

**A**pparue il y a une vingtaine d'années, la microfluidique suscite de nombreux espoirs. Définie initialement comme l'étude et la manipulation de fluides dans des canaux de dimensions micrométriques, la microfluidique est un champ interdisciplinaire qui allie les micro et nanotechnologies à la physique, la chimie et la biologie. L'une de ses problématiques est de développer des systèmes de la taille d'une carte de crédit – des « laboratoires sur puce » – intégrant l'ensemble des opérations d'analyse habituellement réalisées en laboratoire (séparation, identification, quantification des molécules d'un échantillon...).

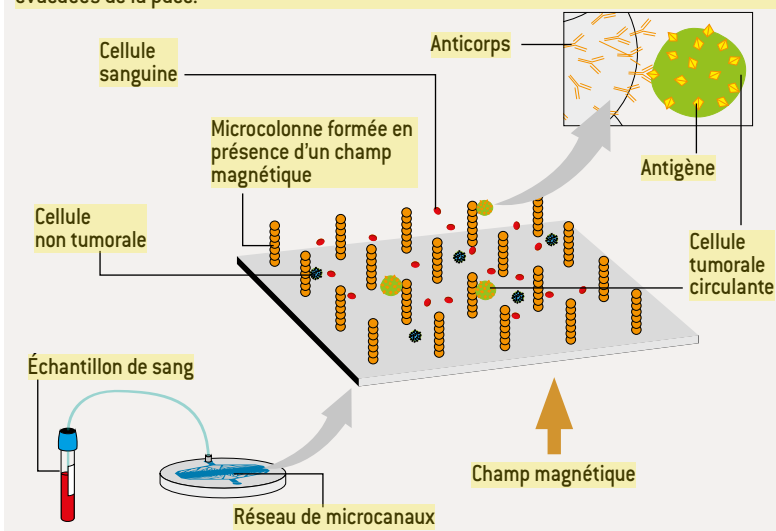
Depuis plusieurs années, la microfluidique a montré tout son potentiel dans la détection des cellules tumorales circulantes, en particulier grâce à des puces capables de trier les événements rares que représentent de telles cellules au sein de la multitude d'éléments non spécifiques que sont les globules blancs, les globules rouges et les plaquettes du sang. Il est possible à la fois de structurer les systèmes microfluidiques jusqu'à des dimensions nanométriques et de tirer parti des écoulements particuliers à l'échelle micrométrique pour trier les cellules en fonction

de leur taille ou grâce à des antigènes présents à leur surface.

Ainsi, grâce au dispositif microfluidique Ephesia (voir la figure ci-dessous), développé dans les années 2000 et validé cliniquement par l'équipe de Jean-Louis Viovy à l'institut Curie et à l'IPGG, il est possible de capturer très efficacement les cellules tumorales contenues dans le sang de patients atteints de cancers métastatiques. On recherche ensuite sur ces cellules des anomalies génétiques prédictives de l'efficacité des traitements. L'ensemble de ces étapes est réalisé dans une

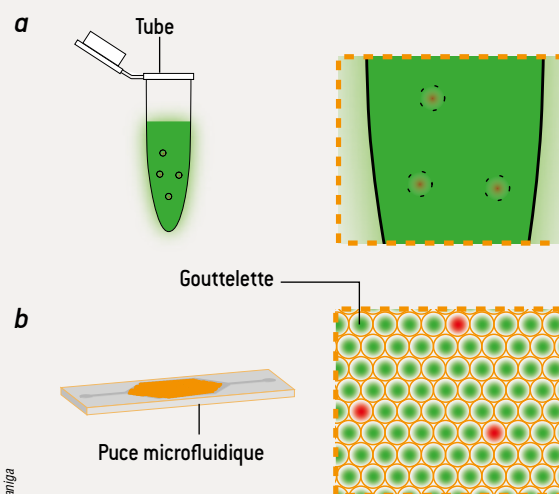
### LE SYSTÈME MICROFLUIDIQUE EPHESIA

Le nom donné à cette technologie vient du temple d'Artémis à Éphèse, dont les colonnes ont été la proie de nombreuses destructions suivies de reconstructions. Dans ce dispositif, des microbilles magnétiques (en orange) portent un anticorps spécifique dirigé contre une protéine de surface propre aux cellules tumorales circulantes (antigène). Elles sont injectées dans des microcanaux dont le fond est tapissé de points d'encre magnétique. Soumises à un champ magnétique, elles forment spontanément des microcolonnes à partir de ces points d'encre magnétique (destructibles et reconstructibles à l'envi sous l'action de ce champ magnétique, comme celles du temple d'Artémis). Les différentes cellules injectées dans la puce microfluidique se « cognent » aux colonnes. Les cellules tumorales circulantes (en vert) sont capturées grâce à l'interaction des anticorps et de l'antigène tumoral, alors que les autres cellules sanguines (en rouge et en bleu) sont évacuées de la puce.



### LA PCR DIGITALE EN GOUTTELETTES

Jusqu'à présent, pour analyser les mutations de molécules d'ADN d'un échantillon, celles-ci sont mélangées dans un même tube, qu'elles soient mutées ou normales (a). L'amplification par PCR (réaction en chaîne par polymérase) préalable à la détection garde les mêmes proportions entre ADN muté et ADN normal. Le signal de l'ADN muté est alors noyé dans celui des ADN sains. Dans l'approche microfluidique (b), chaque molécule d'ADN est encapsulée dans une gouttelette. Pour ce faire, après avoir extrait et quantifié l'ADN présent dans le sang du patient, on le dilue de telle façon qu'on encapsule



puce microfluidique grande comme une carte de crédit.

La microfluidique s'est aussi imposée comme une technologie de choix pour l'analyse de l'ADN tumoral circulant. Il s'agit, comme avec les cellules, d'analyser quelques rares fragments d'ADN tumoral dans un océan d'ADN normal issu de cellules saines. Pour cela, des millions de gouttelettes d'eau de quelques picolitres ( $10^{-12}$  litre) sont créées dans de l'huile, chacune d'elles ne contenant qu'une seule molécule d'ADN – c'est un point clé (voir la figure ci-dessus).

L'ADN contenu dans chaque gouttelette est alors amplifié par PCR (réaction en chaîne par polymérase), une technique de biologie moléculaire qui duplique en grand nombre une séquence d'ADN. Ainsi amplifié, l'ADN devient détectable. Cet ADN est soit normal soit muté, résultat que l'on peut « coder » en 0 ou 1, d'où l'appellation de microfluidique « digitale » (à deux solutions).