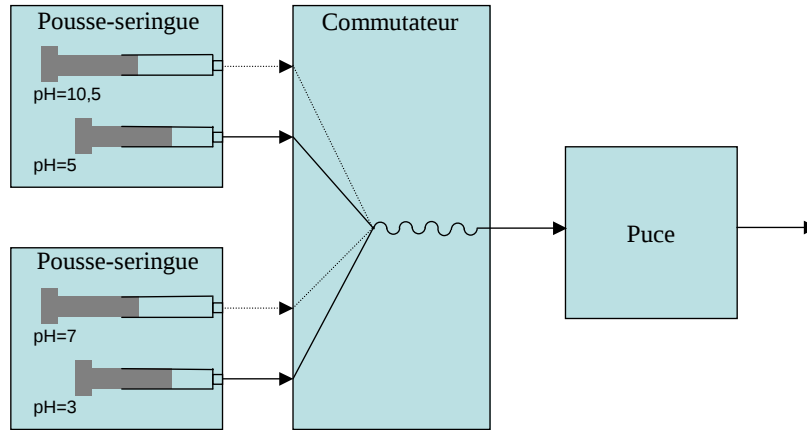
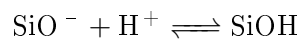


FIGURE 4.14 – Schéma du montage microfluidique pour la mesure de pH large gamme

Résultats La figure 4.15(a) présente l'évolution du courant de drain quand le transistor est exposé successivement à des solutions de différents pH.

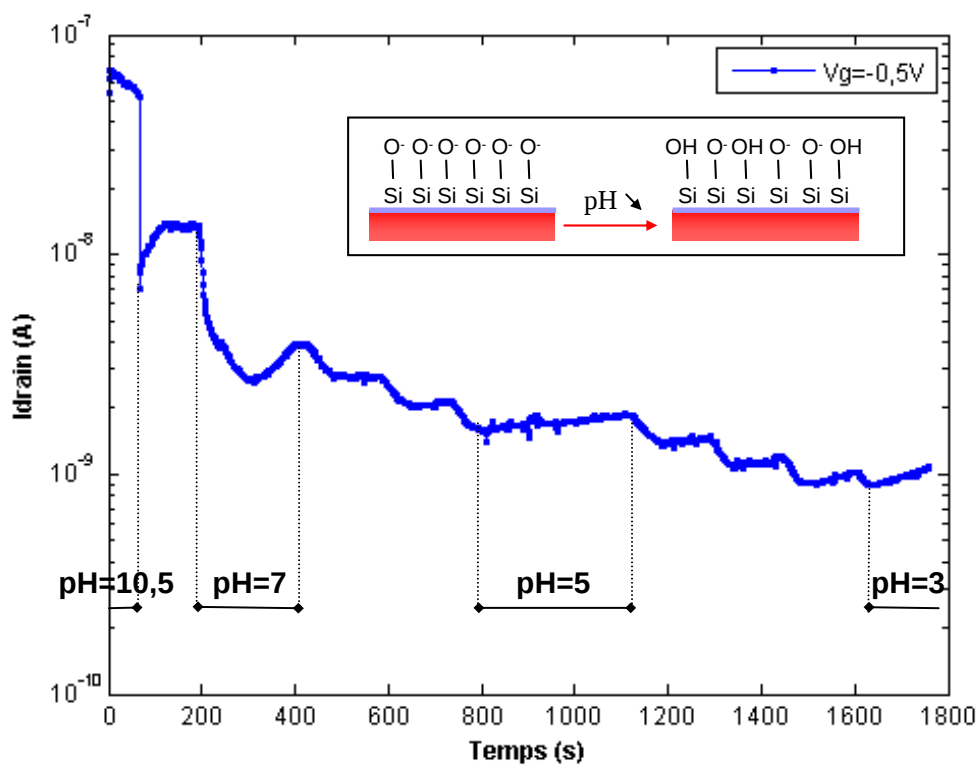
Le transistor répond à une large gamme de pH. L'interprétation de cette mesure est la suivante : les nanofils de silicium, naturellement oxydés, sont couverts de groupements SiO^- . Suite à une variation de la concentration en H^+ de la solution, ces groupements se protonent/déprotonent suivant la réaction ¹ :



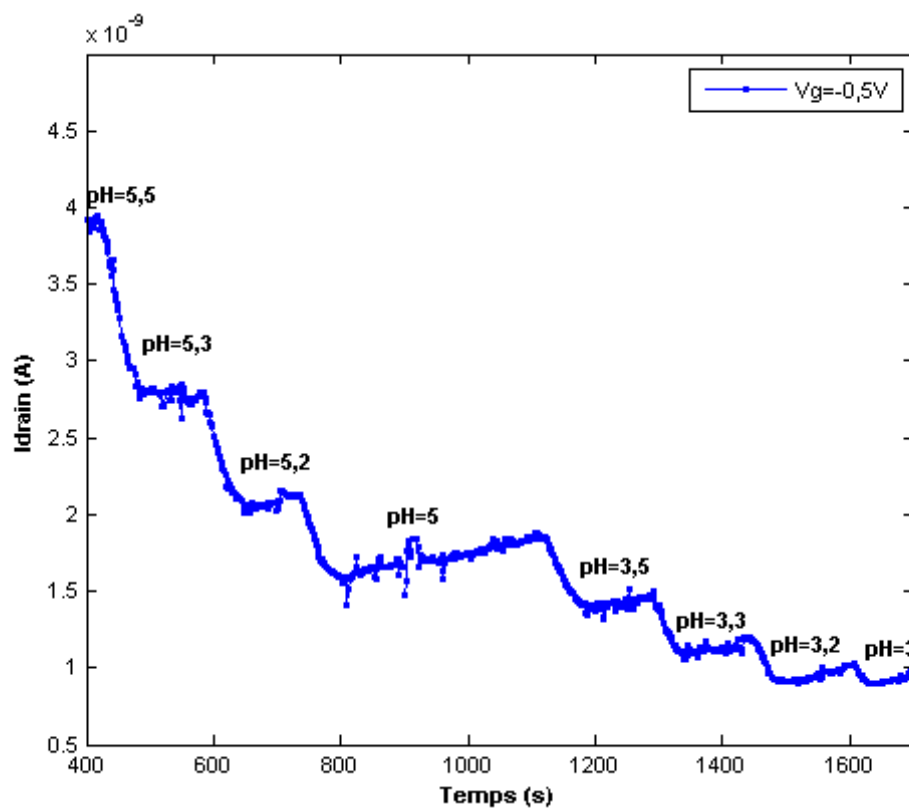
Quand le pH de la solution diminue, les groupements SiO^- se protonent, on a donc une variation de charge surfacique positive en surface du canal. La zone de déplétion dans les nanofils augmente donc le courant I_d diminue.

Résolution en sensibilité du capteur La fonction mélangeur du commutateur nous a permis d'obtenir des valeurs intermédiaires entre les pH 3, 5, 7 et 10,5. La figure 4.15(b) détaille la figure 4.15(a). Les marches intermédiaires sont obtenues en mélangeant des solutions de pH 3/5, 5/7 et 7/10,5 avec les proportions 2 : 1, 1 : 1 et 1 : 2. Les valeurs de pH associées ont été vérifiées expérimentalement : compte tenu des pK_a des couples utilisés pour le tampon, on obtient des valeurs de pH très proches, qui permettent de conclure que notre capteur est sensible à une variation de 0,1 unité de pH.

1. Compte-tenu du point de charge nulle de la silice, nous ne considérerons pas le couple $\text{SiOH}/\text{SiOH}_2^+$



(a) Mesure large gamme (tampon acétate-phosphate 5mM)



(b) Zoom sur les petites variations de pH

FIGURE 4.15 – Suivi en temps-réel du courant de drain I_d en fonction du pH sur une large gamme

4.2.2.3 Etude de la réversibilité du capteur

La figure 4.16 présente le suivi du courant de drain en fonction du temps pour une variation de pH de 10,5 à 3 puis de 3 à 10,5. Le transistor répond à une large gamme de pH de façon réversible avec une sensibilité moyenne est de 5nS/pH.

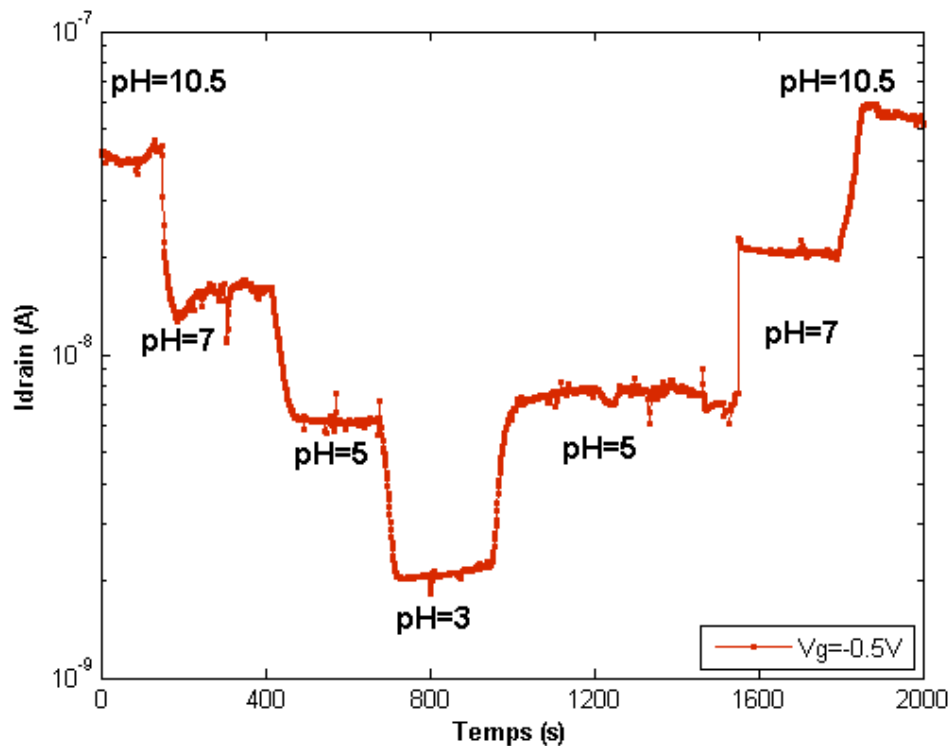


FIGURE 4.16 – Suivi en temps-réel du courant de drain I_d en fonction du pH (tampon acétate-phosphate 5mM)

Comme le montre plus clairement la figure 4.17, on note un phénomène d'hysteresis sur la réponse du capteur : les valeurs de courant pour la montée pH 3->10,5 sont supérieures à celles pour la descente pH 10,5->3.

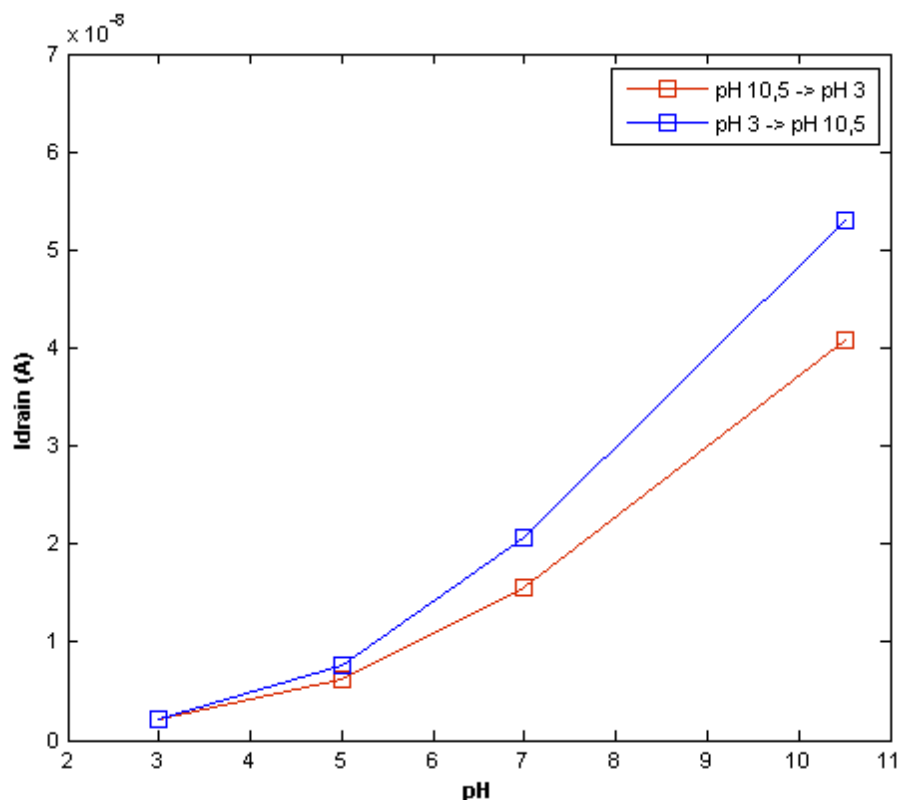


FIGURE 4.17 – Evolution du courant de drain en fonction du pH : influence du sens de variation du pH

Ce phénomène a été précédemment rapporté dans la littérature [5]. Une hypothèse consiste à l'attribuer à la présence de sites hydroxyles enterrés [6] qui sont à l'origine d'un décalage du point de charge nulle de l'oxyde. En effet, l'eau diffusant dans la silice avec une faible énergie d'activation, les molécules d'eau réagissent avec la silice pour former des groupements Si-OH dits "enterrés" (figure 4.18). Ceux-ci réagissent avec les ions H^+ avec des constantes de temps plus élevées que les sites présents en surface. Les variations de niveau de courant caractérisant l'hysteresis sont attribuées à la lente réponse de ces sites.

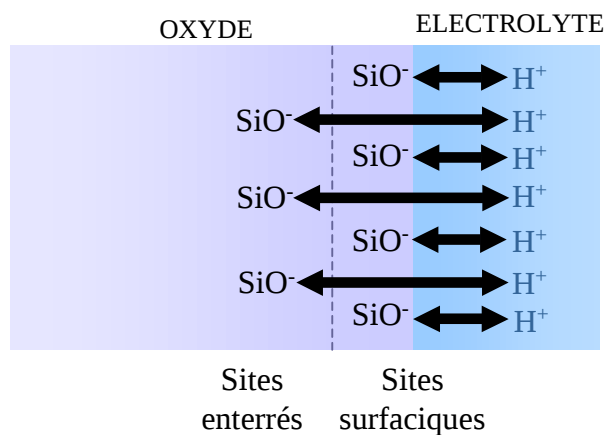


FIGURE 4.18 – Echange d'ions H^+ avec les sites hydroxyles enterrés

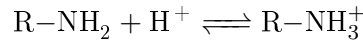
Si la réponse des sites hydroxyles enterrés était responsable de notre hysteresis, les niveaux de courant lors de la montée pH 3->10,5 seraient inférieurs à ceux de la descente, la réponse des sites enterrés étant de même nature que celle des sites surfaciques. Cette réponse lente est selon nous masquée par deux autres phénomènes :

- l’hysteresis intrinsèque au transistor : à l’interface oxyde-silicium sont piégées des charges appelées états d’interface : ce sont des charges positives ou négatives, liées à des défauts dus à l’oxydation ou à des impuretés. Ces charges communiquent électriquement avec le silicium et peuvent être chargées ou déchargées selon le potentiel appliqué à la surface de l’oxyde, causant ainsi un phénomène d’hysteresis. Les charges piégées à l’interface peuvent être neutralisées par un recuit hydrogéné basse température (450°C). L’oxyde de notre transistor étant un oxyde natif non recuit, les états d’interface jouent un rôle important.
- la dérive temporelle : elle se caractérise par un décalage continu de la tension de seuil V_t en fonction du temps. Ce phénomène est connu pour les ISFETs mais encore mal compris [7]. Afin d’obtenir une dérive minimale (1 mV/h par exemple), il convient de faire un choix approprié de l’oxyde (Ta_2O_5 plutôt SiO_2) et du circuit de mesure (électrode de référence).

4.2.2.4 Remarque sur la linéarité de la réponse

On peut remarquer sur la figure 4.17 que l’évolution du courant de drain I_d n’est pas linéaire en fonction du pH. La variation du courant I_d est plus importante à pH basique qu’à pH acide. Ces mesures sont en accord avec la littérature [8] et s’expliquent par la valeur du pK_a des silanols ($\text{pK}_a[\text{SiO}^-/\text{SiOH}]=6$ [9]) qui favorise la protonation en milieu basique.

On peut proposer une expérience complémentaire pour étudier la linéarité de la réponse du capteur en fonction du pH, à savoir la réalisation d’un greffage APTES des nanofils. L’APTES (3-aminopropyltriethoxysilane) est un silane qui a la particularité d’avoir un groupement amine. Ce groupement se protone/déprotone lors du changement de pH de l’électrolyte suivant la réaction :



Le greffage du nanofil avec de l’APTES permet l’obtention d’une surface contenant des groupements amines et hydroxyles (figure 4.19), qui se protonent/déprotonent avec des constantes de dissociation différentes ($\text{pK}_a[\text{SiO}^-/\text{SiOH}]=6$, $\text{pK}_a[\text{NH}_2/\text{NH}_3^+]=4,5$ [10]). La combinaison de ces deux groupements doit permettre de linéariser la variation de charge en surface de la silice [11].

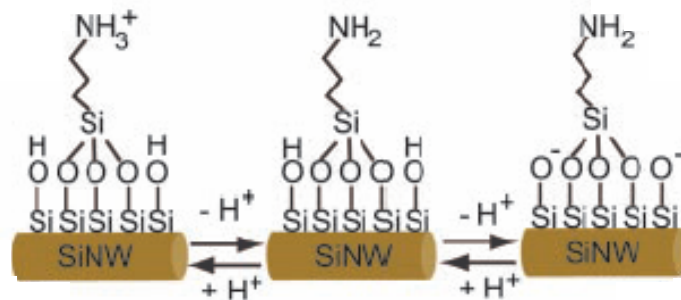


FIGURE 4.19 – Protonation/déprotonation intervenant lors d’une variation de pH sur une surface fonctionnalisée par de l’APTES [11]

Il faut préciser que cette représentation des molécules greffées est approximative. La couche moléculaire réelle est rugueuse et consiste en un réseau 2D de molécules d'APTES polymérisées non parfait (figure 4.20) [12]. Seule une partie des groupements silanols réagit avec l'APTES qui est lui-même partiellement polymérisé.

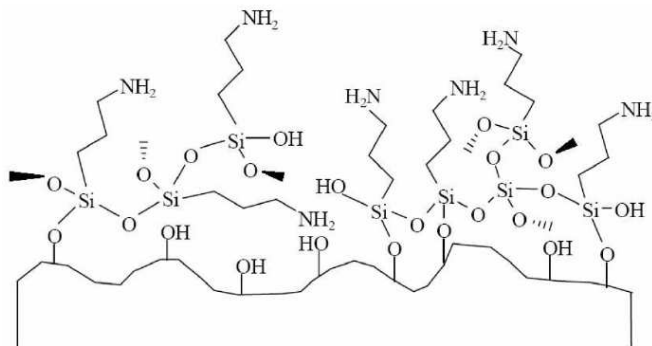


FIGURE 4.20 – Greffage APTES sur silice : représentation réelle [12]

L'étude de cette fonctionnalisation est importante car celle-ci constitue une brique de base fréquente pour des fonctionnalisations plus complexes.

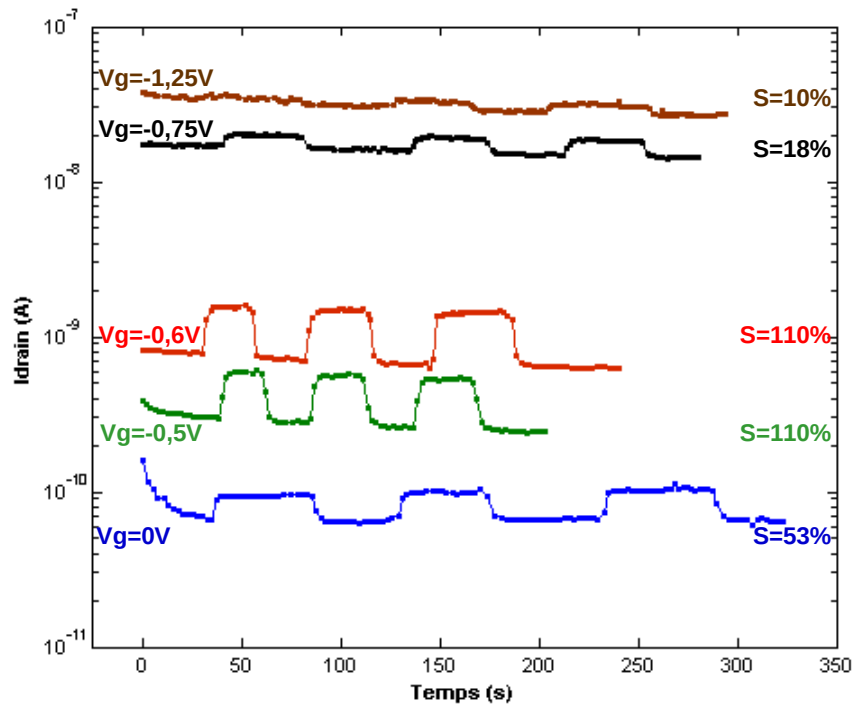
4.2.2.5 Optimisation de la sensibilité en fonction de la tension de grille

Dans les mesures précédentes, la grille face-arrière était portée à un potentiel fixe. Il est légitime de se poser la question du potentiel à choisir. C'est pourquoi nous avons étudié la sensibilité du capteur en fonction de différentes valeurs de V_g . Les mesures réalisées consistent à suivre le courant de drain pour une variation de pH entre 6 et 8 pour différentes valeurs de V_g fixées. La sensibilité est évaluée par le calcul du rapport

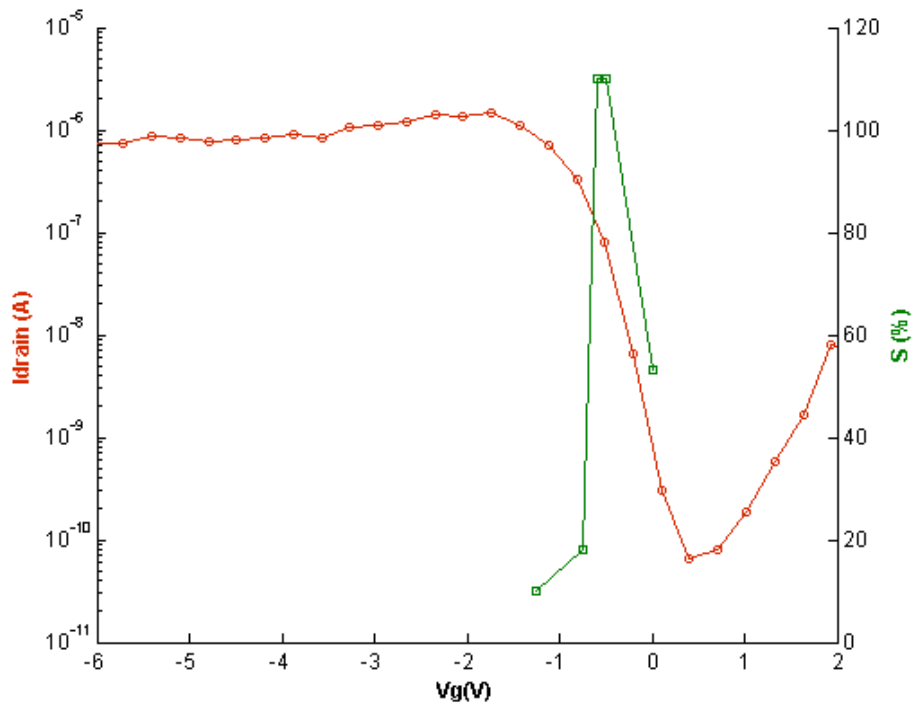
$$S = \frac{I_{pH=8} - I_{pH=6}}{I_{pH=6}} \cdot 100$$

Les résultats sont présentés à la figure 4.21(a) : on peut constater que lorsqu'on augmente la tension de grille, la variation de courant pour un changement de deux unités de pH passe par un optimum puis rediminue. Si l'on reporte les valeurs de sensibilité calculées sur la caractéristique du transistor $I_d = f(V_g)$ (figure 4.21(b)), on constate que les valeurs de V_g balayées correspondent à des valeurs pour lesquelles le transistor est en régime sous le seuil. Ce régime correspond mathématiquement au régime où la pente est maximale et physiquement au régime dans lequel le couplage avec la grille est le plus fort [13].

Remarque Sur la caractéristique de la figure 4.21(b), on peut remarquer que les tensions V_g correspondant au niveau de courant moyen relevé en fonction du temps sur le graphique 4.21(a)) sont décalées de quelques mV par rapport aux tensions V_g utilisées pour la mesure en fonction du temps. Ce décalage s'explique par le fait que nous dépolarisons le composant entre chaque mesure, ce qui accentue les problèmes de dérive.



(a) Suivi du courant de drain pour une variation de pH donnée à différentes valeurs de tensions de grille V_g



(b) Caractéristique $I_d = f(V_g)$ à V_d constant du transistor en solution et évolution de la sensibilité en fonction du V_g choisi

FIGURE 4.21 – Etude de la sensibilité en fonction du point de fonctionnement du transistor

Mesure à $V_g > 0$ La figure 4.22 présente l'évolution du courant de drain I_d pour des variations de pH entre 6 et 8 à une tension de grille $V_g = 0,5V$. Nous avons rappelé la mesure obtenue à $V_g = 0V$ pour faciliter la comparaison. On constate que pour $V_g = 0,5V$, le courant augmente quand le pH diminue, au contraire des mesures précédentes. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que nous basculons dans le régime d'inversion pour $V_g = 0,5V$: le courant augmente donc pour une variation surfacique de charge positive.

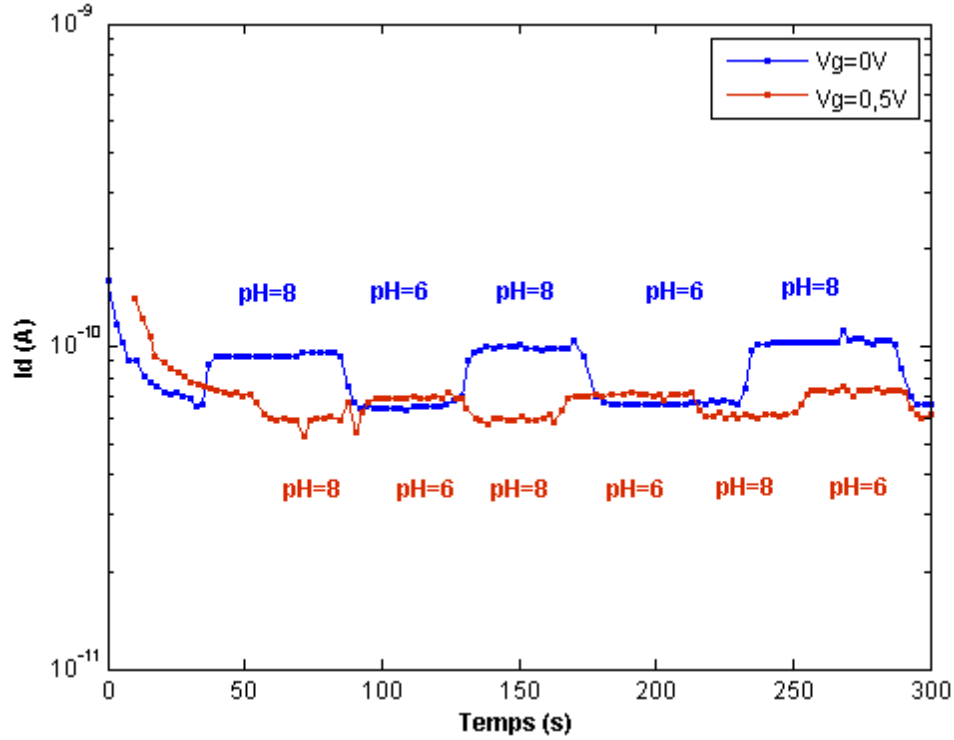


FIGURE 4.22 – Influence du choix de la tension de grille : cas $V_g = 0,5V$

Il est ainsi envisageable d'exploiter ce régime du transistor afin d'obtenir une confirmation de la réponse du capteur et de réduire les fausses-alarmes, les réponses obtenues dans les deux régimes devant être opposées.

4.2.2.6 Temps de réponse

Le temps de réponse se définit comme l'intervalle de temps nécessaire au passage entre deux niveaux de courant stable pour un changement de pH donné. Il est estimé à 5 s pour les mesures relatives à l'optimisation de la sensibilité en fonction de la tension de grille (figure 4.21(a)) et à 30 s pour les mesures de réversibilité (figure 4.16). La protonation/déprotonation d'une surface étant immédiate, nous attribuons cette différence au système microfluidique utilisé. En effet, nous n'avons pas employé le même montage pour les deux mesures. Dans le premier cas, nous avons utilisé un microcanal à deux entrées en T avec lequel le passage d'un liquide à un autre se fait directement sur la puce. Dans le second cas, nous avons utilisé le montage avec le commutateur décrit précédemment. Le passage entre deux liquides successifs se fait en amont de la puce et l'interdiffusion entre deux solutions successives est plus importante.

Dans le cas d'une détection biologique, compte-tenu du principe de fonctionnement de notre capteur, le temps de transduction est négligeable. Les points critiques sont en fait l'acheminement

de la molécule à la surface du capteur (optimisation de la probabilité d'accrochage [14, 15]) et la préparation de l'échantillon en amont de la mesure (purification, préconcentration, ...).

4.2.3 Remarque sur les méthodes de mesure électrique

Les montages électriques utilisés pour la réalisation de mesures en solutions à partir de transistors à effet de champ sont nombreux et il nous a semblé intéressant de discuter de notre choix.

Cas des ISFETs Les ISFETs planaires sont la plupart du temps mesurés avec des montages de type "source-follower" [16]. Dans ce système, l'électrode de référence est reliée à la masse ou placée à un potentiel fixe. Une source de courant constante maintient le courant de drain I_d à une valeur fixe. La variable de sortie V_s est ajustée de manière à maintenir I_d constant et va suivre chaque changement du potentiel de surface φ_0 . L'avantage de cette méthode est l'utilisation d'une référence commune à plusieurs ISFETs. Les transistors sont tous au même potentiel électrique (celui de la solution), et chaque transistor a son propre circuit de polarisation. On peut ainsi réaliser facilement des mesures mutiplexes (suivi des signaux de sortie de différents transistors) ou différentielles (soustraction du signal de sortie d'un transistor fonctionnalisé à celui d'un transistor non fonctionnalisé).

Cas des transistors à nanofils Le montage "source-follower" n'a pas été repris par les équipes travaillant sur les transistors à nanofils, probablement pour des questions de culture scientifique (électrochimistes vs physiciens du solide) et de niveau de maturité du composant. Plusieurs autres méthodes ont été utilisées :

- **Mesure statique des caractéristiques** $I_d = f(V_g)$ à V_d constant ou $I_d = f(V_d)$ à V_g constant. Cette méthode consiste à mesurer un réseau de caractéristiques avant et après le changement de solution. Un exemple de mesure est présenté à la figure 4.23 [17].

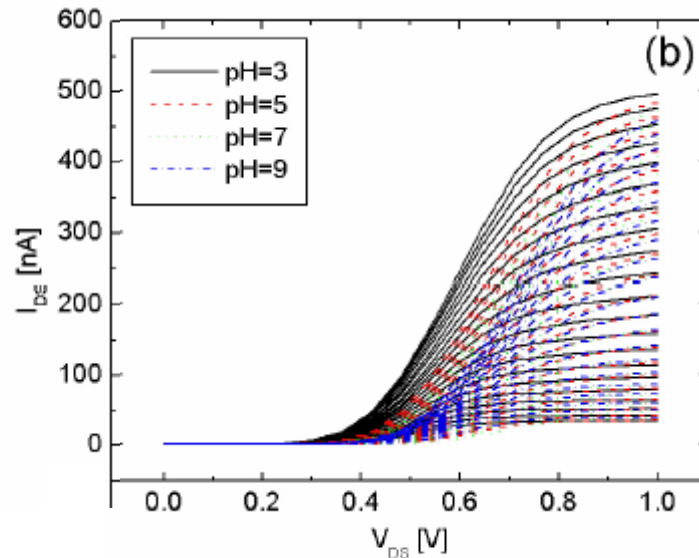


FIGURE 4.23 – Mesure statique $I_d = f(V_d)$ à V_g constant (cas d'un nanofil de section 100nmx70nm) (d'après [17])

Cette méthode est simple, mais demande la mesure d'un certain nombre de caractéristiques pour être fiable. En effet, nous avons étudié la stabilité de la caractéristique de notre transistor au

cours du temps en milieu liquide, en effectuant des mesures $I_d = f(V_g)$ à V_d constant à différents instants. Comme le montre la figure 4.24, le transistor a une caractéristique relativement stable en fonction du temps. On peut noter un décalage de quelques dixièmes de volts de la tension de seuil entre la courbe à $t=0$ et celle à $t=50\text{min}$. Ce décalage vers les V_g négatifs ne s'est cependant pas vérifié sur nos autres mesures. Cette variabilité fait qu'il est difficile de comparer des courbes statiques de type $I_d = f(V_g)$ à des pH différents, à moins de travailler avec un réseau de courbes. C'est pourquoi nous avons privilégié des mesures en temps réel de type $I_d = f(t)$ à V_g et V_d constants.

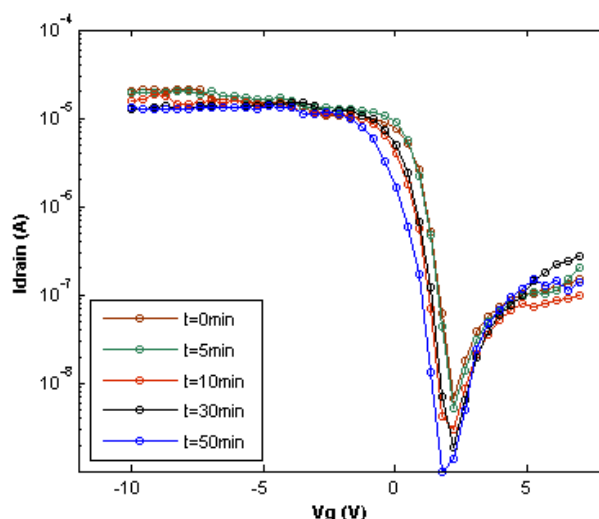


FIGURE 4.24 – Stabilité de la caractéristique $I_d = f(V_g)$ à V_d constant au cours du temps

- Suivi du courant de drain en fonction du temps à une polarisation donnée

Ces mesures sont les plus couramment pratiquées. Elles peuvent être réalisées de deux façons différentes. Certains groupes [18] travaillent avec des sources de tension permettant de travailler en statique (mesure $I_d = f(t)$ à V_g et V_d fixés). D'autres [2, 11] ont recours à une mesure de conductance différentielle dI/dV . Pour cela, on utilise une tension drain-source V_d ayant une composante continue (la plupart du temps nulle) et une composante alternative d'amplitude quelques dizaines de mV. La réponse dI/dV est mesurée par un système de détection synchrone à la fréquence du signal alternatif. Ce système a l'avantage de permettre l'extraction d'un signal de fréquence donnée d'un environnement bruité. Il permet également de symétriser la source par rapport au drain et de travailler avec de faibles tensions, ce qui diminue les risques de réactions électrochimiques.

Remarque sur l'utilisation d'une électrode de référence Une question souvent éludée dans la littérature mais qui nous a semblé importante est la question du contrôle du potentiel de la solution. Quand Bergveld réalisa ses premières mesures [19, 20], il n'utilisa pas d'électrode de référence. Il en fit même un argument en faveur du bas-coût de son capteur. Les travaux qui ont suivi ont cependant montré que l'électrode était nécessaire pour fixer le potentiel du liquide par rapport au semi-conducteur et que les résultats obtenus par Bergveld s'expliquaient probablement par une fuite dans la passivation permettant la connexion électrolyte-substrat [21].

Dans la littérature dédiée aux transistors à nanofil, peu de détails transparaissent à ce sujet. Certains groupes se passent d'une électrode de référence [22]. D'autres utilisent une pseudo-référence, à savoir une piste métallique en contact avec l'électrolyte. Cette "grille" est parfois appelée "water-gate" [1] ou "local-gate" [23].

En ce qui nous concerne, nous avons pu obtenir de bons résultats pour les mesures de pH sans utiliser d'électrode de référence, probablement pour les mêmes raisons que Bergveld. Cependant, après une étude détaillée de la littérature dédiée au fonctionnement de l'ISFET, nous pensons qu'il est nécessaire de fixer le potentiel de l'électrolyte à une valeur de référence. C'est pourquoi nous avons utilisé une référence dans nos dernières mesures (sensibilité aux ions alcalins).

4.3 Etude de la sensibilité aux ions métalliques alcalins

4.3.1 Contexte de l'étude

Dans les mesures précédentes, les solutions utilisées contenaient uniquement les sels nécessaires à l'obtention d'un pouvoir tampon suffisant. Dans le cas d'une détection biologique, nous avons vu à la section 2.1.2.2 que la concentration en sel influençait la sensibilité de la détection à travers le paramètre longueur de Debye. Certains cas, comme celui de la détection d'une interaction ADN-ADN, sont complexes : en effet, les oligonucléotides s'hybrident à une valeur de force ionique élevée, incompatible avec la détection. On peut donc imaginer une procédure en deux temps : hybridation puis détection à force ionique plus basse. Dans ce cadre, il est particulièrement important de bien connaître la réponse de notre capteur à une variation de force ionique. Tel est le contexte qui a motivé l'étude de la réponse de notre capteur au composé NaCl.

4.3.2 Variation de la concentration en NaCl de la solution

Nous avons préparé des solutions tampons phosphate 20 mM à pH=7 avec des concentrations en NaCl de 1, 10 et 100 mM. Le courant de drain a été mesuré avant et après injection de chacune de ces solutions sur le même transistor. Les mesures sont présentées aux figures 4.25, 4.26 et 4.27. Pour une concentration en NaCl de 1 mM, la conductance du transistor n'augmente pas lors du passage d'une solution sans NaCl à une solution avec NaCl. Au contraire, pour des concentrations en NaCl de 10 et 100 mM, la conductance varie respectivement de quelques dixièmes de nS et de quelques nS lors du changement de solution.

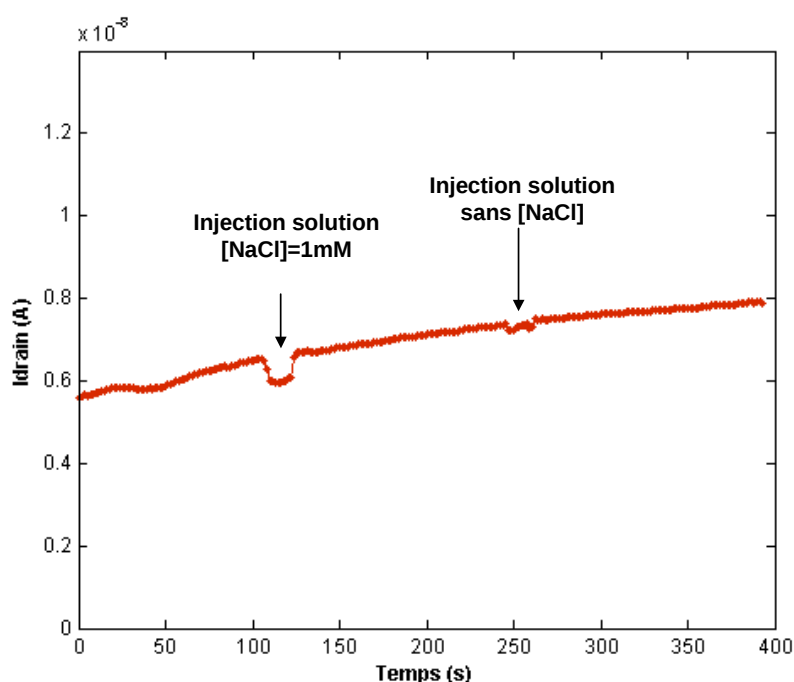
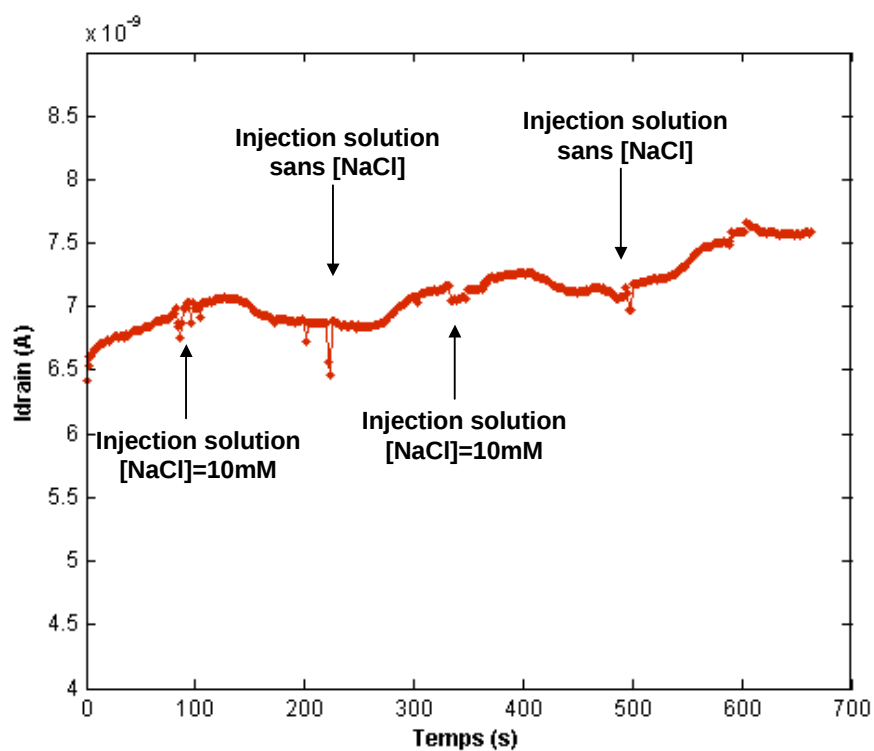
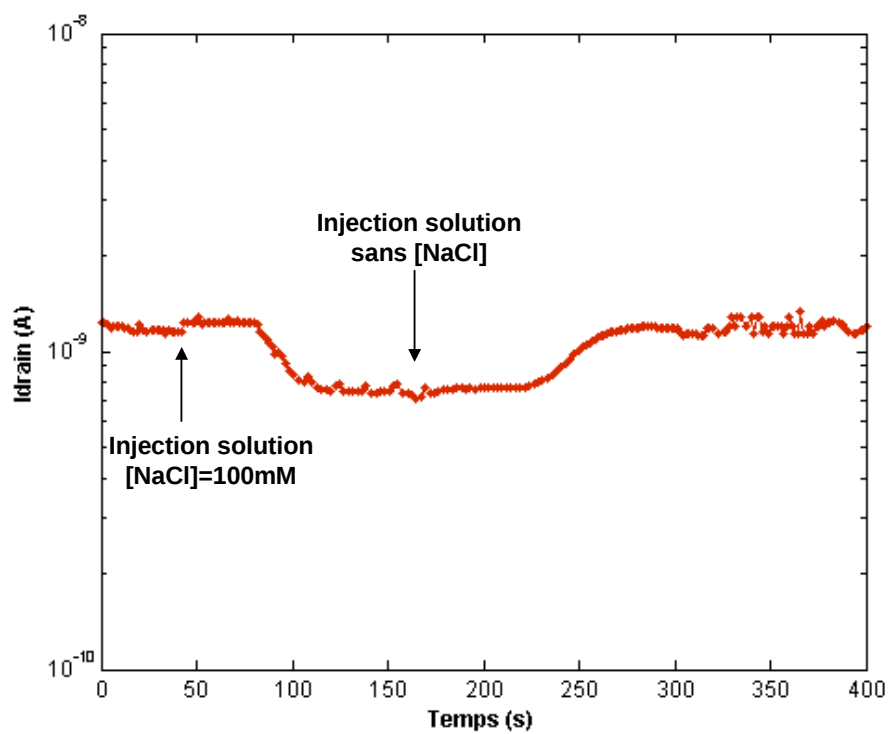
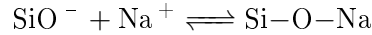


FIGURE 4.25 – Cas $[\text{NaCl}] = 1\text{mM}$

FIGURE 4.26 – Cas $[\text{NaCl}]=10\text{mM}$ FIGURE 4.27 – Cas $[\text{NaCl}]=100\text{mM}$

Les flèches sur les figures correspondent à l'actionnement du pousse-seringue pour le changement de solution. Le liquide doit parcourir la distance entre le commutateur et la puce avant d'atteindre le transistor, d'où le délai de la réponse.

Le changement de la conductance du capteur peut être expliqué par l'adsorption sélective des ions Na^+ en surface du canal. A $\text{pH} = 7$, on est bien supérieur au point de charge nulle de la silice. La charge surfacique des nanofils est donc négative. Dans l'électrolyte, une double couche électrique est formée, des contre-ions positifs s'accumulent en surface par interaction électrostatique avec la couche négative en surface de la silice. Les ions Na^+ sont ainsi attirés de manière sélective par rapport aux ions Cl^- . Ils réagissent avec les groupements SiO^- suivant l'équation [24] :



L'augmentation de la concentration en NaCl entraîne ainsi une variation surfacique de charge en surface positive et donc une diminution du courant de drain.

Notre transistor est ainsi sensible à une variation de force ionique supérieure à 10 mM, ce qui devra être pris en compte dans l'interprétation de futures mesures biologiques.

Références

- [1] F. Patolsky, G. Zheng, and C.M. Lieber. Fabrication of silicon nanowire devices for ultra-sensitive, label-free, real-time detection of biological and chemical species. *Nature Protocols*, 1(4) :1711–1724, 2006.
- [2] Z. Li, Y. Chen, X. Li, TI Kamins, K. Nauka, and RS Williams. Sequence-specific label-free DNA sensors based on silicon nanowires. *Nano Letters*, 4(2) :245–247, 2004.
- [3] DR Kim, CH Lee, and X. Zheng. Probing Flow Velocity with Silicon Nanowire Sensors. *Nano letters*, 2009.
- [4] F.H.J. van der Heyden, D. Stein, and C. Dekker. Streaming currents in a single nanofluidic channel. *Physical review letters*, 95(11) :116104, 2005.
- [5] I. Park, Z. Li, A.P. Pisano, and R.S. Williams. Top-down fabricated silicon nanowire sensors for real-time chemical detection. *Nanotechnology*, 21 :015501, 2010.
- [6] L. Bousse and P. Bergveld. The role of buried OH sites in the response mechanism of inorganic-gate pH-sensitive ISFETs. *Sensors and Actuators*, 6(1) :65–78, 1984.
- [7] J.C. Chou and C.N. Hsiao. Drift behavior of ISFETs with a-Si : H-SiO₂ gate insulator. *Materials Chemistry & Physics*, 63(3) :270–273, 2000.
- [8] GH Bolt. Determination of the charge density of silica sols. *The Journal of Physical Chemistry*, 61(9) :1166–1169, 1957.
- [9] REG Van Hal, JCT Eijkel, and P. Bergveld. A general model to describe the electrostatic potential at electrolyte oxide interfaces. *Advances in colloid and interface science*, 69(1-3) :31–62, 1996.
- [10] D.V. Vezenov, A. Noy, L.F. Rozsnyai, and C.M. Lieber. Force titrations and ionization state sensitive imaging of functional groups in aqueous solutions by chemical force microscopy. *J. Am. Chem. Soc.*, 119(8) :2006–2015, 1997.
- [11] Y. Cui, Q. Wei, H. Park, and C.M. Lieber. Nanowire nanosensors for highly sensitive and selective detection of biological and chemical species. *Science*, 293(5533) :1289–1292, 2001.
- [12] J. Borghetti. *Commande optique de transistors à nanotubes de carbone fonctionnalisés et autoassemblés chimiquement*. PhD thesis, CEA Saclay, 6 mars 2007.
- [13] X.P.A. Gao, G. Zheng, and C.M. Lieber. Subthreshold Regime has the Optimal Sensitivity for Nanowire FET Biosensors. *Nano Letters*.
- [14] T.M. Squires, R.J. Messinger, and S.R. Manalis. Making it stick : convection, reaction and diffusion in surface-based biosensors. *Nature Biotechnology*, 26(4) :417–426, 2008.
- [15] SJ Tan, IK Lao, HM Ji, A. Agarwal, N. Balasubramanian, and DL Kwong. Microfluidic design for bio-sample delivery to silicon nanowire biosensor-a simulation study. In *Journal of Physics : Conference Series*, volume 34, pages 626–630. Institute of Physics Publishing, 2006.
- [16] P. Bergveld. Thirty years of ISFETOLOGY What happened in the past 30 years and what may happen in the next 30 years. *Sensors & Actuators : B. Chemical*, 88(1) :1–20, 2003.
- [17] N. Elfström and J. Linnros. Avalanche breakdown in surface modified silicon nanowires. *Applied Physics Letters*, 91 :103502, 2007.
- [18] E. Stern, J.F. Klemic, D.A. Routenberg, P.N. Wyrembak, D.B. Turner-Evans, A.D. Hamilton, D.A. LaVan, T.M. Fahmy, and M.A. Reed. Label-free immunodetection with CMOS-compatible semiconducting nanowires. *Nature*, 445(7127) :519–522, 2007.
- [19] P. Bergveld. Development of an ion-sensitive solid-state device for neurophysiological measurements. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, 17(1) :70–71, 1970.

- [20] P. Bergveld. Development, operation, and application of the ion-sensitive field-effect transistor as a tool for electrophysiology. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, pages 342–351, 1972.
- [21] S.D. Moss, J. Janata, and C.C. Johnson. Potassium ion-sensitive field effect transistor. *Analytical Chemistry*, 47(13) :2238–2243, 1975.
- [22] N. Elfström, AE Karlström, and J. Linnros. Silicon nanoribbons for electrical detection of biomolecules. *Nano letters*, 8(3) :945, 2008.
- [23] Y. Chen, X. Wang, S. Erramilli, P. Mohanty, and A. Kalinowski. Silicon-based nanoelectronic field-effect pH sensor with local gate control. *Applied Physics Letters*, 89 :223512, 2006.
- [24] CD Fung, PW Cheung, and WH Ko. A generalized theory of an electrolyte-insulator-semiconductor field-effect transistor. *IEEE Transactions on Electron Devices*, 33(1) :8–18, 1986.

Conclusion générale

Le cadre général de cette thèse était la recherche d'un nouveau type de dispositif pour la détection et l'identification de molécules biologiques. Dans le cas des applications liées à la défense, les critères à privilégier sont la sensibilité du capteur, la rapidité de sa réponse et sa compacité. Dans ce contexte, les transistors MOS à nanofils de silicium apparaissent comme de très bons candidats. Ce travail de thèse a ainsi été consacré au développement de ces dispositifs pour la détection biologique.

Synthèse

Dans un premier chapitre, nous avons introduit le champ de la biodétection : ses objectifs, ses enjeux et ses limites. Nous avons présenté les technologies actuellement utilisées (PCR, tests immunologiques, ...) et avons pu constater qu'un certain nombre de systèmes d'identification des interactions biologiques existent, mais qu'ils gagneraient à être complétés, voire à plus long terme à être remplacés, par des systèmes plus sensibles, plus rapides et plus compacts.

Nous avons passé en revue les travaux de recherche actuellement menés sur le sujet et avons pu distinguer des approches très variées, basées sur une détection optique, mécanique ou encore électrique. Parmi les technologies permettant de privilégier les critères de rapidité et de compacité figurent les transistors à effet de champ, qui ont fait l'objet de nombreuses études depuis la démonstration du premier ISFET (Ion-Sensitive Field-Effect Transistor) en 1972 par P. Bergveld. Malgré la démonstration d'une détection d'ADN en 1997 par E. Souteyrand, ces capteurs n'ont été commercialisés que pour la détection d'ions et peinent à percer sur le marché concurrentiel des biocapteurs. L'arrivée de nano-objets unidimensionnels tels que les nanofils de silicium relance l'intérêt pour ces dispositifs, leur rapport surface/volume devant permettre une meilleure sensibilité. Tel est le contexte qui nous a incité à explorer le potentiel des transistors à nanofils pour la détection biologique.

Dans le second chapitre, nous avons tout d'abord rappelé le principe de fonctionnement des ISFETs, à savoir que la redistribution des charges de la double couche engendre une variation du potentiel en surface de l'oxyde et ainsi un décalage de la tension de seuil du transistor. Puis nous avons précisé l'intérêt des nanofils de silicium. D'une part, ceux-ci sont particulièrement sensibles aux effets de charge en surface, du fait de leur rapport surface/volume élevé ; d'autre part, leur taille, comparable à celle des espèces biologiques, fait d'eux une interface de mesure idéale.

Nous avons ensuite fait un état de l'art des performances des ISFETs pour la détection d'ions et de molécules biologiques, introduisant les notions d'EnFETs, d'ImmunoFETs et de DNAFETs, avant d'en venir aux transistors à nanofils. La première détection biologique à base de transistors à nanofils de silicium a été démontrée en 2001 par C.M. Lieber. La technologie utilisée pour fabriquer ces nanofils est dite bottom-up : les nanofils sont réalisés par croissance CVD à partir d'un apport gazeux de silane. Cette approche s'oppose à la voie dite top-down qui consiste à "tailler" les nanofils dans un substrat à partir de techniques de lithographie et de gravure. Après avoir discuté ces deux approches, nous avons opté pour l'approche top-down, qui permet un

contrôle facile de l'organisation des nanofils et une meilleure reproductibilité.

Le troisième chapitre a été consacré à la conception et au développement technologique des transistors à nanofils suivant une approche top-down. Nous avons tout d'abord justifié nos choix de design, en montrant les avantages et les inconvénients des configurations à un ou à plusieurs nanofils.

Nous avons proposé plusieurs procédés technologiques pour la réalisation des transistors. Les nanofils ont été réalisés par lithographie électronique et gravure sèche de la couche supérieure d'un substrat SOI. L'optimisation de chacune de ces deux étapes a été décrite.

Nous avons ensuite présenté la caractérisation à l'air ambiant des transistors fabriqués. Cette caractérisation, réalisée à sec, est préalable aux mesures en solution. Notre transistor ne disposant pas d'une grille métallique classique face-avant du fait de son application capteur, nous avons caractérisé nos transistors en utilisant le substrat comme grille face-arrière.

Dans le quatrième chapitre sont présentées les mesures en solution réalisées sur les transistors fabriqués durant la thèse. Après avoir explicité les adaptations technologiques nécessaires à l'utilisation du transistor en mode capteur, nous avons proposé un système fluidique permettant l'exposition du composant à la solution. Nous avons discuté du système d'actionnement du fluide et de l'influence des débits utilisés.

Sont ensuite présentés les principaux résultats obtenus : nous avons validé le fonctionnement du transistor en mode capteur par le suivi d'une variation de pH. L'intérêt de cette mesure est de permettre la validation du fonctionnement du transistor à nanofils en mode capteur en nous affranchissant des problèmes liés au greffage (longueur de Debye, incertitudes liées à la chimie de surface). La linéarité de la réponse du capteur, son temps de réponse et sa réversibilité ont été commentés. Nous avons également mis en évidence qu'il était possible d'optimiser la sensibilité du capteur par un choix judicieux de la tension de grille. Enfin, une étude de la sensibilité du capteur aux ions métalliques alcalins Na^+ a montré que le transistor était sensible à une variation de la concentration en NaCl supérieure à 10mM. Nos travaux se distinguent ainsi par l'obtention de mesures de pH à l'état de l'art et par le soin que nous avons apporté à l'étude de l'ensemble des paramètres influençant la réponse du capteur.

Perspectives

Ce travail de thèse, avec lequel l'activité "détection biologique" a démarré au laboratoire, constitue une première étape vers un système de détection biologique ultra-sensible et ouvre des perspectives nombreuses.

Le fonctionnement des transistors en mode capteur ayant été validé par une mesure de pH, la suite naturelle de la thèse s'oriente vers la réalisation de mesures biologiques à partir de nanofils fonctionnalisés. Dans ce cadre, des systèmes biologiques bien connus pourraient être étudiés (interaction biotine-streptavidine, hybridation d'oligonucléotides...) et le choix d'une chimie sur oxyde (chimie Si-OH) ou sans oxyde (chimie Si-H) pourrait être discuté. La réalisation de ces mesures biologiques suppose de bien maîtriser les paramètres fluidiques (influence du débit) et biologiques (influence de la force ionique) et pourra en cela s'appuyer sur les résultats acquis durant la thèse.

D'autre part, la mise au point de procédés technologiques de type top-down doit permettre la réalisation court-terme de mesures multiplexes permettant de démontrer la faisabilité d'un réseau de capteurs sélectifs.

Pour terminer ce manuscrit, nous souhaitons faire deux remarques sur le sujet sur lequel nous avons travaillé. Au cours de ce travail de thèse, nous avons pu consulter une littérature fournie mais provenant d'un nombre relativement restreint d'auteurs. Nous avons constaté que les articles dédiés aux transistors à nanofils faisaient peu référence à la littérature dédiée aux ISFETs, hormis pour souligner le principe de base de fonctionnement du capteur. Or de nombreux travaux ont été réalisés sur les ISFETs, notamment sur l'étude des effets parasites et l'intégration du capteur. Il conviendrait donc sans doute de s'appuyer sur ces travaux pour aborder les problèmes fins qui devront être surmontés pour le développement d'un capteur robuste. D'autre part, le développement d'un tel capteur, comme celui d'un biocapteur en général, demande la maîtrise d'un nombre important de paramètres faisant appel à différents domaines scientifiques, et seule une collaboration soutenue entre physiciens, électrochimistes et biologistes permettra d'atteindre un niveau de maturité suffisant.

Si les efforts pour réussir un tel challenge peuvent sembler importants, il faut cependant rappeler l'objectif très élevé pour lequel notre capteur a été choisi, à savoir détecter une molécule unique. Peu de dispositifs peuvent prétendre ne serait-ce que théoriquement à un tel résultat, c'est pourquoi le transistor à nanofil nous semble être un outil particulièrement puissant pour la détection biologique. Nous concluons ainsi sur les applications potentielles du capteur. Côté défense, la réalisation d'un système complet de biodétection est un sujet complexe qui demandera d'adresser, outre les performances du capteur, le problème de la biocollection et de la mise en solution de l'agent biologique. Dans un premier temps, notre capteur semble donc plutôt destiné à venir compléter les systèmes existants comme la PCR afin de permettre un gain de temps important au niveau de la phase d'identification et de confirmation. Une seconde voie s'ouvre dans le domaine médical. Si les applications de télémédecine sont encore lointaines, la réalisation de dispositifs de laboratoire permettant la détection précoce de marqueurs de la maladie semble possible et pourrait révolutionner le diagnostic et les traitements.

Annexe A

Lexique de biologie à l'usage des physiciens

Acide aminé : molécule organique possédant un squelette carboné et deux fonctions : une amine (-NH₂) et un acide carboxylique (-COOH). Les acides aminés sont les unités structurales de base des protéines. Ils mesurent environ quelques centaines de pm.

Exemple : - l'arginine, la lysine, la méthionine...

Acide nucléique : polymère dont l'unité de base est le nucléotide.

Exemple : - l'ADN et l'ARN : il existe deux types d'acides nucléiques naturels : l'acide désoxyribonucléique (ADN) et l'acide ribonucléique (ARN). L'ADN contient l'information génétique. L'ARN est la copie de l'ADN (souvent en un seul brin alors que l'ADN est une double hélice composée de deux brins).

- l'ANP (acide nucléique peptidique) : molécule aux bases similaires à l'ADN mais qui se différencie par son squelette. Le squelette de l'ANP ne contient pas de groupement phosphate (chargé). De ce fait, la liaison ANP/ADN est plus forte qu'une liaison ADN/ADN classique (absence de répulsion électrostatique). Les ANP sont synthétisés artificiellement.

Anticorps : protéine complexe utilisée par le système immunitaire pour détecter et neutraliser les antigènes de manière spécifique. Les anticorps sont sécrétés par des cellules dérivées des lymphocytes B : les plasmocytes. Ce sont les immunoglobulines principales du sang, aussi on utilise parfois abusivement le terme immunoglobuline à la place du mot anticorps.

Exemple : les IgG (Immunoglobulines G)

Antigène : macromolécule naturelle ou synthétique, reconnue par des anticorps ou des cellules du système immunitaire et capable d'engendrer une réponse immunitaire. Les antigènes sont généralement des protéines ou des polysaccharides (forme de glucides).

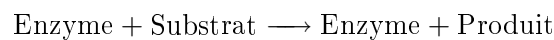
Bactérie : organisme vivant unicellulaire procaryote (c'est-à-dire caractérisé par une absence de noyau et d'organites). Certaines bactéries comme *Bacillus anthracis* peuvent fabriquer des spores leur permettant de résister à certaines conditions de stress environnemental ou de stress chimique. Plusieurs spores peuvent appartenir à une même cellule. La formation d'une spore n'est pas un processus de reproduction.

Si le milieu est propice, une cellule bactérienne est capable de se multiplier très rapidement. Sur un milieu solide, elle peut donner lieu à un amas de bactéries, appelé une colonie bactérienne, visible à l'oeil nu. En microbiologie, le CFU pour Colony-Forming Unit est une unité de mesure qui ne prend en compte que les bactéries vivantes. Elle ne peut donc pas être utilisée dans le cas d'un décompte par observation microscopique, qui ne permet pas de distinguer les cellules vivantes

des cellules mortes. Cette unité est en général normalisée suivant la nature de l'échantillon : CFU/mL pour les liquides, CFU/g pour les solides.

Base azotée (ou base nucléique) : molécule faisant partie des nucléotides, qui sont eux-mêmes des éléments de l'ARN et de l'ADN. Les bases peuvent s'associer de façon spécifique en créant des liaisons de type hydrogène entre elles. Dans le cas de l'ADN, l'adénine (A) se lie à la thymine (T) et la guanine (G) à la cytosine (C). Dans le cas de l'ARN, la même complémentarité a lieu à ceci près que l'uracile (U) remplace la thymine (T). Deux brins d'ADN appariés sont ainsi constitués d'enchaînements de bases dites complémentaires.

Enzyme : molécule (protéine dans la grande majorité des cas) permettant d'abaisser l'énergie d'activation d'une réaction et d'accélérer jusqu'à des millions de fois une réaction chimique. C'est un catalyseur biologique qui transforme un substrat en un produit. La réaction se fait selon le schéma suivant :



La réaction se fait parfois à l'aide d'une coenzyme comme l'ATP, qui apporte de l'énergie. L'enzyme est régénérée en fin de réaction.

Exemple : - l'uréase, la glucose oxydase, la pénicillinase...

Nucléotide : constituant de l'ADN et de l'ARN composé de 3 parties :

1. un groupement phosphate, identique pour les nucléotides de l'ADN et de l'ARN
2. un sucre à 5 atomes de carbone (désoxyribose pour l'ADN et ribose pour l'ARN)
3. une base azotée variable en fonction du type de nucléotide.

Oligonucléotide : courte séquence de nucléotides, simple-brin et long de quelques dizaines de bases. Il est en général obtenu par synthèse chimique.

Peptide : chaîne comportant moins de cinquante acides aminés reliés par des liaisons peptidiques (liaisons covalentes).

Protéine : macromolécule biologique composée d'une ou plusieurs chaînes d'acides aminés liés entre eux par des liaisons peptidiques. En général, on parle de protéine lorsque la chaîne contient plus de 100 acides aminés, soit environ 10 kDa.

Exemple : - la PSA (Prostate Specific Antigen), protéine fabriquée par la prostate. Le dosage de son taux sanguin est utilisé pour le diagnostic ou le suivi du cancer de la prostate.

- la BSA (Bovine Serum Albumin), protéine extraite du sérum du sang de boeuf.

Toxine : substance toxique élaborée par un organisme vivant (bactérie, champignon vénéneux, animal venimeux...). Les toxines sont souvent peu résistantes à la lumière et à la chaleur.

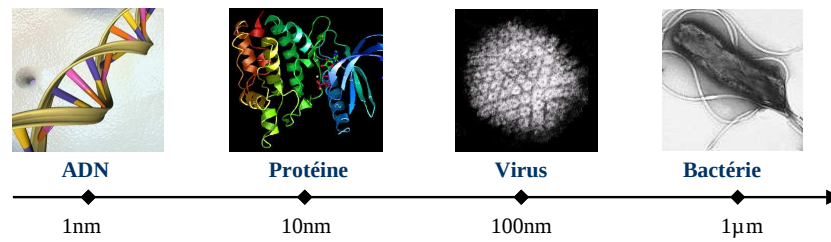
Exemple : - la ricine, les toxines du botulisme, de la dysenterie, du tétanos et de la diphtérie...

Virus : entité biologique qui nécessite une cellule hôte, dont elle utilise les constituants pour se multiplier. Il peut se trouver sous une forme extracellulaire, à l'air libre ou dans un organisme : on parle alors de particule virale ou de virion. Sous cette forme, il est constitué d'acides nucléiques, d'un complexe protéique protecteur appelé capsid et d'une enveloppe (membrane bilipidique) facultative. C'est sa forme de transport. Les virus existent également sous forme intracellulaire. Une fois le virion entré dans la cellule, son enveloppe va s'ouvrir. Le virus peut se répliquer indépendamment du matériel génétique de la cellule hôte. Ce processus aboutit à la formation de nouveaux virions qui seront libérés de la cellule pour aller en infecter de nouvelles.

Vitamine : molécule organique de petite taille, de nature non protéique. Les vitamines ne sont pas synthétisées en quantités suffisantes par les organismes et doivent donc être apportées par l'alimentation.

Exemple : - la biotine

L'échelle des espèces biologiques :



Annexe B

Deux techniques classiques en biodétection : le test ELISA et la PCR

Dans cette annexe, nous revenons sur deux techniques qu'il nous a semblé indispensable de connaître dans le domaine de la détection biologique : le test ELISA et la PCR.

Le test ELISA

Le test ELISA, acronyme anglais de Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, est une technique de dosage immunoenzymatique sur support solide qui a connu ses premiers développements dans les années 70¹. La technique consiste à venir accrocher sur l'espèce cible (anticorps ou antigène) un anticorps couplé à une enzyme. La réaction de cette enzyme avec un substrat chromogène ou fluorogène est à l'origine de l'émission d'un signal analysable par spectroscopie.

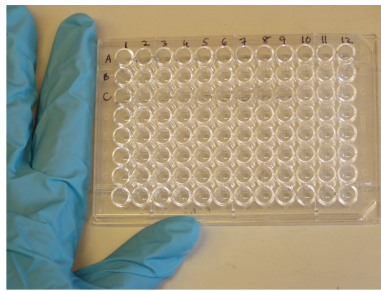
Le procédé de la technique ELISA dite "en sandwich", utilisée pour la détection d'antigène, est décrit à la figure B.1 :

1. Etape de "coating" : les micropuits d'une plaque sont tapissés avec un anticorps de capture capable de se lier spécifiquement à l'antigène recherché. L'anticorps de capture, qui assure la spécificité du test, se fixe au plastique des puits par interaction électrostatique.
2. L'échantillon à tester est ensuite déposé dans les puits de la microplaque : si l'antigène recherché est présent, il va se lier spécifiquement à l'anticorps de capture.
3. Un deuxième anticorps, l'anticorps traceur, capable de se lier à l'antigène capturé, est alors ajouté dans le puits. Il est couplé à une enzyme catalysant la formation d'un produit détectable.
4. Le substrat est ajouté et est alors transformé par l'enzyme en une forme détectable (colorée ou fluorescente). L'analyse peut se faire suivant les cas "à l'oeil" ou par spectroscopie.

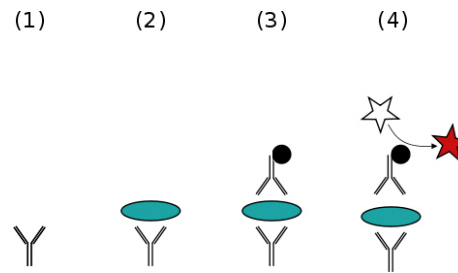
Le test ELISA est une technique bas-coût très répandue aujourd'hui pour le dosage des hormones thyroïdiennes ou pour le dépistage en première ligne du VIH. Les tests utilisés actuellement en France sont dits de quatrième génération : leur particularité est de détecter simultanément les anticorps anti-VIH et l'antigène p24, qui apparaît seulement 2 à 3 semaines après la contamination, avec un seuil de détection inférieur à 50pg/mL. Une étude démontre leur efficacité avec une sensibilité de 100% (tous les patients infectés sont dépistés) et une spécificité de 99,5% (0,5% de faux-positifs)². Le test ELISA est également utilisé pour détecter des agents biologiques

1. E. Engvall et al., "Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Quantitative assay of immunoglobulin G.", *Immunochemistry*, Sep 8(9), pp871-874, 1971

2. Compte-rendu de la réunion du groupe de travail "Etat des lieux AES du corevih Ile-De-France", Hôpital Cochin, 14 octobre 2008



(a) Image d'un support de test
(96 puits de 250 μ L)



(b) Etapes du protocole de test

FIGURE B.1 – Le test ELISA

dangereux : si l'on considère la toxine botulique, la sensibilité est cette fois de 1ng/mL³.

La technique de polymérisation en chaîne (PCR)

La technique de polymérisation en chaîne (Polymerase Chain Reaction (PCR)) a été développée dans les années 80⁴. Elle permet l'isolement, l'amplification et l'identification d'une séquence d'acides nucléiques (ADN ou ARN) spécifique de l'agent biologique cible à partir d'une quantité de matériel nucléaire infime.

Rappel sur les acides nucléiques L'ADN existe sous la forme de deux brins appariés, tous deux constitués d'une séquence de quatre bases notées A, T, G et C (adénine, thymine, guanine, cytosine). Ces bases peuvent s'associer de façon spécifique en créant des liaisons de type hydrogène entre les bases A et T et entre les bases C et G. Ainsi deux brins d'ADN appariés sont constitués d'enchaînements de bases complémentaires. L'association de deux brins d'ADN présentant des séquences complémentaires est appelée hybridation. L'ARN se trouve le plus souvent dans les cellules sous une forme monobrin, constituée d'une séquence des bases azotées A, G, C et U (uracile).

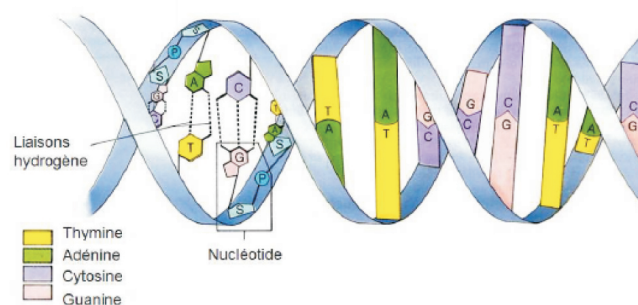


FIGURE B.2 – Structure de la molécule d'ADN

3. J.L. Ferreira et al., "Detection of preformed type A botulinal toxin in hash brown potatoes by using the mouse bioassay and a modified ELISA test, Journal of AOAC International, 84 (5), pp1460-1464, 2001

4. K. Mullis et al., "Specific enzymatic amplification of DNA in vitro : the polymerase chain reaction", Cold Spring Harb Symp Quant Biol., 51 (Pt 1), pp263-73, 1986

Principe de la PCR Dans le cas de la PCR, les acides nucléiques sont, dans un premier temps, extraits des échantillons à analyser. Ce matériel génétique est ensuite dupliqué par une réaction d'amplification. L'ensemble de la réaction d'amplification est constitué d'une succession d'une trentaine de cycles, eux-mêmes constitués de plusieurs étapes (figure B.3) :

1. une étape de dénaturation de l'ADN double brin par la chaleur afin de générer des simples brins
2. une étape d'hybridation des oligonucléotides complémentaires des séquences encadrant la région à amplifier, chacun se fixant à un brin d'ADN, dans des polarités opposées. C'est le choix de ces oligonucléotides qui fait la sélectivité.
3. une étape de polymérisation au cours de laquelle les brins originaux sont recopiés par une ADN polymérase
4. deux nouveaux brins doubles sont ainsi disponibles pour subir un nouveau cycle.

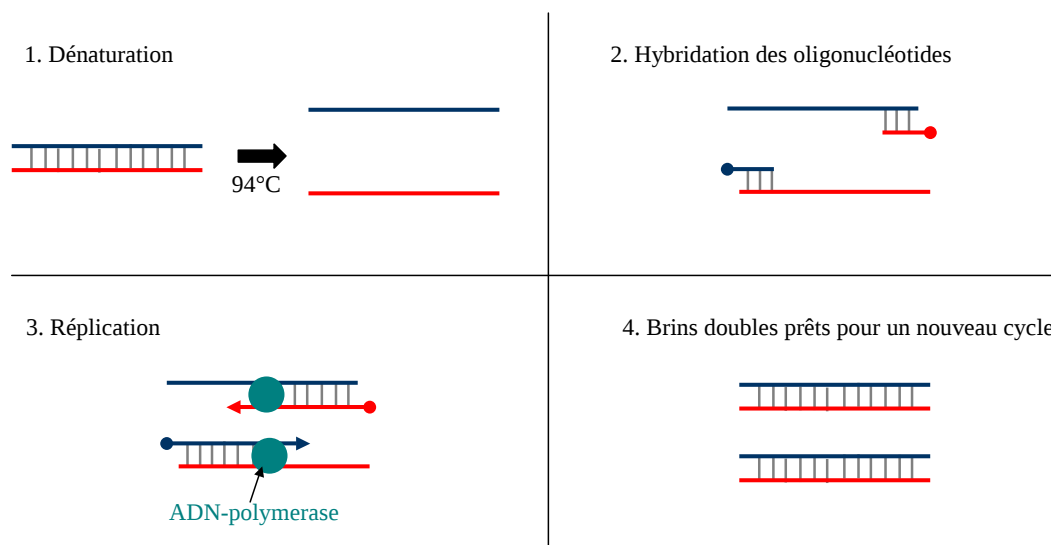


FIGURE B.3 – Les étapes de la PCR

Vers la PCR quantitative (ou en temps réel) Initialement, la quantité des séquences amplifiées était mesurée par électrophorèse sur gel ou par fluorescence au terme de cycles. La PCR quantitative (ou en temps réel) est une évolution notable de la PCR. Dans cette méthode, la quantité d'ADN amplifiée est mesurée à chaque cycle d'amplification grâce à un marqueur fluorescent. L'obtention de la cinétique complète de la réaction de polymérisation permet d'obtenir une quantification absolue de la quantité initiale d'ADN cible, ce qui était très difficile à obtenir en PCR en point final.

Plusieurs appareils automatisés sont actuellement disponibles sur le marché. Il s'agit de thermocycleurs couplés à un spectrofluorimètre (système optique de détection de la fluorescence). On peut citer le "Sequence Detection System 7700" de PE Biosystems ou le "LightCycler" de Roche Diagnostics. Côté défense, la PCR reste l'une des techniques les plus performantes pour la biodétection. Cependant, son temps de mise en oeuvre est encore considéré comme beaucoup trop long.

Annexe C

Dessin des masques

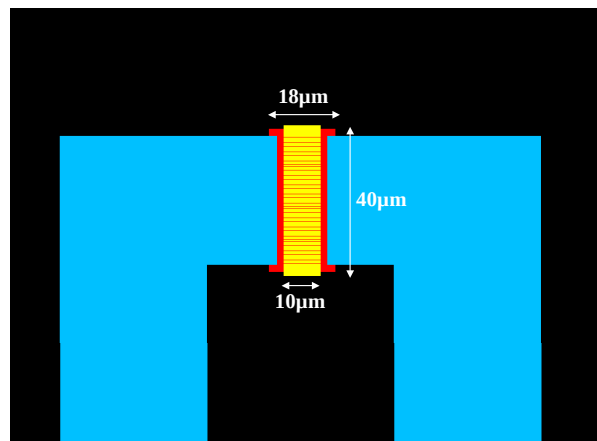
FIGURE C.1 – Masque transistor à 70 nanofils : vue des niveaux superposés

Process (a)

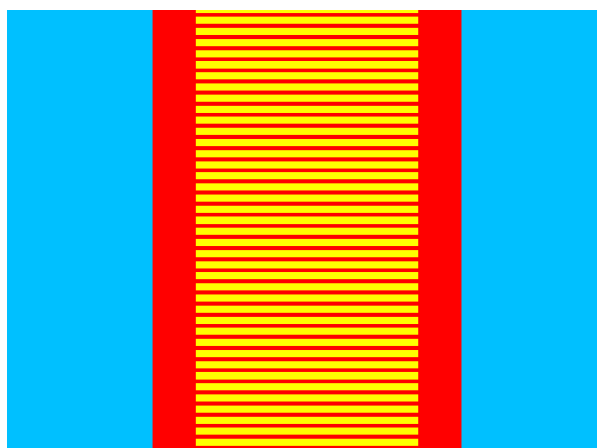
- Niveau 1 : Lithographie électronique et gravure de l'espace inter nanofil
- Niveau 2 : Lithographie optique et gravure des îlots de silicium
- Niveau 3 : Lithographie optique et dépôt des contacts métalliques

Process (b)

- Niveau 1 : Dépôt des marques d'alignement
- Niveau 2 : Lithographie optique et gravure des îlots de silicium
- Niveau 3 : Lithographie électronique et gravure de l'espace inter nanofil
- Niveau 4 : Lithographie optique et dépôt des contacts métalliques



(a) Vue d'ensemble du transistor



(b) Zoom sur les nanofils

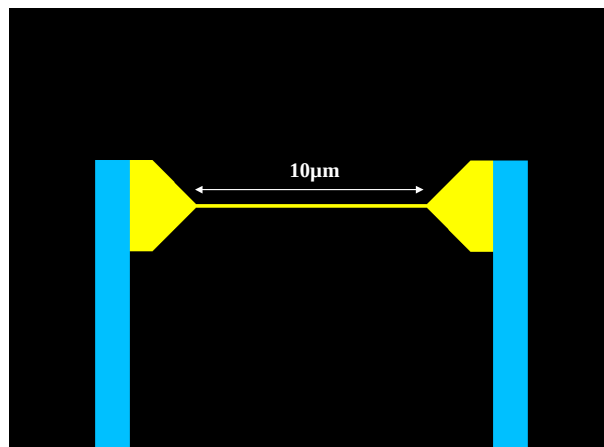
FIGURE C.2 – Masque transistor à 1 nanofil : vue des niveaux superposés

Process

Niveau 1 : Lithographie et dépôt des marques d'alignement

 Niveau 2 : Lithographie électronique et gravure de la structure à un nanofil

 Niveau 3 : Lithographie et dépôt des contacts métalliques



Annexe D

Détails des procédés technologiques développés

FIGURE D.1 – Transistor à plusieurs nanofils : process (a)

ÉTAPE	PARAMÈTRES
1A Lithographie électronique de l'espace inter nanofil	- Résinage PMMA A4 2000trs/min 30s avec gyrset - Recuit 5min 200°C - Lithographie électronique dose 0,7C/m² - Développement MIBK-IPA (1 : 3) 50s T°=21,3°C + propanol 20s
1B Gravure RIE	- SF₆ 15sccm 10mT 15W t≤1min (détection de fin d'attaque)
1C Retrait résine	- Acétone 5min + Propanol 5min + Caro (H₂SO₄/H₂O₂ (1 : 1) 5min + eau DI 5min)
2A Lithographie optique des îlots	- Résinage SPR 1.2 4000trs/min 30s - Recuit 5min 110°C - Lithographie optique 7s@10mW - Développement MF319 40s + eau DI 2min
2B Gravure RIE	- SF₆ 15sccm 10mT 15W t≤1min (détection de fin d'attaque)
2C Retrait résine	- Acétone 5min + Propanol 5min + Caro + HF1% 15s + eau DI 2min
3A Lithographie optique des contacts	- Résinage PMMA C7 4000trs/min 30s - Recuit 5min 200°C - Résinage SPR 1.2 4000trs/min 30s - Recuit 5min 110°C - Lithographie optique 7s@10mW - Développement MF319 40s + 2min eau DI - Intermixing RIE O₂ 100sccm 50mT 20W - Insolation λ=248nm 10min - Développement chlorobenzène 45s + séchage immédiat
3B Dépôt métallique	- Décapage ionique in situ 2min - Evaporation Al (150nm)
3C Retrait résine	- Lift-off Acétone (1h+1h) + Propanol 5min
3D Recuit	- N₂(95%)/H₂(5%) 350°C 30min

FIGURE D.2 – Transistor à plusieurs nanofils : process (b)

ETAPE	PARAMÈTRES
1A Lithographie optique des marques d'alignement	- Résinage SPR 1.2 4000trs/min 30s - Recuit 5min 110°C - Lithographie optique 7s@10mW - Développement MF319 40s + eau DI 2min
1B Dépôt métallique	- Evaporation Ti(5nm) Pt(150nm)
1C Retrait résine	- Lift-off Acétone (1h+1h) + Propanol 5min
2A Lithographie optique des îlots	- Résinage SPR 1.2 4000trs/min 30s - Recuit 5min 110°C - Lithographie optique 7s@10mW - Développement MF319 40s + eau DI 2min
2B Gravure RIE	- SF ₆ 15sccm 10mT 15W t≤1min (détection de fin d'attaque)
2C Retrait résine	- Acétone 5min + Propanol 5min + Caro
3A Lithographie électronique de l'espace inter nanofil	- PMMA A4 2000trs/min 30s avec gyrset - Lithographie électronique dose 0,7C/m² - Développement MIBK-IPA (1 : 3) 50s T°=21,3°C + propanol 20s
3B Gravure RIE	- SF ₆ 15sccm 10mT 15W t≤1min (détection de fin d'attaque)
3C Retrait résine	- Acétone + Propanol + Caro + HF1% 15s + eau DI 2min
4A Lithographie optique des contacts	- Résinage PMMA C7 4000trs/min 30s - Recuit 5min 200°C - Résinage SPR 1.2 4000trs/min 30s - Recuit 5min 110°C - Lithographie optique 7s@10mW - Développement MF319 40s + 2min eau DI - Intermixing RIE O₂ 100sccm 50mT 20W 4min - Insolation λ=248nm 10min - Développement chlorobenzène 45s + séchage immédiat
4B Dépôt métallique	- Décapage ionique in situ 2min - Evaporation Al (150nm)
4C Retrait résine	- Lift-off Acétone (1h+1h) + Propanol 5min
4D Recuit	- N ₂ (95%)/H ₂ (5%) 350°C 30min

FIGURE D.3 – Transistor à un nanofil

ETAPE	PARAMÈTRES
1A Lithographie électronique des nanofils	- Résinage XR-1541 6% 5000trs/min 30s - Dégazage 12h - Lithographie électronique dose 6C/m² - Développement MF319 1min30 + eau DI 2min
1B Gravure RIE	- SF₆ 15sccm O₂ 10sccm Ar 10sccm 10mT 75W - t≤1min (détection de fin d'attaque)
1C Retrait résine	- HF1% 1min30 + eau DI 1min
2A Lithographie électronique des contacts	- Résinage PMMA C4 4000trs/min 30s - Recuit 5min 200°C - Lithographie dose 10C/m² - Développement MIBK-IPA (1 : 3) 50s T°=21,3°C + propanol 20s
2B Dépôt métallique	- Décapage ionique in situ 2min - Métallisation Au 150nm
2C Retrait résine	- Lift-off Acétone (1h+1h) + Propanol 5min
2D Recuit	- N₂(95%)/H₂(5%) 350°C 30min

FIGURE D.4 – Ouverture dans la passivation

ETAPE	PARAMÈTRES
1A Lithographie optique des ouvertures	- Résinage nLof 4000trs/min 30s - Recuit 1min 110°C - Lithographie optique 12s@10mW - Recuit 1min 110°C - Développement MF CD26 1min + eau DI 2min
1B Dépôt silice	- Dépôt assisté par ions (IAD) SiO₂ 30nm
1C Retrait résine	- Lift-off Acétone (1h+1h) + Propanol 5min

Résumé

Ce travail de thèse a porté sur la réalisation d'un capteur d'espèces biologiques en solution à partir de réseaux organisés de nanofils de silicium opérant sur le mode d'un transistor à effet de champ à "grille biologique". Cette nouvelle génération de biocapteurs vise à être intégrée dans des systèmes de détection ultrasensibles et compacts destinés à des applications médicales et militaires.

Nous proposons la réalisation des transistors à nanofils de silicium suivant une approche dite "top-down". Cette méthode, qui consiste à graver les nanofils dans une couche mince de silicium, permet un contrôle précis de leur positionnement, contrairement à l'approche "bottom-up", qui utilise des nanofils obtenus par croissance CVD. Ceci permet l'obtention de transistors aux caractéristiques électriques reproductibles et facilite leur intégration.

La première partie de nos travaux a ainsi concerné le design et la fabrication de transistors à nanofils de silicium suivant une approche top-down. Ce travail de développement technologique a permis la réalisation de composants que nous avons caractérisés à sec puis adaptés à un fonctionnement en milieu liquide.

La seconde partie de nos travaux a porté sur la réalisation de mesures en solution. La validation du fonctionnement de notre transistor en mode capteur a été démontrée par le suivi de variations de pH. Notre étude a ensuite eu pour objet la mise en valeur de l'ensemble des paramètres influençant les performances du capteur (choix de la tension de grille, de la force ionique, influence de la microfluidique, ...), la compréhension de ces facteurs étant indispensable à la réalisation de mesures biologiques fiables.

Mots clés : nanofils de silicium, transistors MOS, lithographie électronique, approche top-down, biocapteurs, détection biologique

Abstract

This work focuses on biological sensors based on an array of silicon nanowires operating as a field-effect transistor with a "biological gate". This new kind of biosensors is devoted to be integrated into ultrasensitive and compact detection systems for medical and security applications.

We propose to fabricate silicon nanowire transistors in a "top-down" approach. This method, which consists in etching nanowires in a thin film, allows to precisely control nanowire position, contrary to the bottom-up approach, which uses CVD-grown nanowires. This enhances the reproducibility of the electrical characteristics of the transistors and eases their integration into a fluidic environment.

The first part of our work focuses on the design and fabrication of top-down silicon nanowire transistors. These technological efforts lead us to characterize fabricated transistors in ambient air before integrating them into a liquid environment.

The second part presents the results of real-time electrical measurements performed in solution. We demonstrate that our transistor can work as a sensor by monitoring pH variations. Then our study highlights the parameters affecting the sensor sensitivity (gate voltage value, ionic strength, microfluidics, ...), considering that the understanding of these factors is essential to perform reliable monitoring of biological interactions.

Keywords : silicon nanowires, MOS transistors, e-beam lithography, top-down approach, biosensors, biological detection