Développement d'outils de simulations pour les laboratoires sur puces à partir d'environnements de simulation de la microélectronique

Doctorant : BONAMENT Alexi

Directeur de thèse : LALLEMENT Christophe ***Encadrant : MADEC Morgan***

Université de Strasbourg – ED MSII

Introduction

Les laboratoires sur puces ont pour but de miniaturiser l'analyse de produits chimiques et/ou biologiques dans des fluides (eau, sang, air, …). Pour cela les dispositifs mis en place ressemblent aux techniques d'analyses usuelles de référence. Un dispositif doit diriger des fluides vers un système d'analyse qui permettra de détecter une spécificité physico-chimique de la molécule à analyser (= analyte). Ce système d'analyse permettra de discriminer les autres molécules composant le fluide et donner, si possible, la quantité de molécules présentes dans l'échantillon. Les données sont traitées via une interface électronique, et post-traitées contrôlées par ordinateur. L'ensemble des dispositifs auxiliaires (pompes, régulation de température, …) est également traité par ordinateur.

Pour que les laboratoires sur puces soient des dispositifs miniatures effiçaces, chacune des parties a été adaptée :

- Un circuit microfluidique est utilisé pour conduire l'échantillon vers sa zone d'analyse. Il est également utilisé pour toute technique de préanalyses nécessaires telle que le mélange ou la préconcentration.
- Le système d'analyse est également adapté ; en effet, il va traiter généralement des échantillons de faible quantité avec des concentrations faibles. Des dispositifs appelés « biocapteurs » ont été développés pour répondre à cette problématique. Nous développerons plus en détail les biocapteurs.
- Les dispositifs d'interfaçage et de contrôle restent globalement identiques aux outils utilisés pour des techniques d'analyses classiques automatisés mais ont été adaptés à leur nouvelle utilisation ; que ce soit avec l'utilisation de microcontrôleurs ou le contrôle par logiciel informatique.

Problématique

Malgré tous les avantages que peuvent apporter les laboratoires sur puces, ceux-ci se retrouvent à une barrière en terme de développement industriel. En effet, les demandes techniques pour la fabrication sont très importantes et les paramètres à prendre en compte pour simuler ces outils le sont tout autant. Il faut donc à la fois des outils de conception performants et des techniques de fabrication à la pointe de la technologie.

Or, actuellement, la recherche s'est beaucoup développée sur les techniques de fabrication et l'optimisation de chacun des composants du laboratoire sur puce mais a un peu délaissé les outils d'aide à la conception.

Un parallèle de développement industriel peut être fait avec la microélectronique qui a vu son essor industriel arriver dès lors que la conception et la fabrication ont pu être séparées. Ceci permettant aux industriels de pouvoir se spécialiser dans l'une de ces branches et connaitre le succès que nous lui connaissons aujourd'hui.

L'industrialisation des laboratoires sur puces passera très probablement par les mêmes conclusions. En effet, alors que la microfluidique est en plein essor, de nombreux travaux portent sur leur industrialisation en utilisant la lithographie [1] ou encore l'impression 3D [2], il existe peu de logiciels d'aide à la conception pour les laboratoires sur puces. Ces derniers sont généralement partiels et ne prennent en compte qu'une partie des laboratoires sur puces.

Méthodologie

Le domaine d'étude des laboratoires sur puces est très large et complexe. Il demande à la fois des connaissances en mécanique des fluides, en biologie et en électronique.

Bien que ce domaine soit particulièrement porteur, sa complexité globale rend sa modélisation complète très longue avec les outils de simulation déjà existants. Pour répondre à cette attente, nous avons travaillé sur un logiciel d'aide à la conception avec plusieurs niveaux d'abstractions afin de donner plusieurs possibilités de conception de laboratoires sur puces.

Au travers de la thèse, le point de départ pour notre développement a été de pouvoir faire les simulations sur un outil de simulation libre d'accès. Celui-ci devra être capable de pouvoir simuler différentes physiques et à différents niveaux d'abstraction.

Nous utilisons plusieurs angles de développements afin de concevoir au mieux notre outil de simulation

Analogie électronique – mécanique des fluides

Dans cette partie nous discuterons des avancés faites pour la modélisation des circuits microfluidiques à haut niveau d'abstraction. En effet, durant ces dernières décennies, de nombreuses publications ont montré l'intérêt d'une modélisation haute abstraction pour la microfluidique. Cette modélisation passe par l'analogie simple qui peut être faite entre l'électronique analogique et la microfluidique. De ce fait, les outils de conception utilisés en électronique, et qui ont été fortement optimisés au court des décennies passés, peuvent être à leur tour utilisés pour concevoir des circuits microfluidiques [3].

Dans cette partie, nous développerons dans un premier temps les équations nécessaires à la compréhension de la microfluidique. Puis nous montrerons l'analogie qui peut être faite avec l'électronique, ainsi que les applications déjà développées pour la conception de circuit microfluidique.

Finalement, nous montrerons l'utilisation que nous en ferons pour nos simulations, et les limitations de ce modèle qui nous a forcé à aller plus loin pour la simulation d'un laboratoire sur puce complet.

Modèle compact pour la simulation d'un mélange

Dans ce chapitre, nous allons détailler le développement d'un modèle compact pour la simulation d'un mélangeur microfluidique. En effet, comme nous aurons pu le voir dans le chapitre précédant, les circuits microfluidiques simples peuvent être bien modélisés avec un modèle haute abstraction.

Cependant, il faut avoir des paramètres bien particuliers pour pouvoir modéliser un mélangeur [4]. La liberté de modélisation y est réduite surtout lorsque nous voulons un mélange de deux solutions avec des molécules différentes chacune.

Afin de répondre à cette problématique, nous avons développé un modèle compact compatible avec la modélisation haute abstraction afin d'améliorer certaines parties spécifiques de la simulation d'un laboratoire sur puce.

Dans un premier temps, nous expliquerons les spécificités physiques inhérente à la problématique. Ceci nous permettra de nous intéresser à l'équation différentielle décrivant notre problème.

La construction du modèle compact, basé sur la résolution de cette même équation différentielle, sera alors détaillée. Une comparaison de notre modèle sera également faite avec notre logiciel de simulation numérique de référence à savoir COMSOL Multiphysics®.

Simulateur 2D d'une cavité

Dans ce chapitre, nous montrerons comment nous avons pu adapter un simulateur de différence finie développé auparavant au sein de notre équipe, pour la simulation de la diffusion [5].

Nous réadapterons ce simulateur pour pouvoir y ajouter l'influence du mouvement du fluide sur les concentrations. Cet ajout nous permettra de simuler à un niveau d'abstraction plus faible pour augmenter la précision de la simulation dans des parties précises du laboratoire sur puce où cette précision sera nécessaire, comme une cavité où se trouve le biocapteur.

Simulation d'un laboratoire sur puce

Ce chapitre est consacré au développement d'un laboratoire sur puce basique. Il a été le fruit de projets étudiants que j'ai pu encadrer pendant les trois années de ma thèse.

Dans cette partie, nous présenterons dans un premier temps le principe de ce laboratoire sur puce qui a pour but d'optimiser la PCR (Polymerase Chain Reaction)[6], méthode classique de multiplication des brins d'ADN.

Puis nous montrerons les différentes parties du développement qui nous ont permis d'obtenir un outil fonctionnel.

Dans une troisième partie, nous montrerons le modèle compact associé à la réaction biologique.

Finalement nous montrerons la simulation d'un laboratoire potentielle en prenant en compte tous les différents modules que nous avons pu développer.

Conclusion

Le but de cette thèse a été de développer différents outils de simulation pour les laboratoires sur puces compatibles avec un environnement de simulation électronique.

Nous avons pu développer différentes approches à des niveaux d'abstractions différents afin de permettre une plus grande liberté de réponse à la simulation d'un laboratoire sur puce.

Un axe d'amélioration de la thèse serait de faire une interface plus adaptée à un large publique. En effet nous sommes actuellement à un stade de développement où les simulations ne peuvent être fait que par un initié confirmé pour pouvoir répondre à des demandes de simulations pour tiers.

Références

[1] P. Kim, K. W. Kwon, M. C. Park, S. H. Lee, and S. M. Kim, 'Soft Lithography for Microfluidics : a Review', *Biochip J.*, vol. 2, no. 1, pp. 1–11, 2008.

[2] 'Elveflow(R)'. [Online]. Available: https://www.elveflow.com/microfluidic-reviews/soft-lithography-microfabrication/microfluidic-3d-printer/. [Accessed: 20-Aug-2020].

[3] K. W. Oh, K. Lee, B. Ahn, and E. P. Furlani, 'Design of pressure-driven microfluidic networks using electric circuit analogy', *Lab Chip*, vol. 12, no. 3, pp. 515–545, 2012.

[4] Y. K. Suh and S. Kang, 'A review on mixing in microfluidics', *Micromachines*, vol. 1, no. 3, pp. 82–111, 2010.

[5] E. Rosati, 'Outils d'aide à la conception pour l'ingénierie de systèmes biologiques', UNIVERSITÉ DE STRASBOURG, 2018.

[6] C. Zhang, J. Xu, W. Ma, and W. Zheng, 'PCR microfluidic devices for DNA amplification', vol. 24, pp. 243–284, 2006.

Publications

Article de conférence internationale

A. Bonament, A. Prel, J. Sallese, M. Madec, and C. Lallement, 'Compact model for continuous microfluidic mixer', in Proc. of IEEE MIXDES 2020 Conference.

Articles de journal

M. Madec, **A. Bonament**, E. Rosati, L. Hebrard, C. Lallement, "Environment for Modeling and Simulation of Biosystems, Biosensors, and Lab-on-Chips" IEEE Transactions on Electron Devices, 2018

M. Madec, L. Hébrard, J.-B. Kammerer, **A. Bonament**, E. Rosati, and C. Lallement, 'Multiphysics simulation of biosensors involving 3D biological reaction-diffusion phenomena in a standard circuit EDA environment', IEEE Trans. Circuit and Systems, vol. 99, no. 1, 2019.

Article de conférence internationale (soumise)

A. Bonament, M. Madec and C. Lallement, '2D modeling of biological reaction-advection-diffusion for multiphysics simulation of lab-on-chip under SPICE environment' ISCAS 2021.