

PhD subject description / Description du sujet de thèse  
Starting date: October 1<sup>st</sup> 2021

## Plateforme microfluidique instrumentée pour l'analyse de la rhéologie sanguine au sein d'un réseau cardiovasculaire : application à la drépanocytose

PhD advisor: Abir Rezgui  
[abir.rezgui@esiee.fr](mailto:abir.rezgui@esiee.fr)

ESYCOM laboratory  
UMR 9007 (CNAM/CNRS/Université Gustave Eiffel)  
Champs-sur-Marne (Paris metropolitan area), France

### I Context

#### Problématique et Enjeux

Le développement de la médecine personnalisée, telle que la thérapie génique, pose non seulement le problème de son coût mais aussi de l'évaluation personnalisée des bénéfices et des risques. Disposer de **modèles qui permettent d'évaluer l'efficacité des traitements** est un enjeu majeur de santé. L'essor marqué ces dernières années sur **les laboratoires sur puces (Fig. 1) et les organes sur puces** est une réponse à cet enjeu.

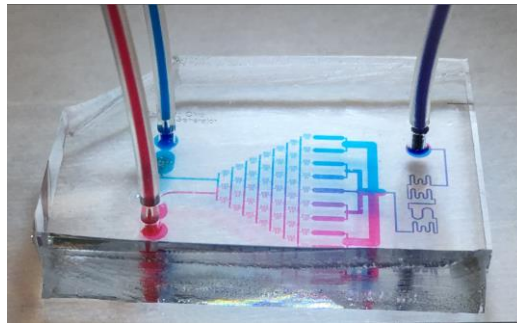


Figure 1 : Exemple de puce microfluidique permettant l'analyse de l'écoulement et le transport de matière en environnement confiné.

Ce sujet de thèse se positionne dans ce contexte du **mimétisme sur puce microfluidique** avec comme cadre la drépanocytose (maladie génétique affectant le globule rouge (GBR)). La thèse doit déboucher sur l'étude et la mise en œuvre d'un **modèle mimétique de la circulation sanguine** en tirant profit de la microfluidique.

Cette plateforme mimétique intégrera des capteurs pour suivre et analyser les comportements de l'écoulement rhéologique sanguin. Il s'agit de suivre les risques vaso-occlusifs avant et après traitement. **Des mesures d'impédance** seront exploitées pour analyser l'écoulement des globules rouges, des mesures d'absorbance seront mises en œuvre pour analyser l'évolution de la concentration en hémoglobine au sein du plasma. On pourra envisager des mesures électrochimiques.

### 2 Subject of the PhD work

#### Cadre national/international

La mise en œuvre de puce microfluidique permettant d'étudier les caractéristiques de l'écoulement sanguin se retrouve dans des laboratoires du CNRS. On peut citer les travaux de Magalie Faivre (INL LYON – UMR 5270) sur la déformabilité du globule rouge ([FAI 2020]), sur des réseaux capillaires pour étudier des troubles vasculaires en lien avec les migrations de globules rouges par Gwennou Coupier [LOS 2019].

L'équipe de Benoit Charlot à l'IES Montpellier a récemment publié un réseau microfluidique mimétique de la circulation sanguine [FEN 2019]. Enfin, le laboratoire ESYCOM a co-signé des papiers sur des puces microfluidiques permettant le suivi par impédance du passage de GBRs dans des capillaires sanguins [XU 2020]. Il existe des publications similaires à l'internationale [HU 2019] et des publications qui mélangent microfluidique et mesure d'impédance [KAR 2019][SER 2019].

### **Position vis-à-vis de l'état de l'art :**

Vis-à-vis de l'état de l'art (Voir Bibliographie), **cette thèse vise à développer un outil de diagnostic** qui n'existe pas à ce jour permettant de suivre le phénomène de vaso-occlusion des vaisseaux sanguins, de plus dans le contexte de la drépanocytose. Il faut donc proposer une structure microfluidique qui soit capable de reproduire les conditions d'écoulement du sang dans des géométries allant du mm au  $\mu\text{m}$ . Cette géométrie permettra de suivre et de mieux comprendre ce processus de vaso-occlusion des vaisseaux sanguins.

Cette étude sera appliquée au cas de la drépanocytose et de la thérapie génique qui est en cours de développement au sein du laboratoire IMRB de l'UPEC. Une opportunité qui sera différenciante vis-à-vis de l'état de l'art par un travail collaboratif associant ESYCOM à l'IRMB sur un laboratoire sur puce mimétique de la circulation cardiovasculaire. C'est ici un défi technologique en soit qui trouve une application concrète.

La thèse doit déboucher à terme sur un outil de diagnostic des effets de la thérapie génique sur les propriétés des GBRs ici drépanocytaire. L'intégration de capteurs en impédance pour caractériser électriquement l'écoulement et de la mesure de concentration en hémoglobine in-situ la puce microfluidique permettra de disposer d'un outil innovant afin de caractériser au mieux les effets induisant une vaso-occlusion afin de proposer des thérapies les mieux adaptés aux patients.

On vise des avancées sur le mimétisme sur puce, les microtechnologies, l'analyse de milieu biologique par bio-impédance, l'intégration de capteurs et enfin en terme applicatif sur la maladie de la drépanocytose et du phénomène de vaso-occlusion associé avec notre partenaire à l'UMRN (UPEC).

### **Organisation/planning du travail de thèse**

- I Modélisation et réalisation d'un puce mimétique du réseau cardiovasculaire.
- II. Intégration d'un capteur d'impédance pour imaginer diélectriquement l'écoulement.
- III. Mise en place de conditions permettant de suivre le phénomène de vaso-occlusion
- IV. Corrélation de l'imagerie sous microscopes, des mesures en impédance et en concentration en hémoglobine (mesure intégrée ou externalisée).

*Pour la partie IV :* selon l'avancement de la thèse, on cherchera à compléter ce travail par une étude de la faisabilité d'intégration d'un capteur pour faire une mesure de la concentration en hémoglobine dans le plasma sanguin en amont et en aval du réseau. En l'état, cette mesure pourra être faite en amont et en aval de la puce microfluidique (mesure maîtrisée par l'IMRB), même si cela demande une étape supplémentaire (récupération du milieu pour mesure).

## **3 Scientific and academic setting**

### **Biomicrosystems at the ESYCOM laboratory**

Ce sujet reprend le thème de Recherche d'ESYCOM qui concerne les **microsystèmes pour la santé et l'interface avec le vivant**. Il est dans la continuité des travaux de recherche portés par **Olivier Français (Professeur)** sur l'aspect microfluidique et interface avec le vivant (Biotechnologies, Capteurs et modèle).

Il s'appuie sur les compétences d'Abir Rezgui (Maitre de Conférences) pour la modélisation de réseau microfluidique complexe qui ici doit mimer le réseau cardiovasculaire et intégrer des capteurs dont la réponse permettra de caractériser les propriétés de l'écoulement.

Pour le développement des puces microfluidiques, on fera appel à la Salle Blanche disponible au sein du laboratoire. **Lionel Rousseau (Responsable Salle Blanche, Chercheur)** pourra apporter son expertise en microtechnologies (réseau avec une large gamme de dimension : qq mm  $\rightarrow$  qq  $\mu\text{m}$ ) et Patrick Poulichet sur l'aspect instrumentation (Capteur et packaging).

## Other collaborations

La thèse sera menée **en collaboration avec le laboratoire IMRB de l'UPEC (Pablo Bartolucci, PUPH)** dans le cadre du financement qui a été obtenu sur l'AAP Emergence de l'UPE : Projet MIMISICK.

## 4 Sought profile for the candidate

### Educational background

candidat ayant de solide connaissance en **physique appliquée** et ayant déjà fait un stage de Master dans le domaine **des microtechnologies** et leur application au domaine des **BioMEMS**.

### Scientific and technical skills

« **mesure physiques** » avec une appétence pour les microtechnologies, les **capteurs** et leur application en direction de la Biologie.

### Language

Fluency in English is a must, both spoken and written.

## 5 Practical information

### Starting date and duration

The PhD is expected to start on October 1<sup>st</sup> 2021 for an exact duration of three years (36 months).

### Compensation

The PhD is fully funded for its whole duration, with a monthly compensation of about 1350 euro per month net salary. This salary can be increased by about 300 euros per month if the PhD candidate is additionally recruited for a teaching assistant position (64 hours per year teaching duty). Note however that the availability of teaching vacancies varies each year, and that they remain usually limited for non-French speaking PhD candidates.

### Geographical location

The PhD candidate will work at the ESYCOM laboratory location, in Champs-sur-Marne, Paris metropolitan area. The center of Paris is at about 20 minutes using public transportation.

### Housing

The university can help foreign PhD students to find housing at an affordable price.

## 6 Contact

Abir Rezgui : [abir.rezgui@esiee.fr](mailto:abir.rezgui@esiee.fr)

## 7 Bibliography

- [FAI 2020] FAIVRE, Magalie, RENOUX, Céline, BESSAA, Amel, *et al.* Mechanical Signature of Red Blood Cells Flowing Out of a Microfluidic Constriction Is Impacted by Membrane Elasticity, Cell Surface-to-Volume Ratio and Diseases. *Frontiers in Physiology*, 2020, vol. 11, p. 576.
- [LOS 2019] LOSSERAND, Sylvain, COUPIER, Gwennou, et PODGORSKI, Thomas. Migration velocity of red blood cells in microchannels. *Microvascular research*, 2019, vol. 124, p. 30-36.
- [FEN 2019] FENECH, Marianne, GIROD, Vincent, CLAVERIA, Viviana, *et al.* Microfluidic blood vasculature replicas using backside lithography. *Lab on a Chip*, 2019, vol. 19, no 12, p. 2096-2106.
- [XU 2020] XU, Tieying, LIZARRALDE-IRAGORRI, Maria A., ROMAN, Jean, *et al.* Characterization of red blood cell microcirculatory parameters using a bioimpedance microfluidic device. *Scientific reports*, 2020, vol. 10, no 1, p. 1-10.
- [HU 2019] HU, Chong, CHEN, Yangfan, TAN, Ming Jun Andrew, *et al.* Microfluidic technologies for vasculature biomimicry. *Analyst*, 2019, vol. 144, no 15, p. 4461-4471.
- [KAR 2019] KARIMI, Shadi, FARRÉ-LLADÓS, Josep, MIR, Enrique, *et al.* Hemostasis-on-a-chip: impedance spectroscopy meets microfluidics for hemostasis evaluation. *Micromachines*, 2019, vol. 10, no 8, p. 534.
- [SER 2019] SERHATLIOGLU, Murat, ASGHARI, Mohammad, TAHSIN GULER, Mustafa, *et al.* Impedance-based viscoelastic flow cytometry. *Electrophoresis*, 2019, vol. 40, no 6, p. 906-913.