

Approches système pour l'identification de modèles à dérivée non entière et application aux mesures électrochimiques sur biopuces

Alexandre Chibane (CEA-LETI, Grenoble) alexandre.chibane@cea.fr
Pierre Grangeat (CEA-LETI, Grenoble) pierre.grangeat@cea.fr
Laurent Desbat (TIMC-IMAG, Grenoble) laurent.desbat@imag.fr
Alina Voda (LAG-INPG, Grenoble) alina.voda@inpg.fr

Tél : +33(0)4.38.78.43.73

Journées SDNE 25/11/2005

Alexandre Chibane

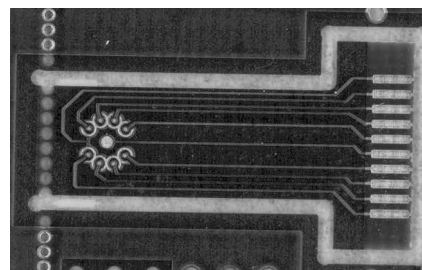
1/58

Principe des biopuces

But : Détection fine de cibles spécifiques = un capteur

- détecter un composé (ADN, molécule toxique, glucose, etc.)
- le quantifier (concentration)

Puce APIT8



- fiabilité
- reproductibilité



Journées SDNE 25/11/2005

Alexandre Chibane

2/58

Principe de l'hybridation

- diffusion ou transport des cibles dans la solution
- sélectivité primordiale pour un bon capteur

Sonde et cible hybridées
Sonde non-hybridée
Agent détectable


ceea Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane 5/58

Protocoles de détection

En fonction de l'agent fixé aux cibles, on utilise :

- un protocole de détection par **fluorescence**
- un protocole de détection **électrochimique**


ceea Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane 6/58




2005

Plan :

- 1) Problématique des biopuces
- 2) État de l'art en modélisation
- 3) Modèles étudiés et premiers résultats
- 4) Synthèse et perspectives



7Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane 7/58




2005

Plan :

1) Problématique des biopuces

- 2) État de l'art en modélisation
- 3) Modèles étudiés et premiers résultats
- 4) Synthèse et perspectives



8Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane 8/58

2005

Objectifs

Comment traiter la dispersion sur les mesures ?

- 1) Améliorer la maîtrise des technologies
- 2) Analyser l'information disponible et l'exploiter :
 - Création d'un protocole expérimental**
 - ⇒ données riches
 - ⇒ données reproductibles
 - Traitement de l'information**
 - ⇒ séparation
 - ⇒ quantification

2005

CEA Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane 9/58

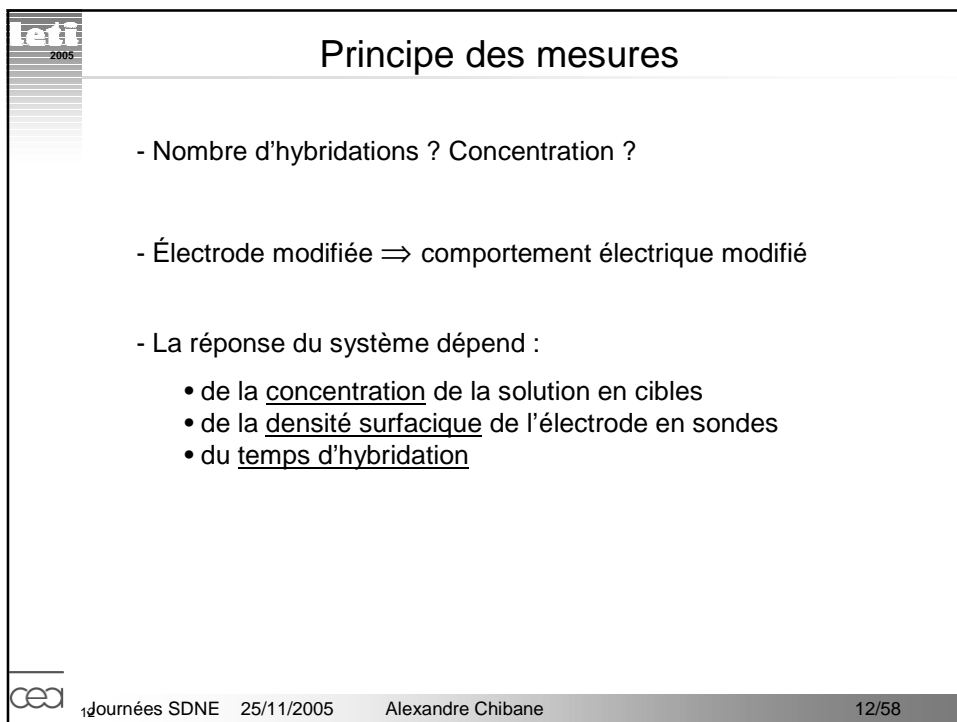
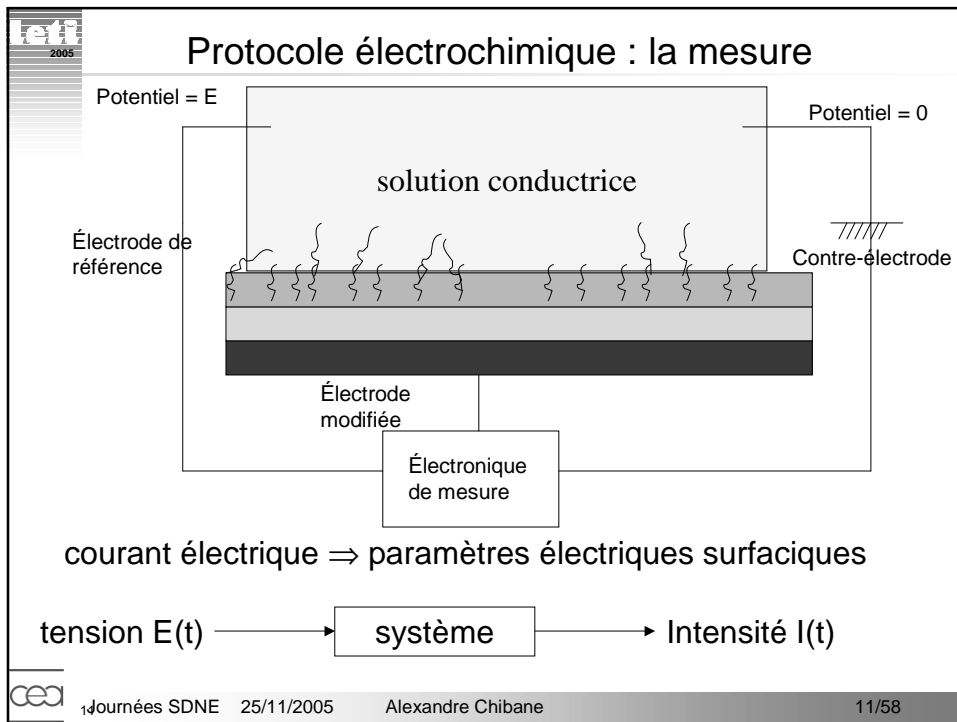
2005

Protocole électrochimique : l'hybridation

hybridation ⇒ électrode modifiée

2005

CEA Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane 10/58



2005

Plan :

- 1) Problématique des biopuces
- 2) État de l'art en modélisation**
- 3) Modèles étudiés et premiers résultats
- 4) Synthèse et perspectives

ceea 1^{er} Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane 13/58

2005

Exemple de signal d'entrée : la voltampérométrie cyclique

Application d'une tension et mesure d'un courant électrique en sortie

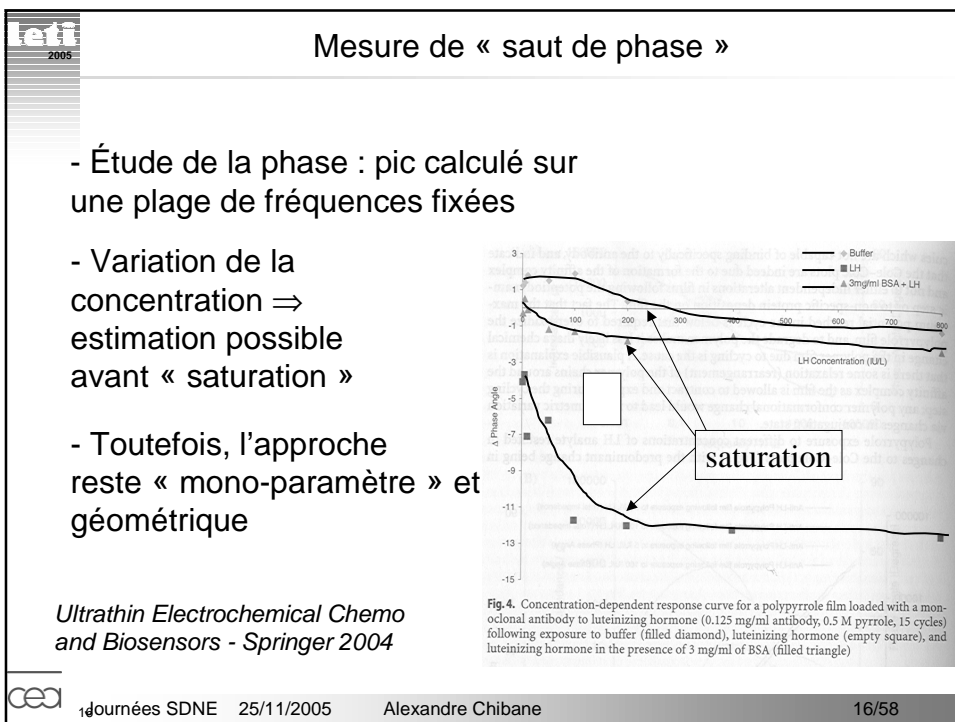
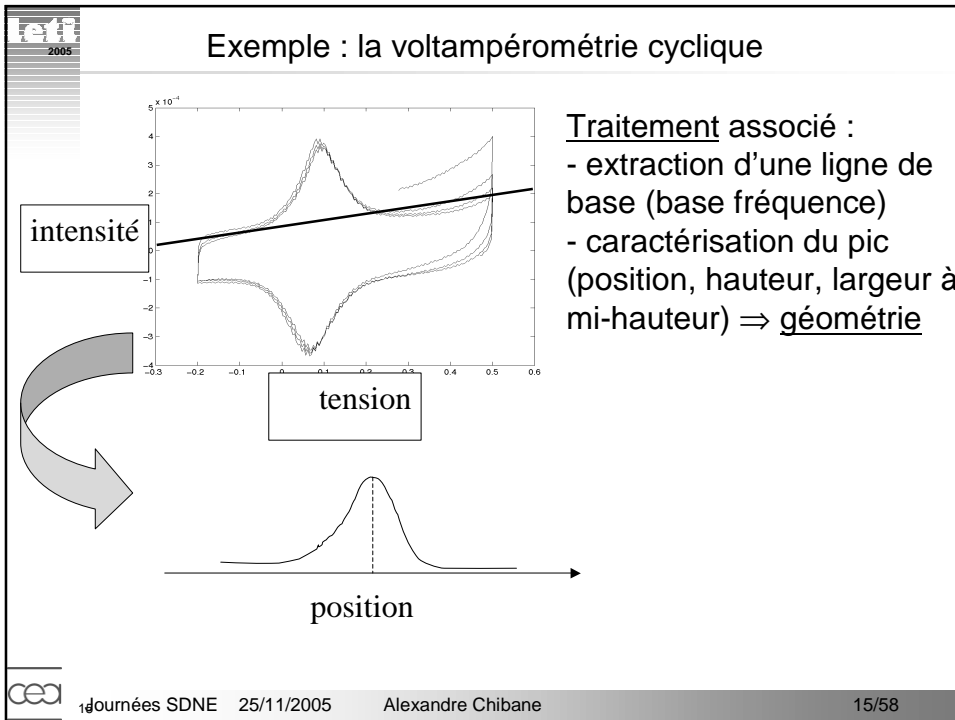
intensité

tension

temps

tension

ceea 1^{er} Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane 14/58



Évolution de la résistance de transfert de charges

R_t varie fortement :
surface plus « encombrée »
⇒ R_t augmente

Les autres paramètres
varient peu.

⇒ article d'I. Willner
qui étudie la saturation
progressive d'une électrode
par des molécules de taille
croissante

Enzyme-linked amplified electrochemical sensing of oligonucleotide – DNA interactions by means of the precipitation of an insoluble product and using impedance spectroscopy - Patolsky, Katz, Baldea, Willner Am. Chem. Soc. 1999, 15, 3703-3706

14 Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane 17/58

Suivi de l'état de charge d'une batterie (1)

Le modèle de Randles a été utilisé
pour suivre l'état de charge d'une
batterie au lithium.

Impédance de Warburg : $\frac{\sigma\sqrt{2}}{(j\omega)^{1/2}}$
(ω désigne la pulsation d'excitation)

- Identification des paramètres.
- Un modèle ARMA permet de prédire l'état de charge.
- Des algorithmes d'analyse de données et d'apprentissage rendent l'approche robuste.

Model-based predictive diagnostics for electrochemical energy sources
Kozłowski, Byington, Garga, Watson, Hay 0-7803-6599-2/01 2001 IEEE

14 Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane 18/58

2005

Impédance de Warburg

Impédance de Warburg : $\sigma\sqrt{2}/(j\omega)^{1/2}$
 D'où provient-elle ?

$$\frac{\partial c(x,t)}{\partial t} = \alpha \frac{\partial^2 c(x,t)}{\partial x^2}, \quad x > 0, t > 0$$

- Équations de Fick :

$$-\lambda \frac{\partial c(x,t)}{\partial x} = \phi(t), \quad x = 0, t > 0$$

$$c(x,t) = 0, \quad x \geq 0, t = 0$$

- Diffusion dans un demi-plan (diffusion linéaire semi-infinie)

électrode

diffusion linéaire semi-infinie
sans effets de bord

ceca 1^{er} Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane 19/58

2005

Impédance de Warburg

- Résolution du système avec la transformée de Laplace
- Apparition d'un terme en \sqrt{s} dans la fonction de transfert
- Dérivation d'ordre 1/2

ceca 2^{es} Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane 20/58

2005

Intérêts de la dérivée non entière

La dérivation non entière a été étudiée pour la modélisation depuis les travaux d'Alain Oustaloup. [OUS]

Domaines d'application :

- l'étude des propriétés **visco-élastiques** de matériaux
- la **commande robuste** de systèmes dynamiques (CRONE : robotique automobile)
- le **traitement du signal** (ECG)
- modèle **acoustique** (trompette)

- Les processus de diffusion sont très complexes car ils mettent en jeu des forces ayant des ordres de grandeur très différents.
- C'est pourquoi les équations différentielles « classiques » d'ordre entier ne suffisent pas à décrire certains comportements fréquentiels.
- Les phénomènes **d'échange entre surfaces et volumes** introduisent des lois de conservations de dimension non entière.

[OUS] A. Oustaloup ***La dérivation non entière*** Hermès Sciences, 1995

cea Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane 21/58

2005

Suivi de l'état de charge d'une batterie (2)

- L'article [Kuhn] étudie une méthode d'estimation de charge d'une batterie.
- Utilisation d'un modèle de **Randles généralisé**.

L'impédance de Warburg $\frac{\sigma\sqrt{2}}{(j\omega)^{1/2}}$ devient :
$$\frac{(1 + j\omega/\omega_2)^{n_2}}{(j\omega/\omega_1)^{n_1}}$$

- Ce modèle fonctionne bien \Rightarrow les dérivées non-entières modélisent des phénomènes de diffusion non-linéaire, avec **deux régimes de diffusion**.
- Variation monotone de la phase \Rightarrow ne tient pas compte du « **saut de phase** » observé pour les biopuces.
- On perd une partie de **l'interprétation physique** du modèle de Randles.

Kuhn et al. : Modelling diffusive phenomena using non integer derivatives

cea Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane 22/58

Modélisation par factorisation [Tsao]

- Factorisation par monômes pour la modélisation et l'identification.

$$Z(\omega) = Z_0 (1 + j\omega/\omega_1)^{n_1} \times (1 + j\omega/\omega_2)^{n_2} \times \dots \times (1 + j\omega/\omega_k)^{n_k}$$

- Généralisation des pôles et zéros d'une fonction de transfert, avec des dérivées non entières.

- Applications en modélisation.

- C'est ce type de factorisation que nous avons étudié de manière approfondie.

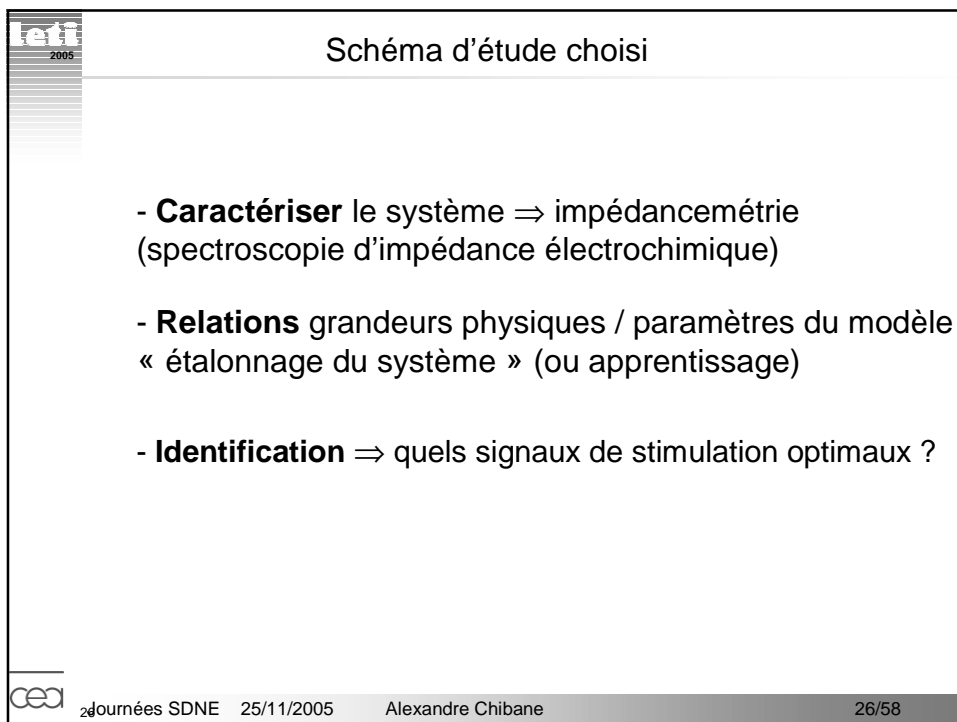
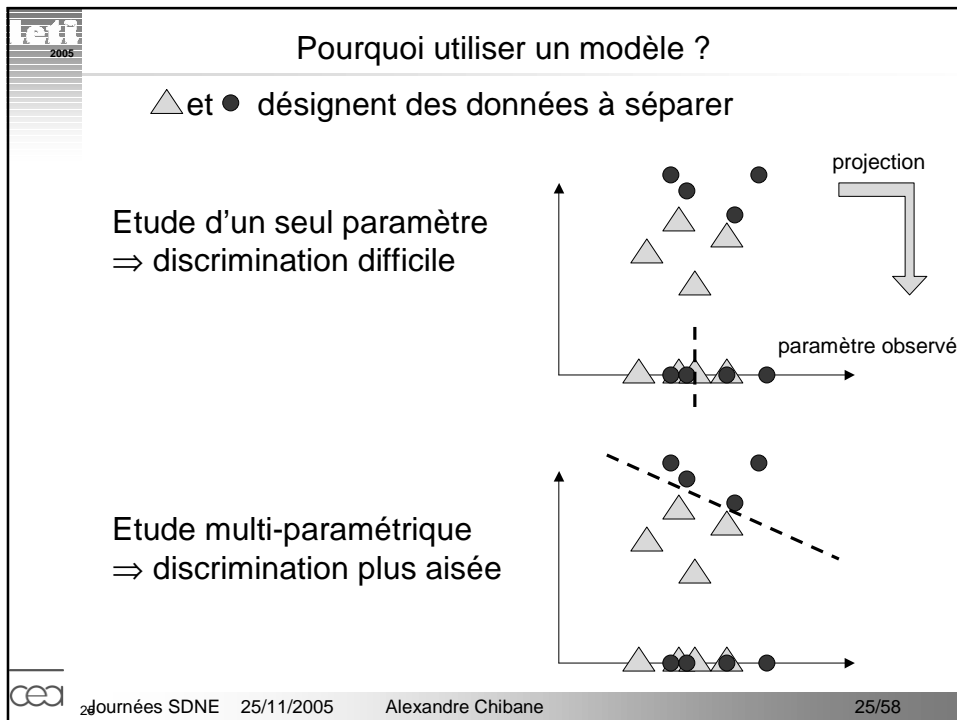
[Tsao] An algorithm for determining global parameters of minimum-phase systems with fractional power spectra, Tsao, Onaral, Sun IEEE Tr. On instrumentation and measurement, vol. 38, No 3, 1989

Plan :

- 1) Problématique des biopuces
- 2) État de l'art en modélisation

3) Modèles étudiés et premiers résultats

- 4) Synthèse et perspectives



Fonction de transfert

Etude de la fonction de transfert (FT) d'un système :

Entrée sinusoïdale

 $x(t) = E_0 + A \cos \omega t$
 $X(t) = A \exp(i\omega t)$

Système linéaire

Sortie sinusoïdale

 $y(t) = B \cos (\omega t + \phi)$
 $Y(t) = B \exp(i[\omega t + \phi])$

Principes :

- Comportement supposé "localement linéaire", signaux de faible amplitude autour d'un point de fonctionnement (tension de polarisation E_0)
- Fonction de transfert complexe :

$$H(i\omega) = Y(t) / X(t) = (B/A) \exp(i \phi)$$

⇒ propriétés fréquentielles

Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane
27/58

Avantages et inconvénients de la SIE

Avantages :


- Fonction de transfert ⇒ **toute l'information** au point de fonctionnement étudié (tension de polarisation E_0)
- Séparation des **cinétiques différentes** (réaction chimique, diffusion, etc.) donc des comportements fréquentiels

Inconvénients :

Extraction de l'information ⇒ édification d'un **modèle**.


Signaux de faible amplitude ⇒ information incomplète car il n'y a **pas de balayage en potentiel**.


Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane
28/58

 2005

Types de modélisations pour les mesures électrochimiques

- Modèle physique déterministe : équations aux dérivées partielles
- Modèle physique statistique : modèle de diffusion
- Modèle statistique : analyse de données par corrélation entrées/sorties
- Modèle de simulation : modèles particuliers
- Modèle système : circuit électrique équivalent

 Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane 29/58


 2005

Modélisation par circuit électrique équivalent

- loi d'Ohm : $U = R.I \Rightarrow \mathbf{E} = \mathbf{Z}.I$
- $Z(\omega)$ = impédance complexe, E tension, I courant
- Hypothèses de Randles :
 - diffusion semi-infinie (Warburg)
 - mise en parallèle de la capacité double couche et de l'impédance de Warburg

⇒ Modèle classique de Randles

⇒ Utilisation de connaissances en électrochimie

 Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane 30/58

Modélisation par circuit électrique équivalent

W impédance de Warburg

Figure 9 - Impédance du circuit équivalent de Randles : cas d'une couche de diffusion d'épaisseur infinie

R_e résistance de l'électrolyte
 $Z = R_e$

R_t résistance de transfert de charge
 $Z = R_t$

C_d capacité double-couche
 $Z = 1/(jC\omega)$

σ paramètre de diffusion
 $Z = \sigma(1-j)/\sqrt{\omega} = \sigma\sqrt{2}/\sqrt{j\omega}$

$$Z(\omega) = R_e + \frac{R_t(j\omega)^{1/2} + \sigma\sqrt{2}}{C_d R_t(j\omega)^{3/2} + \sigma\sqrt{2}C_d(j\omega) + (j\omega)^{1/2}} \quad \text{où } j^2 = -1$$

3^e Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane
31/58

Insuffisance du modèle de Randles

- phénomènes de diffusion = complexes (diffusion non idéale)
- ⇒ modèle de Randles **insuffisant pour les biopuces**
- diffusion observée ⇒ ordre non entier quelconque
- non linéarité ⇒ outils spécifiques d'identification

3^e Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane
32/58

Insuffisance du modèle de Randles

Microélectrodes :

- Avantages : meilleure réversibilité des réactions, signal quasi-stationnaire.
- Inconvénients : courants faibles d'où une sensibilité au bruit électronique.

Avec une microélectrode et une microcuve, la diffusion sphérique est prépondérante
 ⇒ modèle de Randles inapproprié
 ⇒ nous utilisons un type d'impédance plus général

2005
 3^e Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane 33/58


Modélisation par circuit électrique équivalent

- R_e est la résistance de l'électrolyte $Z = R_e$
- R_t la résistance de transfert de charge $Z = R_t$
- C_d la capacité double-couche $Z = 1/(jC\omega)$
- σ un paramètre de diffusion $Z = \sigma(1-j)/\sqrt{\omega}$

2005
 3^e Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane 34/58

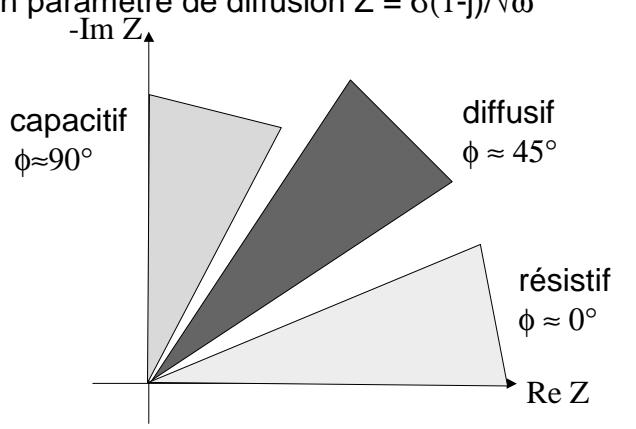
Modélisation des « déviations »


- La résistance généralisée possède un ordre $0 < n < 0,2$ rend compte de la conductance des nuages électroniques ou de la conductance liée aux champs électrostatiques.
- L'impédance de Warburg généralisée a un ordre $0,4 < n < 0,6$ et peut modéliser :
 - les non-linéarités de la couche de diffusion
 - la migration ou la convection des espèces ioniques
 - la diffusion liée à des pertes d'énergie ou à des accumulations de charges
 - une diffusion inhomogène
- La capacité généralisée d'ordre $0,8 < n < 1$ peut modéliser la texture de la surface de l'électrode ou une double couche ayant une structure intriquée.

 Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane 35/58

Modélisation par circuit électrique équivalent

- R_e est la résistance de l'électrolyte $Z = R_e$
- R_t la résistance de transfert de charge $Z = R_t$
- C_d la capacité double-couche $Z = 1/(jC\omega)$
- σ un paramètre de diffusion $Z = \sigma(1-j)/\sqrt{\omega}$



 Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane 36/58

Méthode mise en place

Le modèle de Randles n'étant pas concluant, on le généralise par un produit de monômes de degré non entier. Elle a la forme « factorisée » suivante :

$$Z(\omega) = Z_0 (1 + j\omega/\omega_1)^{n_1} \times (1 + j\omega/\omega_2)^{n_2} \times \dots \times (1 + j\omega/\omega_k)^{n_k}$$

avec $n_k \in \Re$ ordre de dérivation réel quelconque
et ω_k fréquence de coupure

Diagramme asymptotique de Bode d'un monôme

ceca Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane 37/58

Algorithme

$$Z(\omega) = Z_0 (1 + j\omega/\omega_1)^{n_1} \times (1 + j\omega/\omega_2)^{n_2} \times \dots \times (1 + j\omega/\omega_k)^{n_k}$$

Le procédé d'identification des paramètres du modèle comporte plusieurs étapes :

- On estime les fréquences ω_k en calculant les points où la dérivée troisième de $\log|F|$ s'annule (par un calcul de splines).

$$\frac{d^3 \log|Z(\omega)|}{d(\log \omega)^3}(\hat{\omega}_i) = - \sum_{k=1}^N n_k \frac{4(\frac{\hat{\omega}_i}{\omega_k})^2(1 - (\frac{\hat{\omega}_i}{\omega_k})^2)}{(1 + (\frac{\hat{\omega}_i}{\omega_k})^2)^3}$$

ceca Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane 38/58

2005

Algorithme

$$Z(\omega) = Z_0 (1 + j\omega/\omega_1)^{n_1} \times (1 + j\omega/\omega_2)^{n_2} \times \dots \times (1 + j\omega/\omega_k)^{n_k}$$

- On estime les ordres de dérivation grâce à la valeur de la dérivée seconde de $\log|F|$ en ω_k .

$$\frac{d^2 \log|Z(\omega)|}{d(\log \omega)^2}(\hat{\omega}_i) = - \sum_{k=1}^N n_k \frac{2 \left(\frac{\hat{\omega}_i}{\omega_k}\right)^2}{\left(1 + \left(\frac{\hat{\omega}_i}{\omega_k}\right)^2\right)^2}$$

ceea Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane 39/58

2005

Algorithme

$$Z(\omega) = Z_0 (1 + j\omega/\omega_1)^{n_1} \times (1 + j\omega/\omega_2)^{n_2} \times \dots \times (1 + j\omega/\omega_k)^{n_k}$$

- Enfin un algorithme d'optimisation non linéaire diminue l'erreur E en modifiant les paramètres, où Z_M représente l'impédance mesurée.

$$E(Z, Z_M) = \sum_{\hat{\omega}_i} \alpha (\log|Z| - \log|Z_M|)^2 + (\phi(Z) - \phi(Z_M))^2$$

- L'algorithme aux moindres carrés linéaires utilisé est de type Levenberg-Marquardt

ceea Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane 40/58

2005

Algorithme

$$Z(\omega) = Z_0 (1 + j\omega/\omega_1)^{n_1} \times (1 + j\omega/\omega_2)^{n_2} \times \dots \times (1 + j\omega/\omega_k)^{n_k}$$

- Question : comment trouver le **nombre optimal de monômes** ?
- Automatisation délicate.
- Modélisation insuffisante \Rightarrow on ajoute un monôme.
- Deux monômes trop proches \Rightarrow on retire un monôme.

ce4 Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane 41/58

2005

Résultats sur données simulées

- Nous avons réalisé des tests sur **simulation** dans le domaine de Fourier.
- **Ajout de bruit** blanc gaussien sur la phase et le logarithme du module.
(+10dB \Rightarrow division par 10 de l'écart-type du bruit)
- Identification du nombre de paramètres, des fréquences et des ordres de dérivation avec la fonction de transfert :

$$Z(\omega) = (1 + j\omega/0.1)^{0.2} \times (1 + j\omega/1)^{-0.3} \times (1 + j\omega/100)^{0.2}$$

ce4 Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane 42/58

2005

Résultats sur données simulées

Les résultats sont consignés dans des tableaux à 3 lignes :

- paramètres de la simulation
- paramètres estimés avec les dérivées (étape 1)
- paramètres optimisés (étape 2)

TAB. 1: Sans bruit

	ω_1	n_1	ω_2	n_2	ω_3	n_3
simulation	0.1	0.2	1	-0.3	100	-0.2
étape 1	7.7	0.01	0.83	-0.26	86	-0.22
étape 2	0.10	0.20	1.0	-0.30	100	-0.20

cea 4 Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane 43/58

2005

Résultats sur données simulées bruitées

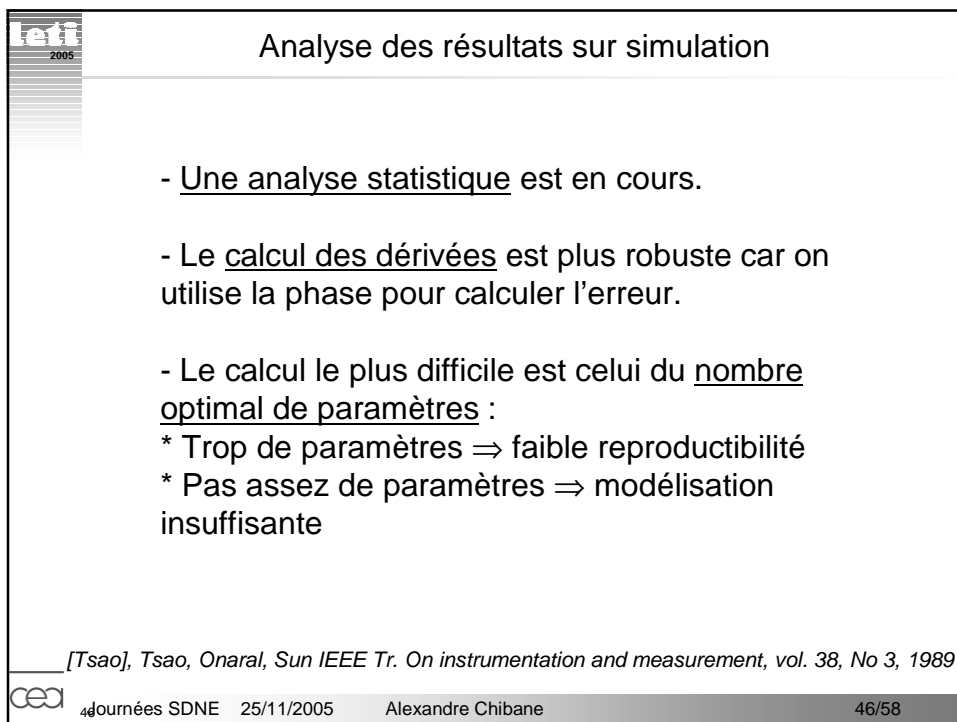
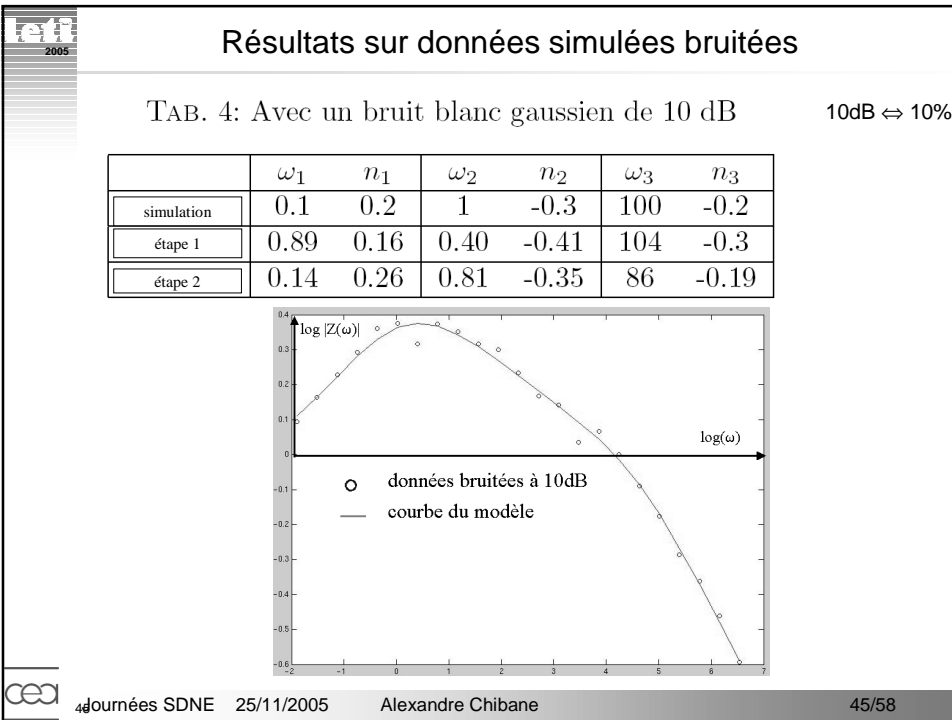
TAB. 2: Avec un bruit blanc gaussien de 30dB 30dB \leftrightarrow 0,1%


	ω_1	n_1	ω_2	n_2	ω_3	n_3
simulation	0.1	0.2	1	-0.3	100	-0.2
étape 1	0.27	0.13	0.52	-0.36	36	-0.7
étape 2	0.100	0.202	0.995	-0.304	102	-0.198

TAB. 3: Avec un bruit blanc gaussien de 15 dB 15dB \leftrightarrow 3%

	ω_1	n_1	ω_2	n_2	ω_3	n_3
simulation	0.1	0.2	1	-0.3	100	-0.2
étape 1	0.29	0.56	0.37	-0.15	59	-0.16
étape 2	0.11	0.21	1.0	-0.31	100	-0.20


cea 4 Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane 44/58




 2005

Données utilisées


- collaboration Biomérieux/LETI
- échantillons d'ADN spécifiques et non spécifiques, à même concentration.
- paramètre testé = temps d'hybridation.

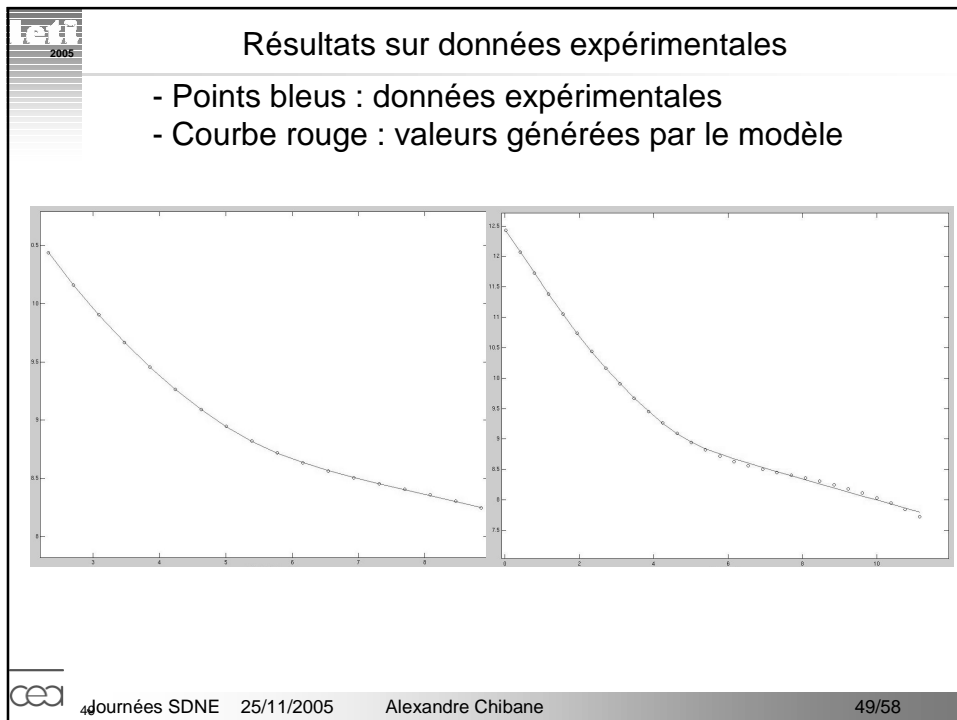
 Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane 47/58

 2005

Résultats sur données expérimentales

- On procède à une régularisation avant les calculs.
- Les données utilisées sont celles des puces APIT8 avec des surfaces fonctionnalisées avec des polymères conducteurs.
- Des critères de sélection sont utilisés pour ajouter/enlever un monôme (proximité de deux fréquences, erreur de modélisation et valeur des ordres de dérivation)

 Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane 48/58



2005

Modélisation

- Le modèle décrit bien les mesures expérimentales.
- L'identification fonctionne bien.
- Le nombre optimal de paramètres est encore délicat à déterminer (compromis à trouver entre erreur de modélisation et nombre de paramètres).
- Bruit important des données \Rightarrow les algorithmes sont pour l'instant peu robustes, une régularisation plus appropriée est à développer.

cea 50 Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane 50/58

2005

Difficultés

- Faible reproductibilité des données \Rightarrow obstacle pour améliorer la modélisation.
- Variabilité des échantillons « étalons » \Rightarrow analyse des données difficile en vue de remonter aux paramètres physiques.

\Rightarrow Tester les algorithmes sur des données déjà produites (sur des électrodes de comportement connu par exemple).

\Rightarrow Mettre en place un protocole expérimental complet pour disposer de données expérimentales exploitables.

CEA Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane 51/58

2005

Considérations générales sur la modélisation

Le processus de modélisation est donc **itératif**.
 données expérimentales \Leftrightarrow modèle
 \Rightarrow amélioration du modèle

Compromis entre :

- **sur-modélisation** : trop de paramètres, identification peu fiable, trop explicatif, requiert trop de mesures pour l'estimation
- **sous-modélisation** : trop peu de paramètres, modèle peu explicatif, forte erreur de modélisation

Erreur de modélisation

Nombre de paramètres

n optimal

CEA Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane 52/58

2005

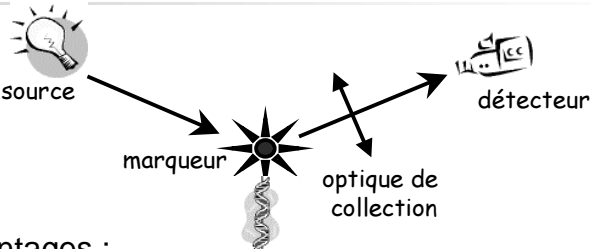
Plan :

- 1) Problématique des biopuces
- 2) État de l'art en modélisation
- 3) Modèles étudiés et premiers résultats
- 4) Synthèse et perspectives**

ceea Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane 53/58

2005

Détection par fluorescence



The diagram illustrates the fluorescence detection process. A light source (represented by a lightbulb icon) emits light towards a central 'marqueur' (marker), which is depicted as a DNA double helix. From the marker, light is collected by 'optique de collection' (collection optics), represented by a starburst pattern. The collected light is then directed to a 'détecteur' (detector), represented by a photodiode icon.

Avantages :

- méthode déjà développée et fonctionnelle
- reproductibilité correcte
- bonne sensibilité

Inconvénients :

- miniaturisation difficile
- coût

ceea Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane 54/58

2005

Détection par mesures électrochimiques

Avantages :

- miniaturisation possible, coût
- quantification envisageable, sensibilité améliorable

Inconvénients :

- méthode en cours de développement
- reproductibilité difficile

cea Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane 55/58

2005

Poursuite des travaux (expériences)

- * Suite de l'étude dans un cadre plus général de la modélisation des interfaces électrochimiques.
- * Mise en place d'un protocole expérimental maîtrisé, au sein du CEA.
- * Tests sur le vieillissement de matrices de microélectrodes.

cea Journées SDNE 25/11/2005 Alexandre Chibane 56/58

Poursuite des travaux (modélisation)

- Étude de plusieurs points de fonctionnement en impédancemétrie.
- Approche système globale : modéliser les « grands signaux » notamment.
- Liens entre modèles explicite et implicite. Étude des algorithmes temporels. Critère de qualité de la représentation du système.
- Détermination de signaux d'excitation « optimaux » afin de réaliser l'identification des paramètres du modèle.

Merci pour votre attention

Fin de l'exposé

Discussion