

## PharMea

# Développement de dispositifs de tests *in vitro* à faible coût pour une nouvelle plate-forme de criblage de molécules à haut débit dans le cadre d'un projet européen

Philippe Passeraub

### Points forts

Pour relever le défi de développer une approche de fabrication plus simple, plusieurs méthodes d'impression ont été étudiées et testées. La technique de tampographie s'est révélée la plus prometteuse pour la fabrication de pistes conductrices et isolantes sur membranes poreuses. La tampographie est en général utilisée pour l'impression de cadrans de montres, de textes ou de motifs sur divers supports (balles de golf, dispositifs médicaux). Elle a aussi été utilisée pour imprimer à l'aide d'encre conductrice des antennes RF pour téléphones mobiles. L'alignement de multiples étapes d'impression permet d'imprimer des motifs complexes. Ainsi, cette technique a permis le développement d'un nouveau procédé de fabrication compatible aux membranes polymères poreuses. Des biopuces MEAs ont été ainsi fabriquées avec succès sur des membranes poreuses en PET. Des pistes conductrices de largeur de 50  $\mu\text{m}$  ou plus ont été imprimées et des résistivités de 0.4  $\Omega/$  ont été obtenues. La biocompatibilité des MEAs produites a été démontrée. Des signaux bioélectriques provenant de tissus nerveux et cardiaques ont pu être enregistrés à l'aide de tels dispositifs.

Ainsi, malgré une résolution encore limitée, les MEAs imprimées à l'aide de cette nouvelle technique sont fabriquées beaucoup plus rapidement et avec un effort sensiblement réduit. La tampographie est une technique prometteuse et adaptée pour la production de biopuces MEAs à faible coût.

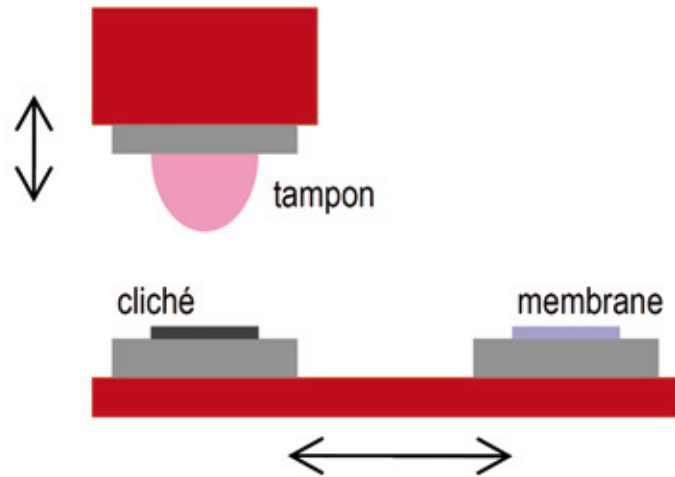


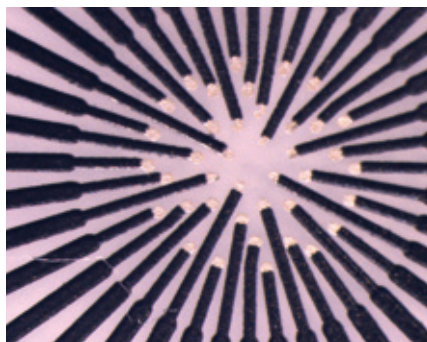
Schéma de principe du procédé de tampographie. Le motif à imprimer est gravé sur le cliché. Une encre est appliquée sur le cliché à l'aide d'un encrier-racloir. Un tampon prélève l'encre du cliché pour l'imprimer sur la membrane. Le motif imprimé sur la membrane est fidèle au motif du cliché. Un cycle d'impression est relativement rapide (<10 secondes).

### Descriptif

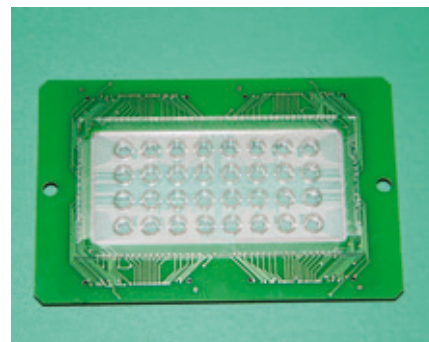
Dans le cadre du programme européen, FP7 Capacities, divers partenaires industriels et équipes de recherches anglaises, françaises et suisses ont joint leurs efforts ces 3 dernières années pour développer une nouvelle plate-forme de tests bioélectriques multicanaux (256 à 1024 canaux) pour tissus nerveux et cardiaques.

En effet, les biopuces à réseaux de microélectrodes (MEAs pour «Micro-Electrodes Arrays») sont utilisées en biologie et en recherche médicale pour la stimulation et l'enregistrement de signaux bioélectriques à partir de cultures de tissus ou de cellules excitables. Ces tests *in vitro* représentent une alternative prometteuse, particulièrement pour remplacer les expériences qui cherchent à déterminer la toxicité d'une molécule en utilisant des animaux. Les techniques de criblage à haut débit de molécules permettent d'accroître la productivité de ce type de tests. Pour ceci, un nombre croissant de dispositifs à faible coût et à usage unique sont demandés. Généralement, les MEAs sont fabriquées par lots en utilisant plusieurs étapes de photolithographie. Toutefois, pour des raisons pratiques dépendant de l'application, la miniaturisation des MEAs n'est pas possible. Ainsi, l'avantage de la fabrication par lots est limité et l'effort global de fabrication est considérable.

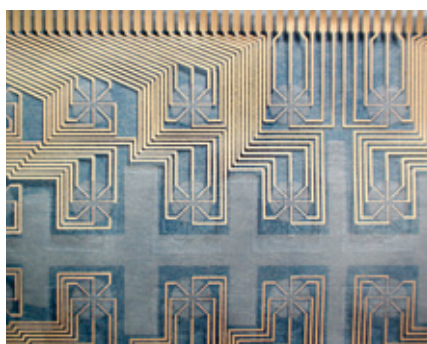
Par contre, les membranes poreuses en polymère représentent un substrat prometteur pour les nouvelles générations de MEAs, car elles donnent au biologiste une flexibilité accrue dans ses cultures et protocoles d'expériences. Toutefois, ces membranes poreuses rendent les étapes de microfabrication conventionnelles bien plus complexes du fait de la présence de pores : soit le rajout de multiples étapes est nécessaire pour produire des pores, soit un polymère poreux doit être utilisé comme substrat avec des limitations spécifiques (p.ex. température maximale limitée, incompatibilité avec des étapes bouchant ou détruisant les pores).



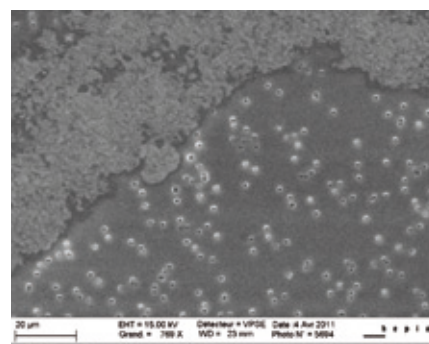
1



2



3



4

## Valorisation

Développement de dispositifs de tests *in vitro* à faible coût pour une nouvelle plate-forme de criblage de molécules à haut débit dans le cadre d'un projet européen.

### Légendes

- 1 - Photographie d'un réseau de 40 bio-électrodes pour tests *in vitro* de cellules excitables (stimulation et enregistrement de signaux bio-électriques). En gris: les pointes des électrodes faites d'encre conductrice. En noir: la protection des pistes conductrices à l'aide d'une couche d'encre isolante.
- 2 - Photographie d'une plaque de test *in vitro* faite de 32 puits de 8 bio-électrodes utile en tant que consommable pour systèmes de tests *in vitro* à grande échelle et à haute productivité.
- 3 - Photographie d'une partie de la membrane poreuse de cette plaque obtenue par tampographie multicouche (la couche isolante est ici transparente).
- 4 - Photographie au moyen d'un microscope à balayage électronique montrant le détail d'une impression par tampographie. La résolution d'impression est moyenne à bonne. Son grand avantage par rapport aux autres techniques de microfabrication: les pores ne sont pas bouchés; le procédé est rapide et ne demande que peu d'énergie.