

ED SMAER

Sujet de thèse 2014

Laboratoire : Laboratoire de Génie Electrique de Paris (LGEP), CNRS UMR-8507, Supélec, UPMC Paris 06, Paris Sud 11

Equipe : Matériaux et Dispositifs : des Microondes à l'Infrarouge (MDMI)

Etablissement de rattachement : UPMC Univ. Paris 06

Directeur de thèse : A. Kreisler, Prof. ém. – UPMC – CNU 63, (Alain.Kreisler@supelec.fr)

Codirection : O. Meyer, Maître de Conférences - UPMC, CNU 63, (olivier.meyer@upmc.fr)

Titre de la thèse : Contrôle par caractérisation électromagnétique du comportement de systèmes biochimiques soumis à des impulsions hyperfréquences, en régime athermique

Collaborations dans le cadre de la thèse : Institut de Recherche Biomédicale des Armées (IRBA), Institut Gustave Roussy (IGR- UMR 8203), Laboratoire d'Electronique et d'Electromagnétisme (L2E, UR2 UPMC)

Le sujet peut être publié sur le site web de l'ED SMAER : OUI

Résumé du sujet :

Nous sommes environnés en permanence par des champs électromagnétiques. Qu'en est-il de l'interaction de ces champs avec le milieu biologique ? La finalité de cette étude est d'observer et de quantifier les interactions sur des systèmes biologiques avec des champs électromagnétiques continus et en impulsions créés par différents types d'installations utilisées dans la société : stations de base et dispositifs de réseaux de communications, radar etc., ouvrant potentiellement des perspectives vers des applications biomédicales.

Cette étude s'inscrit dans la problématique générale qui consiste à comprendre les mécanismes d'interaction entre le rayonnement électromagnétique et l'organisme humain.

Le but de l'étude est de déterminer des marqueurs d'avancement d'une réaction puis de caractériser le comportement de cette réaction sous champ électromagnétique (EM) impulsionnel de très forte amplitude à très faible temps de montée. Dans le cadre de la caractérisation d'évolution de processus biologiques sous champ EM, la spectroscopie diélectrique est devenue indispensable. La réaction étudiée porte sur l'hydrolyse de l'Acétylcholine (ACh) par l'Acétylcholine-Estérase (AChE) en Choline et en Acide Acétique. L'Acétylcholine est l'un des principaux neurotransmetteurs du corps humain. On s'intéressera ultérieurement à d'autres neurotransmetteurs.

Sur la base des résultats obtenus lors de travaux précédents lors d'un contrat de recherche financé par la DGA, travaux sur l'observation diélectrique des molécules biologiques intervenant dans l'hydrolyse de l'ACh en présence d'AChE, le choix d'un marqueur de réaction, à savoir la polarisation du mélange, a permis d'évaluer son rendement. En présence du champ impulsionnel, une modification du rendement a été observée en régime athermique. Ce phénomène, traduit en termes d'inhibition, pourrait être attribué au comportement du catalyseur AChE en présence du champ impulsionnel.

La thèse s'appuiera sur l'expertise de l'équipe dans le domaine des techniques de caractérisation diélectrique sur une large bande de fréquences, ainsi que sur les collaborations existantes avec l'IRBA (biologistes spécialistes des réactions enzymatiques) l'IGR (biologie), le L2E (modélisation), et sur les résultats récents d'une thèse et d'un contrat de REI DGA.

Nous recherchons un candidat de niveau master (microonde, physique appliquée,...) avec des compétences en électromagnétisme et intéressé par un travail à dominante expérimentale. Lien vers la page de l'équipe MDMI : <http://madelec.lgep.supelec.fr/mdmi/Training.html>

Sujet développé

Contexte :

Cette étude s'inscrit dans la problématique générale de compréhension des mécanismes d'interaction entre le rayonnement électromagnétique et l'organisme humain, afin de mieux cerner les risques réels de la pollution électromagnétique de notre environnement (lignes à haute tension, stations de base et dispositifs de réseaux de communications, radars, etc.) comme les risques dus aux champs créés pour des besoins thérapeutiques. Une application dérivée serait de développer de nouvelles utilisations du rayonnement électromagnétique à des fins médicales (radiothérapie, électroporation).

Les thématiques concernées sont : radiofréquences, études *in vitro* - réponses cellulaires et moléculaires.

Objectif :

Une meilleure connaissance des mécanismes d'interaction des champs avec un milieu moléculaire réactionnel (neurotransmetteurs et enzymes) est une étape primordiale pour comprendre l'impact de ces champs sur le milieu biologique. Il s'agit ici plus précisément d'étudier l'impact de champs issus d'instruments émettant de fortes puissances, sous forme d'impulsions de différents types, sur une réaction enzymatique impliquant des neurotransmetteurs. La compréhension des effets du champ sur les molécules et milieux réactionnels est une étape indispensable pour mieux appréhender les effets sur des systèmes plus complexes (milieux cellulaires, tissus biologiques...).

L'objectif de ce projet est d'observer des molécules biochimiques, *in vitro*, isolées d'une part et dans des mélanges réactionnels d'autre part, sous un champ impulsionnel radio-fréquences (nanopulses). La détermination de seuils (champ, énergies, paramètres des impulsions) susceptibles de modifier leur comportement sera effectuée en multipliant les contrôles électroniques et chimiques ainsi que les modélisations.

Pour ce faire, la méthode expérimentale mise en œuvre reposera sur une technique de spectroscopie diélectrique large bande. L'exposition à des nanopulses (de 100 V à 2 kV) présente le double avantage d'être très faiblement énergétique, limitant ainsi les effets potentiellement thermiques (sans élévation de température) mais avec des champs électromagnétiques de forte intensité (de quelques kV/m au MV/m) susceptibles de modifier les conformations moléculaires du milieu réactionnel.

Résultats attendus

L'observation de l'évolution de la cinétique d'une réaction biochimique soumise à un champ électromagnétique impulsionnel, par caractérisation diélectrique large bande (40 Hz - 4 GHz) est très originale. Les informations recueillies permettent d'accéder aux phénomènes physiques et chimiques à différentes échelles et fonctionnalités physicochimiques (relaxations ioniques et dipolaires, polarisation, etc.) en fonction de la fréquence. Grâce au protocole développé au LGEP, les résultats obtenus sous champ impulsionnel radiofréquence sur l'hydrolyse de l'acétylcholine (ACh) en présence d'acétylcholinestérase (AChE) seront complétés et généralisés : la variation du rendement de cette réaction sera étudiée en fonction

des caractéristiques du train d'impulsions (amplitude, fréquence de répétition,...) et son inhibition sera examinée.

Il s'agira donc, dans une première étape, de répliquer et compléter les résultats obtenus pendant les travaux antérieurs. Il s'agira de valider les résultats de l'évolution des marqueurs de conductivité qui semblent être à l'image de l'évolution des constitutifs de la réaction (entre autres : la diminution de la concentration d'ACh et l'apparition des fonctions acides présentes dans l'acide acétique). Nous observerons l'évolution du mélange réactif sous champ électromagnétique impulsionnel. Le mélange réactionnel des substrats en présence d'AChE (permittivité complexe, résistivité et conductivité complexes) sera soumis à des nanopulses jusqu'à 2 kV (pulses de quelques dizaines de nanosecondes à quelques centaines de nanosecondes). Différents paramètres seront modulés : amplitudes, fréquences de répétition des trains d'ondes, durée d'application des trains d'impulsions, etc.

Les impulsions utilisées seront essentiellement des signaux monopolaires à bande ultra large (ULB). L'effet de signaux en bandes ultra étroite, c'est-à-dire des signaux sinusoïdaux hyperfréquences (à 2,45 GHz par exemple, de largeur de bande dans le domaine fréquentiel $\Delta f/f < 1\%$) sera comparé avec celui observé en appliquant des impulsions ULB, afin d'observer l'influence de la fréquence.

Les résultats obtenus sur le rendement de la réaction seront validés et corroborés par des mesures par spectrophotométrie. Nous chercherons à comprendre la cause de l'inhibition due soit au substrat, soit au catalyseur avec l'aide de l'IRBA. Pour cela, le neurotransmetteur AChCl et l'enzyme AChE, dont la gorge est le site actif, de moment dipolaire électrique de l'ordre de 1000 D, seront étudiés isolément avec le même protocole que pour leur mélange.

La dosimétrie et l'énergie appliquée au système moléculaire seront évaluées à partir des mesures diélectriques et électriques d'une part, de la mesure temporelle de la forme des impulsions appliquées d'autre part.

Enfin un aspect modélisation électromagnétique est attendu afin d'obtenir une image des champs électromagnétiques et leur intensité dans le milieu étudié. Il faudra tenir compte de l'aspect fortement ionisé et conducteur du milieu réactionnel étudié et de tenir compte des effets d'interfaces avec les électrodes.

L'étude pourra aussi être étendue à d'autres neuromédiateurs. En collaboration avec les biologistes, nous nous intéresserons à d'autres neurotransmetteurs et enzymes (hydrolyse de l'Acétylcholine Thiocholine, Gaba,...).