



# Ampère

Unité Mixte de Recherche du CNRS - UMR 5005

Génie Electrique, Electromagnétisme, Automatique, Bioingénierie

---

**Sujet de thèse** : Mesure de bioimpédance individualisée sur cultures cellulaires 3D, application au suivi de la réaction à un traitement physique et /ou chimique

**Date de début** : Octobre 2024

**Type de financement** : Contrat doctoral de l'École Doctorale EEA 160

**Lieu de la thèse** : École Centrale de Lyon

**Comité d'encadrement / contacts** :

Directrice de thèse : Marie Frénéa-Robin [marie.robin@univ-lyon1.fr](mailto:marie.robin@univ-lyon1.fr)

Co-encadrants : Julien Marchalot [julien.marchalot@insa-lyon.fr](mailto:julien.marchalot@insa-lyon.fr)

Andrei Sabac [andrei.sabac@insa-lyon.fr](mailto:andrei.sabac@insa-lyon.fr)

**Collaboration** :

Charlotte Rivière, Institut Lumière Matière (ILM)

**Mots-clefs** : Bioimpédance, électroporation, sphéroïdes, hydrogel, microfluidique, électrochimiothérapie.

**Domaine et contexte scientifiques** :

Les sphéroïdes sont des agrégats cellulaires tridimensionnels qui peuvent être employés comme modèles de microtumeurs et simuler le micro-environnement tumoral avec plus de précision que les cultures cellulaires 2D traditionnelles [1]. Ils reproduisent plus fidèlement la structure d'un organe ou d'un tissu, dans lequel chaque cellule interagit avec ses voisines via la formation de jonctions, assurant la cohésion cellulaire et la communication. Dans le cadre de travaux antérieurs, les laboratoires Ampère et ILM ont développé une plateforme microfluidique permettant la culture et l'observation par microscopie d'un large réseau de sphéroïdes cultivés dans des puits formés dans un hydrogel [2], ainsi que l'application de champs électriques pour l'étude du traitement du cancer par électrochimiothérapie [3].

**Objectifs de la thèse** :

En complément des méthodes optiques existantes, nous souhaitons mettre au point une nouvelle méthode de suivi de la réponse individualisée de chaque sphéroïde à un traitement par mesure de bioimpédance. Cela nécessite d'adapter le dispositif existant pour pouvoir cultiver les sphéroïdes sur un réseau d'électrodes adressables individuellement. Le microsystème ainsi développé pourra permettre l'étude de la réponse individuelle des sphéroïdes à des champs électriques (électroporation) et à plus

long terme à d'autres stimuli physiques (hyperthermie photothermique, sonoporation, etc.), ou chimiques (criblage de médicaments).

Nous proposons d'exploiter les mesures de bioimpédance pour chercher à établir le lien entre les propriétés électriques d'une cellule et celles d'un assemblage multicellulaire. L'une des difficultés sera d'identifier les différentes contributions à la réponse électrique mesurée (contribution du milieu, des débris cellulaires, d'un relargage d'ions éventuel, de la matrice extra-cellulaire éventuellement présente, des électrodes de mesure, de la double couche électrique à l'interface électrode/liquide, etc.)

### **Contributions originales attendues :**

La plateforme ainsi développée doit permettre un suivi multimodal des sphéroïdes in situ dans un seul dispositif, avec par exemple un suivi de croissance par impédance sous perfusion dans l'incubateur, puis un marquage fluorescent après application d'une drogue pour quantifier plus spécifiquement son effet. Elle pourra s'appliquer à terme au criblage de médicaments sur cellules issues de patients, dans le cadre de la médecine personnalisée.

Elle permettra également le suivi in situ de l'électroporation de sphéroïdes en temps réel et apportera des nouvelles données sur la dynamique du phénomène à l'échelle du micro-tissu.

### **Programme de recherche et démarche scientifique proposée :**

Le ou la doctorant.e recrutée devra dans un premier temps dimensionner et fabriquer en salle blanche un réseau de microélectrodes pour la mesure d'impédance individuelle [4,5] et assurer l'alignement de l'hydrogel contenant les puits de culture des sphéroïdes au-dessus de ce réseau, suivant une méthode déjà mise au point à l'ILM. Le nombre de puits sera limité dans un premier temps, afin de faciliter l'interfaçage avec l'électronique de mesure. Le travail de dimensionnement (choix des dimensions des électrodes par rapport à celle des sphéroïdes/des puits) sera effectué à l'aide du logiciel de simulation multiphysique Comsol. Lorsque le système sera opérationnel, la mesure d'impédance sera appliquée à l'étude du suivi de croissance de sphéroïdes par approches optique (microscopie à fluorescence) et électrique (mesure d'impédance).

La configuration d'électrodes ainsi que l'électronique de commande seront ensuite adaptées pour permettre l'enchaînement de l'électroporation des sphéroïdes (traitement physique visant à perméabiliser temporairement ou non la membrane des cellules par application de champs électriques pulsés pour permettre la pénétration de molécules [6]) et le suivi en temps réel de la réponse électrique. Les signatures électriques obtenues seront analysées à partir des modèles électriques cellulaires connus (ex: détection d'une perte de viabilité des cellules). Enfin, le ou la doctorant.e cherchera à complexifier la composition des sphéroïdes (ajout de matrice extra-cellulaire) pour permettre l'étude de l'effet du microenvironnement tumoral sur la réponse à un traitement anti-cancéreux, et à augmenter la densité de puits sur la puce, pour faciliter les analyses statistiques.

### **Profil recherché :**

Le ou la candidate aura de préférence un cursus dans le domaine de l'ingénierie biomédicale, du génie électrique ou de la biophysique, avec si possible une expérience

en microfabrication/microfluidique. Un bon niveau d'anglais et de rédaction sont attendus, de même qu'un goût marqué pour l'expérimentation. Une expérience de la manipulation d'objets biologiques serait un atout.

### **Références bibliographiques en lien avec le sujet :**

1. W. Asghar et al., "Engineering cancer microenvironments for in vitro 3-D tumor models," *Mater. Today*, 18, 10, 2015, doi: 10.1016/j.mattod.2015.05.002.
2. P. Bregigeon et al., "Integrated platform for culture, observation, and parallelized electroporation of spheroids," *Lab Chip*, 22, 13, 2022, doi: 10.1039/d2lc00074a.
3. Rivière, C., Prunet, A., Fuoco, L. & Delanoë-Ayari, H. Plaque de micropuits en hydrogel biocompatible. FR 1870349, 2020.
4. Cottet, J., Kehren, A., van Lintel, H. et al. How to improve the sensitivity of coplanar electrodes and micro channel design in electrical impedance flow cytometry: a study. *Microfluid Nanofluid* 23, 11 (2019). <https://doi.org/10.1007/s10404-018-2178-6>
5. Schmid, Y. R. F., Bürgel, S. C., Misun, P. M., Hierlemann, A. & Frey, O. Electrical Impedance Spectroscopy for Microtissue Spheroid Analysis in Hanging-Drop Networks. *ACS Sensors* 1, 1028–1035 (2016). 10.1021/acssensors.6b00272
6. Geboers, B. et al. High-Voltage Electrical Pulses in Oncology: Irreversible Electroporation, Electrochemotherapy, Gene Electrotransfer, Electrofusion, and Electroimmunotherapy. *Radiology* 295, 254–272 (2020)

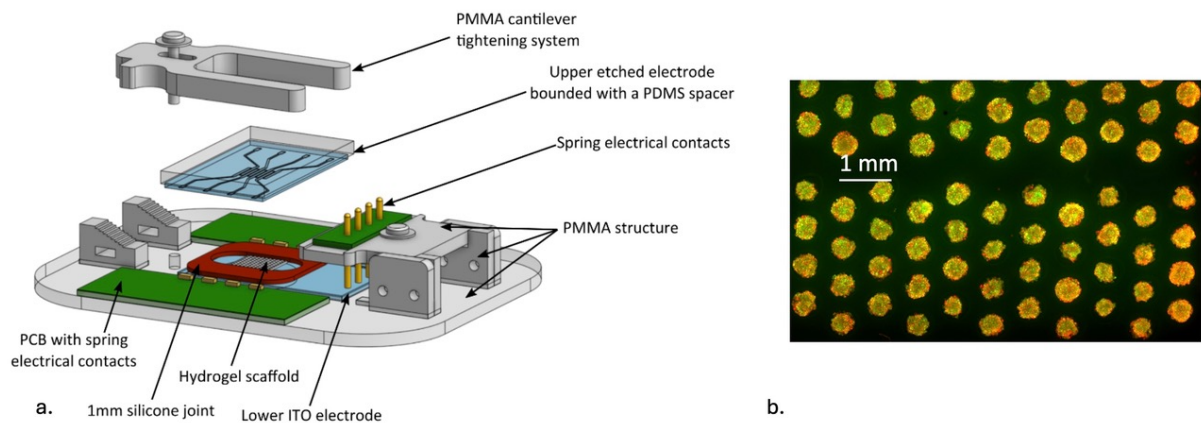


Fig. 1 A. Exemple de microsystème pour l'EPN/la mesure d'impédance, à adapter pour mesurer la réponse individuelle des sphéroïdes (Le Berre et al., soumis à BioEM 2024). B. Sphéroïdes cultivés dans un hydrogel suivant l'approche développée par Rivière et al. [3].