

Résumé

La réglementation européenne des 3Rs (Remplacer, Réduire, Raffiner) impose de diminuer le nombre d'animaux utilisés à des fins de recherches scientifiques. Elle répond à des exigences éthiques en soutenant le développement de méthodes alternatives telles que les modèles cellulaires in vitro. Les récents progrès en micro-fabrication et techniques d'ingénierie tissulaire ont permis une avancée remarquable dans la complexification des plateformes de cultures cellulaires.

Ces dernières favorisent l'agencement tridimensionnel (3D) des cellules et les interactions biophysiques et biochimiques avec leur microenvironnement. Elles ont favorisé le développement de modèles de tissus et organes en laboratoire capables de mimer les principales fonctions physiologiques du corps humain. Bien qu'elles soient primordiales, les plateformes de caractérisations cellulaires et tissulaires n'ont pas su suivre l'évolution rapide des modèles in vitro. Au cours de cette thèse nous évaluerons le potentiel des dispositifs électroniques à base de polymères conducteurs pour caractériser la sélectivité ionique des nouveaux modèles de barrières tissulaires.

Les protéines qui forment les jonctions serrées permettent la régulation de la diffusion passive des ions au travers des barrières tissulaires. Ces protéines se comportent comme des canaux sélectifs qui peuvent être dans un état ouvert ou fermé. Les outils conventionnellement utilisés pour quantifier le niveau de sélectivité des barrières tissulaires sont composés d'électrodes en métal. Elles sont placées de chaque côté de la barrière et mesurent la capacité du tissu à conduire le courant électrique.

Ces outils sont particulièrement bien adaptés pour les modèles 2D comme les Transwells®. En revanche, il est difficile d'intégrer ces électrodes au sein des nouveaux modèles 3D à cause de leurs tailles et de leurs rigidités.

Une des alternatives possibles à ces limitations repose sur l'utilisation des transistors organiques électrochimiques (OECTs) à base de PEDOT:PSS (poly(3,4-ethylenedioxythiophene) dopés par des anions de polystyrène sulfonate. Il s'agit d'un matériel organique conducteur qui a déjà montré son efficacité pour la caractérisation de barrières tissulaires de configuration plane.

Contrairement aux électrodes en métal, les dispositifs à base de PEDOT:PSS présentent une capacitance volumétrique qui leur permet de détecter les changements de concentrations ioniques avec une sensibilité et une résolution spatiale améliorée. Les OECTs offrent également une grande flexibilité de configuration. Ils pourraient ainsi être amenés à concurrencer les outils conventionnels pour la mesure de conductance ionique de barrières tissulaires intégrées au sein de nouvelles plateformes 3D.

Les travaux menés dans cette thèse ont permis de développer des plateformes électriques pour caractériser des sphéroïdes, des cultures cellulaires à l'interface air-liquide ou encore les systèmes 'organ-on-a-chip'. Ces plateformes représentent une avancée majeure dans le domaine des modèles in vitro pour les essais toxicologiques.

Magali FERRO, CMP