

Compte rendu de la réunion des 14 et 15 Novembre 2012 à Lyon

Personnes présentes

- **IGR** : Marie, Lluis
- **MC2** : Michael, Clair
- **Ampère** : François, Naoufel, Mathieu, Laurent, Ronan, Riccardo, Damien

Cette réunion de travail a été l'occasion de faire le point sur l'état d'avancement des différentes tâches prévues pour l'ANR MEMOVE.

La tâche 2 qui porte sur l'électroporation cellulaire, le développement de microsystèmes et la modélisation numérique est la plus avancée, à la fois sur le point expérimental, bioingénierie et numérique.

La tâche 3, qui porte sur l'électroporation tissulaire est avancée sur l'aspect expérimental (électroporation des pomme de terre), mais pas sur le plan numérique. On devrait aboutir à des premiers résultats pour la réunion suivante.

Clair demande que chacun lui envoie les références des publications en lien avec l'ANR, pour les mettre sur le site.

Les slides des présentations sont en accès restreint sur le site. Merci de respecter la confidentialité des travaux tant qu'ils ne sont pas publiés.

1 Tâche-2: Electroporation cellulaire

1.1 Expériences

Lluis a présenté les résultats de son équipe qui tendent à unifier les concepts d'électroporation et d'électroperméabilisation:

- Une phase d'électroporation (très courte) : L'ouverture des pores se ferait localement, et uniquement pendant l'application du pulse. Il entraînerait une oxydation des phospholipides.
- Une phase délectroperméabilisation (plusieurs minutes): L'état perméabilisé dure plusieurs minutes, il résulte de la diffusion latérale des lipides oxydés par le pulse.
- Retour à l'état initial au bout de plusieurs heures, le temps que la cellule remplace les lipides oxydés.

Lluis a aussi présenté les résultats d'Aude sur l'influence de la conductivité du milieu extracellulaire pour les nanopulses. Il semble que cela fasse apparaître l'aspect capacitif de la membrane: plus la solution est résistive, plus l'électroporation par nanopulse est efficace. Ceci est dû à un temps de décharge de la membrane plus long dans le cas d'une solution résistive.

François et Laurent proposent de tenir compte aussi de la capacité des milieux extra et intra-cellulaire, qui peuvent jouer un rôle non-négligeable pour les échelles de temps considérés.

1.2 Modèles

Clair et Michael présentent l'état d'avancement des travaux. La modélisation "classique" est basée sur une correspondance entre état perméabilisé et haute conductivité de la membrane. Suivant ce paradigme un premier modèle d'électroporation "classique" a été étudié théoriquement et numériquement. Ce modèle,

bien qu'assez rudimentaire, donne des résultats en accord avec les expériences d'Aude, quand on étudie l'influence de la conductivité du milieu extérieur, à la différence des modèles existants.

Suite à la discussion de septembre avec Otared et Aude, Michael a présenté un nouveau modèle couplant électroporation et perméabilisation de la membrane. Il s'agit maintenant de décrire à la fois le potentiel électroquasistatique mais aussi la diffusion de la molécule qu'on cherche à introduire dans la cellule. L'électroporation (au sens stricte) est traduite par un état hautement conducteur durant le pulse, tandis que l'électroperméabilisation est décrite par une porosité de la membrane à la molécule.

Suite à la présentation de Lluis sur la diffusion latérale des lipides, il faut rajouter au modèle de perméabilisation un Laplacien surfacique...

1.3 Microsystèmes

Mathieu a présenté le microsystème pour électroporer les liposomes. Il a présenté tout le processus de fabrication des micro-électrodes, ainsi que le procédé de tamponnage du système.

Le dispositif est désormais finalisé et les expériences sur les liposomes vont bientôt être effectués.

Clair demande s'il est possible d'envisager mesurer l'état conducteur de la membrane pendant et après l'application du pulse. Il y aura sans doute des difficultés, mais ça peut-être une bonne piste pour différencier les états "porés" et "perméabilisés".

2 Tâche 3: Electroporation tissulaire

2.1 Expériences

Marie a présenté les résultats sur les pomme de terre. Suite aux stages de Janja et Tanguy, on a accès à toute une batterie de résultats qui sera très utile pour fitter les modèles.

En particulier, des mesures d'aire de la zone électroporée par imagerie permettent de prendre en compte l'aspect géométrique de l'électroporation, de façon à résoudre le problème inverse de façon similaire à ce que l'EPI MC2 fait en cancérologie.

Les pulses appliqués vont du millipulse au nanopulse, ce qui permet d'envisager un modèle dans toute la gamme de pulse.

Un fait important est que plus on éloigne les pulses, plus l'électroporation est efficace, ce qui tend à aller dans le sens de la diffusion latérale des phospholipides oxydés...

2.2 Modèle

Du côté de la modélisation, peu a été fait depuis la réunion de Mars. MC2 s'est concentré sur les modèles cellulaires (thèse de Michael) et Ampère a du faire face à des problèmes logiciel FEM (Riccardo a dû régler cela depuis, avec l'aide de Ronan).

Ronan a présenté quelques méthodes numériques pour résoudre des EDP non-linéaires. Riccardo doit s'appuyer sur ces méthodes pour simuler le modèle simple de Sel *et al.* Une fois ces premières simulations effectuées, on développera un modèle construit de façon analogue à ce qui a été fait pour les cellules.