



**HAL**  
open science

# Mise en oeuvre d'un modèle mécanique de l'adhésion cellulaire : approche stochastique

Ali Mefti

► **To cite this version:**

Ali Mefti. Mise en oeuvre d'un modèle mécanique de l'adhésion cellulaire : approche stochastique. Autre [cond-mat.other]. Institut National Polytechnique de Lorraine, 2006. Français. NNT : 2006INPL099N . tel-01752788

**HAL Id: tel-01752788**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01752788>**

Submitted on 29 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



Laboratoire d'Énergétique et de Mécanique Théorique et Appliquée

*École doctorale EMMA*

Institut National  
Polytechnique de Lorraine

N° attribué par la bibliothèque  
□□□□□□□□□□□□□□□□

# Mise en œuvre d'un modèle mécanique de l'adhésion cellulaire : approche stochastique

## THESE

Soutenue publiquement le 30/11/2006

Pour l'obtention du grade de

**Docteur de l'Institut National Polytechnique de Lorraine**  
(*spécialité Mécanique-Energétique*)

Par

**Nacim MEFTI**  
Ingénieur de l'ENTP Alger

**Devant le jury composé de:**

<i>Président</i>	A. Molinari	Professeur, LPMM, Université de Metz
<i>Rapporteurs</i>	S. Ramtani	Professeur, Université Paris 13- Nord
	C. Oddou	Professeur, Université Paris 12
<i>Examineurs</i>	X. Wang	Professeur, IUT de Nancy
	J. F. Ganghoffer	Professeur, INPL Nancy (directeur de thèse)
	B. Haussy	HDR, enseignant chercheur ESEO Angers (co-directeur de thèse)

## Remerciements

*Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à Mr Jean François Ganghoffer, professeur à l'INPL pour son encadrement. Il a toujours fait preuve d'une grande disponibilité et d'une infinie patience, et cela malgré ses nombreuses occupations. Je lui suis aussi très reconnaissant de m'avoir laissé une grande liberté dans le développement de ce sujet.*

*Je tiens aussi à remercier Mr Bernard Haussy, co-directeur de thèse, pour m'avoir fait confiance en m'accueillant à l'ESEO, de sa disponibilité, de ses conseils et remarques pertinentes. Il a été d'un grand soutien, spécialement pour l'intégration des aspects stochastiques dans le modèle développé dans le cadre de cette thèse.*

*J'adresse mes sincères remerciements à Christian Oddou et Salah Ramtani d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail ainsi qu'à Alain Molinari, Professeur à l'université Paul Verlaine à Metz et Xiong Wang, Professeur à l'IUT à Nancy d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

*J'associe à ces remerciements Lamine Dieng du LCPC Nantes, Tien Nguyen et tous les doctorants de l'ESEO, Bilel Ben Boubaker, Mohamed Ramdani et tout le personnel enseignant et administratif de l'ESEO qui m'ont rendu ces trois années de thèse très agréables.*

*Je dédie ce travail à:*

*Mon père, pour m'avoir constamment montré que tout est possible,*

*à ma mère, ma sœur et mon frère pour leurs encouragements,*

*à ma tata et mon ton tonton de Nancy*

*à Ania...*

# Sommaire

## Chapitre I Introduction générale

I. 1. Biomécanique cellulaire	1
I. 2. Architecture cellulaire	2
I. 3. L'adhésion cellulaire et ses applications	3
I. 4. Etude de l'adhésion cellulaire	5
I. 5. Objectifs de cette thèse	5

## Chapitre II Aspects biologiques de l'adhésion et état de l'art

II. 1. Introduction	8
II. 2. Généralités sur les cellules animales	9
II. 3. Le sang	10
II. 4. Dynamique des vésicules	11
II. 5. Globules rouges et globules blancs	12
II. 6. Présentation de l'adhésion cellulaire	14
II. 7. Etude de l'adhésion cellulaire	21
II. 7. 1. <i>Approches expérimentales</i>	21
II. 7. 2. <i>Approches théoriques</i>	23
II. 7. 2. 1. Modèles déterministes	23
II. 7. 2. 2. Modèles probabilistes	32
II. 8. Conclusion	38

## Chapitre III Modélisation bidimensionnelle locale de l'interface adhésive durant le rolling

III. 1. Introduction	41
III. 2. Comportement de l'interface de contact : effets dissipatifs négligés	41
III. 2. 1. <i>Description générale du modèle mécanique</i>	44
III. 2. 2. <i>Interactions physico-chimiques</i>	46

<b>III. 2. 3. Action de l'écoulement du fluide</b>	<b>48</b>
<b>III. 2. 4. Modélisation de la rupture des liaisons moléculaires</b>	<b>49</b>
III. 2. 4. 1. Description du mouvement de l'interface	49
III. 2. 4. 2. Influence de la rupture sur le mouvement de l'interface	55
III. 2. 4. 3. Généralités sur la théorie des processus stochastiques	59
III. 2. 4. 4. Détermination des seuils de rupture des liaisons moléculaires	61
<b>III. 2. 5. Modélisation de la création de nouvelles liaisons</b>	<b>67</b>
<b>III. 3. Comportement de l'interface de contact : prise en compte des effets dissipatifs</b>	<b>72</b>
<b>III. 3. 1. Modélisation de la rupture des liaisons moléculaires</b>	<b>73</b>
III. 3. 1. 1. Description du mouvement de l'interface	73
III. 3. 1. 2. Influence de la rupture des liaisons sur le mouvement de l'interface	78
<b>III. 3. 2. Modélisation de la création de nouvelles liaisons</b>	<b>81</b>
<b>III. 4. Influence de la maturation des liaisons</b>	<b>82</b>
<b>III. 5. Comportement de l'interface : sens de propagation de rupture non imposé</b>	<b>85</b>
<b>III. 6. Conclusion</b>	<b>90</b>

## **Chapitre IV**

### **Modélisation tridimensionnelle locale de l'interface adhésive**

<b>IV. 1. Introduction</b>	<b>92</b>
<b>IV. 2. Description générale du modèle</b>	<b>94</b>
<b>IV. 3. Description des phénomènes dynamiques</b>	<b>96</b>
<b>IV. 4. Discrétisation du système- modèle masse ressort</b>	<b>97</b>
<b>IV. 5. Mouvement de l'interface de contact</b>	<b>98</b>
<b>IV. 5. 1. Energie de déformation du système</b>	<b>99</b>
IV. 5. 1. 1. Energie de déformation d'une cellule de base en extension (plaque)	100
IV. 5. 1. 2. Energie de déformation d'une cellule de base en flexion (plaque)	101
IV. 5. 1. 3. Energie de déformation d'une cellule de base en extension (liaisons d'interface)	103
<b>IV. 5. 2. Energie cinétique du système</b>	<b>106</b>
III. 5. 2. 1. Energie cinétique en flexion (plaque)	107
III. 5. 2. 2. Energie cinétique en extension (plaque)	108
IV. 5. 2. 3. Energie cinétique en extension (liaisons)	108
<b>IV. 6. Modélisation de la rupture des liaisons moléculaires</b>	<b>109</b>
<b>IV. 6. 1. Forces appliquées aux liaisons moléculaires</b>	<b>110</b>
<b>IV. 6. 2. Limites de rupture des liaisons moléculaires</b>	<b>113</b>

IV. 7. Modélisation de la création de nouvelles liaisons moléculaires	123
IV. 8. Conclusion	129

## Chapitre V

### Modélisation des changements de forme d'une cellule unique lors de la migration cellulaire

V. 1. Introduction	131
V. 2. Champs stochastiques multidimensionnels	133
V. 3. Description du modèle stochastique	136
<i>V. 3. 1. Paramètres décrits par la théorie des champs stochastiques</i>	136
<i>V. 3. 2. Simulation de champs aléatoires bidimensionnels par une approche fréquentielle</i>	137
<i>V. 3. 3. Modélisation de la coque</i>	138
<i>V. 3. 4. Fluctuation de la pression interne</i>	139
V. 4. La méthode des éléments finis stochastiques dans la littérature	143
<i>V. 4. 1. Méthode de l'intégrale pondérée (Weighted Integral method)</i>	143
<i>V. 4. 2. Méthode de la moyenne locale (Local Average)</i>	144
<i>V. 4. 3. Approche spectrale basée sur le chaos polynomial</i>	145
<i>V. 4. 4. Expansion de Neumann</i>	145
<i>V. 4. 5. Méthode de la perturbation</i>	146
V. 5. Calcul global en approche stochastique : déformation de la cellule	146
V. 6. Conclusion	152

## Chapitre VI

### Éléments de modélisation de l'adhésion d'une population de cellules

VI. 1. Introduction	154
VI. 2. Travaux réalisés	155
VI. 3. Présentation du modèle	155
VI. 4. Conclusion	161



## **Chapitre VII**

### **Conclusion générale et perspectives**

<b>VII. 1. Synthèse</b>	<b>163</b>
<b>VII. 2. Perspectives</b>	<b>165</b>
<b>Publications</b>	<b>167</b>
<b>Références</b>	<b>169</b>
<b>ANNEXE 1 : Etude paramétrique sur les processus stochastiques</b>	<b>179</b>
<b>ANNEXE 2 : Théorème d'Henseinberg Gabor</b>	
<b>ANNEXE 3: Article dans <i>International Journal of Solids and Structures</i></b>	
N. Mefti, B. Haussy, J. F. Ganghoffer. Mechanical modeling of the rolling phenomenon at the cell scale, <i>International Journal of Solid and Structure</i> . To be published.	

# Notations

## Chapitre II

$A_b$  : densité surfacique des molécules liées  
 $A_f$  : densité surfacique des molécules libres  
 $A_{tot}$  : nombre total des molécules  
 $E_{dlvo}$  : énergie d'interaction de la théorie DLVO  
 $F_b$  : force appliquée à une liaison  
 $G_h$  : énergie libre des ressorts  
 $k_B$  : constante de Boltzmann  
 $K_{eq}$  : affinité  
 $K_f$  : constante de formation des liaisons moléculaires  
 $K_r$  : constante de dissociation des liaisons moléculaires  
 $N_b$  : densité de récepteurs de la cellule  
 $N_l$  : densité de ligands  
 $P_a$  : probabilité d'adhésion  
 $P_1, P_2$  : pression appliquée à la cellule  
 $P_c(t)$  : probabilité d'avoir  $c$  liaisons à l'instant  $t$   
 $p(t, f)$  : probabilité de rupture  
 $t$  : variable temps  
 $\mu_i$  : potentiel chimique des molécules  
 $v_l, v_r$  : nombre de ligands et de récepteurs respectivement  
 $W^{MR}$  : énergie de déformation de la membrane lipidique

## Chapitre III

$A_0$  : constante de Hamaker  
 $\beta_{max}$  : inclinaison maximale du ligand sous l'action des chocs moléculaires (mouvement Brownien)  
 $c_i$  : amortissement de la liaison  $i$   
 $Cor(t_1, t_2)$  : fonction corrélation  
 $D_0$  : épaisseur de la membrane cellulaire  
 $d_0$  : distance inter noeuds dans le cas d'une densité uniforme des liaisons  
 $D_k(f)$  : fonction Densité Spectrale de Puissance (DSP) dans le cas général  
 $\delta E_p$  : variation de l'énergie potentielle totale  
 $\delta U_i$  : déplacement virtuel du nœud  $i$   
 $\mathcal{A}f(x)$  : processus stochastique Gaussien  
 $\mathcal{A}f_i^{norm}$  : processus stochastique Gaussien normé  
 $E_{vdw}$  : énergie d'interaction de Van der Waals  
 $F_{vdw}$  : force de Van der Waals  
 $F_0$  : intensité maximale de l'action du fluide  
 $f_r, f_{a_i}, f_{c_i}$  : forces de raideur, d'inertie et d'amortissement des liaisons  
 $F(S)$  : force de répulsion électrostatique de la membrane  
 $F(t)$  : résultante des forces extérieures totales

$F_i(x_i, t), \tilde{F}_i(x_i)$  : la force appliquée à la liaison  $i$  et la force ultime qu'elle peut supporter (force limite de rupture)  
 $\tilde{F}_0, \tilde{F}_{tot}^{rand}$  : la limite de rupture d'une liaison dans le cas d'une distribution uniforme et la limite de rupture de l'ensemble de l'interface  
 $F_{max}$  : taux maximal de fluctuation du processus stochastique  
 $F_{brown}(t), F_0^b$  : la force générée par les chocs particules fluide- ligand et l'intensité maximale de cette force  
 $F_{asp}(t), F_{max}$  : force de traction appliquée à la cellule et son intensité maximale  
 $\Delta F_i(t)$  : saut de force appliqué à la liaison  $i$  généré par la rupture d'autres liaisons  
 $\bar{k}$  : raideur d'une liaison moléculaire  
 $k^*$  : raideur généralisée de l'interface  
 $k_i$  : raideur du ligand  $i$   
 $K_{max}$  : raideur maximale d'une liaison (phénomène de maturation)  
 $l_{a_0}$  : longueur de l'interface de contact  
 $l_{d_i}$  : distance séparant la liaison  $i$  de l'extrémité de l'interface  
 $\bar{m}$  : masse d'un nœud  
 $m^*$  : masse généralisée de l'interface  
 $m_i$  : masse du ligand  $i$   
 $N_{l_0}$  : nombre de liaisons de l'interface de contact cellule paroi  
 $S$  : distance membrane cellulaire paroi  
 $S_{Af_0 Af_0}$  : Densité Spectrale de Puissance de l'approche spectrale  
 $t$  : variable temps  
 $\tau$  : distance à partir de laquelle les forces répulsives diminuent rapidement  
 $\theta(t)$  : angle de rolling  
 $U_i(x_i, t)$  : évolution temporelle du déplacement du nœud  $i$   
 $U_i(t), V_i(t)$  : composantes du déplacement du ligand  $i$   
 $\Delta U_i(t)$  : saut de déplacement généré par  $\Delta F_i(t)$   
 $\omega$  : pulsation  
 $x, y$  : coordonnées cartésiennes

## Chapitre IV

$a_i$  : variables généralisées  
 $b_1, b_2$  : distance de corrélation dans les deux directions  
 $(\cdot)$  : dérivée par rapport au temps  
 $c_i$  : amortissement du ligand  $i$   
 $\epsilon$  : distance minimale de jonction ligand récepteur  
 $F_x, F_y, F_z$  : composantes des forces dans la formulation énergétique  
 $\tilde{F}_{rupt}^{rand}(x_i, y_i)$  : force ultime que peut supporter la liaison  $i$   
 $F_i^j(t)$  : force appliquée à la liaison  $(i, j)$   
 $\Delta F_i^j(t)$  : saut de force généré en  $(i, j)$  par la rupture d'une autre liaison  
 $f_{rand}(x_i, y_i)$  : champs stochastique Gaussien  
 $k_i$  : raideur du ligand  $i$   
 $k_1, k_2$  : nombre d'onde dans les deux directions  $x, y$   
 $l_i$  : distance entre la liaison  $i$  et l'extrémité de l'interface

$m_i$  : masse du ligands  $i$   
 $M_1, M_2$  : nombre de pas de discrétisation fréquentielle en approche FFT  
 $M_x, M_y$  : composantes des moments de flexion  
 $N_1, N_2$  : nombre de pas de discrétisation fréquentielle  
 $N_x, N_y$  : composantes des efforts normaux  
 $NR$  : nombre de rangées de l'interface  
 $Q, Q^*$  : travail des forces non dissipatives et dissipatives  
 $\psi$  : angle de rotation des barres  
 $R_a$  : rayon de la zone d'adhésion  
 $S_{f_0 f_0}$  : Densité Spectrale de Puissance : DSP  
 $t$  : variable temps  
 $(U, V, W)$  : composantes du déplacement

## Chapitre V

$E$  : module de Young  
 $f(x_i, y_i)$  : champs stochastique  
 $\Delta F_p^{rand}(x, y, z)$  : fluctuation stochastique de la force de polymérisation  
 $F_p^{rand}(x, y, z)$  : force nodale de polymérisation  
 $F_0^p$  : force de polymérisation dans le cas d'une distribution uniforme  
 $F_{prop}$  : taux de fluctuation maximale de la force de polymérisation  
 $L_1, L_2$  : longueur de périodicité des champs stochastiques 2D  
 $R_c$  rayon de la cellule  
 $S_{f_0 f_0}$  : Densité Spectrale de Puissance  
 $\nu$  : coefficient de poisson

## Chapitre VI

$F_i^{VdW}$  : force de Van der Waals appliquée à la cellule  $i$   
 $F_i^{spec}$  : résultante des forces d'interactions spécifiques  
 $F_i^{fluide}(t)$  : action du fluide sur la cellule  $i$   
 $F_i^{rep}$  : forces répulsives appliquées à la cellule  $i$   
 $F_i^{frott}$  : forces de frottement entre la cellule  $i$  et la paroi  
 $m_i$  : masse de la cellule  $i$   
 $(x_i, y_i)$  : coordonnées des cellules  
 $\mu_b$  : moment dipolaire de la cellule  $i$   
 $(x_i, y_i)$  : coordonnées de la cellule  $i$

# Chapitre I

## Introduction générale

### I. 1. Biomécanique cellulaire

Les tissus des organismes sont composés d'un assemblage de cellules vivantes qui ont divers rôles à jouer durant leur vie. Ces cellules sont souvent soumises à des stimulations résultant du milieu extérieur ou intérieur, de nature chimique ou mécanique. Ces phénomènes se déroulent dans tous les tissus cellulaires vivants, d'une manière spectaculaire et visible dans les tissus musculaires lors d'une contraction musculaire.

La biomécanique est une discipline assez récente qui combine les outils de modélisation et d'étude expérimentale de la mécanique et de la biologie et qui s'intéresse à des phénomènes et problèmes se situant à des échelles différentes.

A une échelle macroscopique, il existe des travaux qui traitent de problèmes tels que ceux liés au comportement global ou partiel du corps humain, avec diverses applications parmi lesquelles nous pouvons citer le développement d'outils permettant d'améliorer les performances physiques des sportifs de haut niveau [BON 06], la réalisation de prothèses plus performantes minimisant les risques de rejet [STE 02], une meilleure protection de certaines parties du corps humain contre les chocs [DAW 06].

A un niveau mésoscopique, les biomécaniciens s'intéressent, par exemple, aux problèmes de croissance des tissus d'un point de vue théorique [KAV 02] ou expérimental. Ils décrivent aussi les phénomènes de cicatrisation ou de rétablissement de tissus osseux dégradés, avec des applications cliniques potentielles, notamment dans les prédictions des traitements des accidentés.

Les différents phénomènes moléculaires et cellulaires font aussi l'objet d'investigations poussées par des approches mécaniques, afin de mieux expliquer ou modéliser le comportement des membranes cellulaires et des diverses molécules [HAU 03- BRU 01], l'ensemble se déroulant à une échelle que nous qualifions de microscopique. Ces phénomènes sont d'une grande importance entre autre pour l'étude et le développement de vecteurs

artificiels de transport de substances médicamenteuses vers des zones bien spécifiques du corps, ce qui tend à améliorer la performance des médicaments dans la lutte contre certaines maladies et pathologies [MAR 01].

## I. 2. Architecture cellulaire

Cette section décrit la *structure* de la majorité des cellules, laquelle a une importance capitale dans l'intégrité mécanique des cellules et conditionne leurs propriétés mécaniques.

Les cellules animales sont enveloppées par une membrane, qui constitue une barrière entre le milieu extérieur et intérieur ; celle-ci est constituée d'une bicouche lipidique et protéique qui régule et contrôle le transfert de molécules spécifiques entrant ou sortant de la cellule. Diverses protéines membranaires, telles que les molécules de la famille des intégrines, relient la membrane au cytosquelette interne et/ou aux protéines de la matrice extracellulaire, ou bien à une autre cellule.

L'intérieur de la cellule, le noyau mis à part, est appelé cytoplasme, et est composé essentiellement d'une matière aqueuse et de composants particuliers tel que la mitochondrie, ainsi que d'un réseau complexe de protéines en forme de filament et appelé cytosquelette. Ce dernier est un réseau dynamique, puisqu'il est largement sensible aux stimulations extérieures ou intérieures [BON 82]. Il est largement impliqué dans la régulation et le contrôle de la forme, de l'élasticité et des déformations de la cellule, résultant de processus actifs tels que la division cellulaire, la locomotion et le transport de particules intracellulaires [BON 82- PEE 04]. Le cytosquelette est donc sensible aux signaux résultants de facteurs électriques ou chimiques, ce qui a pour résultat la réorganisation de la forme du cytosquelette par polymérisation ou dépolymérisation. Ce composant tridimensionnel de la cellule est donc composé de trois types de molécules ; les micro filaments (F-actin), les microtubules et les filaments intermédiaires (IF's) [PEE 04] (Fig. I. 1).

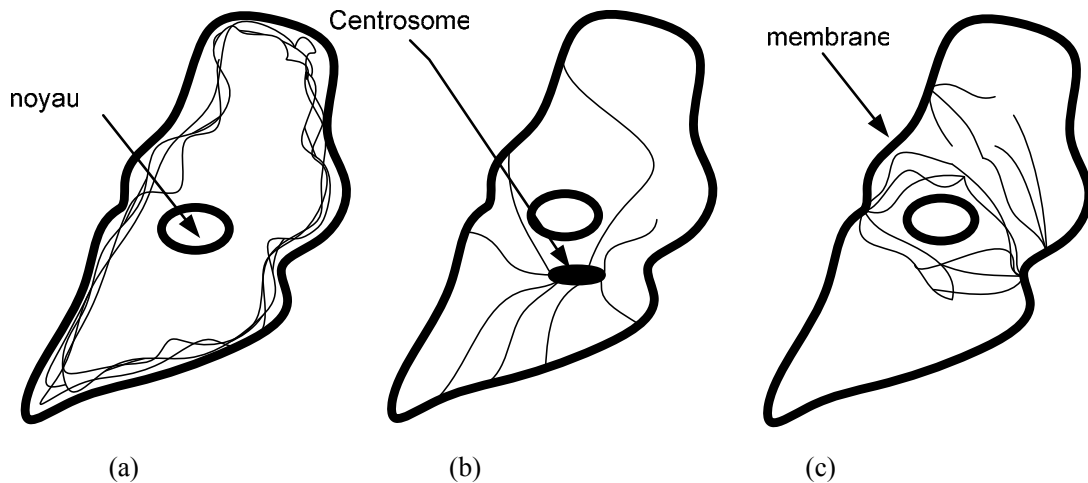


Fig. I. 1. Distribution des trois types de composants du cytosquelette : (a) F-actin, (b) les microtubules et (c) IF's.

Les microtubules sont des molécules (polymères) qui ont tendance à croître et à s'allonger, d'une manière *quasi aléatoire*, à partir du centrosome [PEE 04].

### I. 3. L'adhésion cellulaire et ses applications

L'adhésion cellulaire est un phénomène d'une grande importance en biologie, puisqu'il intervient dans un grand nombre de domaines. Parmi ces derniers, nous pouvons citer : la croissance tissulaire, la réponse immunitaire, le développement des tumeurs cancéreuses, la division cellulaire et le transport des substances médicamenteuses ; cette liste n'est pas exhaustive [BEL 84- BON 82].

L'adhésion cellulaire est un phénomène qui se déroule à des échelles différentes, suivant le fait que l'on s'intéresse aux mécanismes moléculaires, aux déformations actives d'une cellule unique ou à l'adhésion d'un ensemble de cellules.

Les mécanismes entrant dans le cadre de l'adhésion d'une cellule à une autre cellule ou à un substrat sont souvent assez complexes et mal compris. Nous pouvons citer deux importants types de phénomènes biologiques dans lesquels intervient l'adhésion. Le premier est le *rolling* (Fig. I. 2), il se déroule dans un contexte d'écoulement de fluide et de captage de la cellule par la paroi. Son ralentissement se fait par la mise en jeu de créations et de ruptures de liens moléculaires entre la paroi externe (exemple le vaisseau sanguin) et la membrane de la cellule (Fig. I. 2) [NDR 01]. Ce type de comportement est courant dans le cadre de la migration des leucocytes vers les zones comportant une attaque virale extérieure [BON 82]. Le second mécanisme est la motilité (migration) cellulaire (voir Fig. I. 3) ; il correspond au mouvement

d'une cellule le long d'une paroi, pour se diriger vers une zone présentant une forte affinité chimique, et ce par déformation active de la cellule. Cette déformation active correspond à la protrusion et la rétraction par modification de la structure spatiale du cytosquelette [STE 02], ce qui se traduit par la création de lamellipodes et la disparition de contacts focaux (Fig. I. 3). Ces différents mécanismes sont fortement dépendants des signaux générés par le milieu extérieur ou intérieur [BEL 84- BON 82- PEE 04].

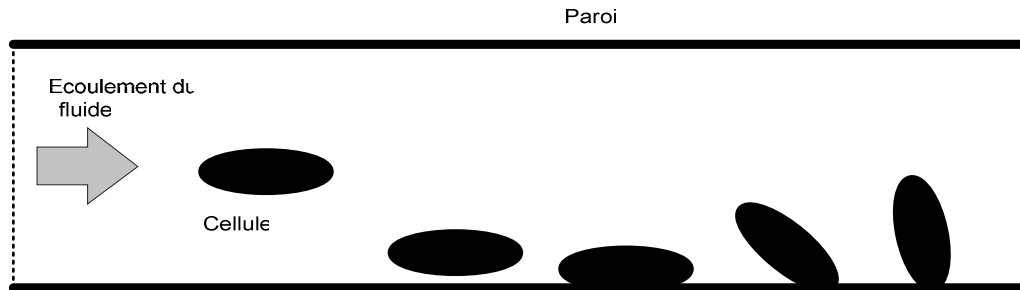


Fig. I. 2. Description du rolling.

Ces deux types de mécanismes peuvent dans certains cas se combiner dans un même processus d'adhésion [NDR 01].

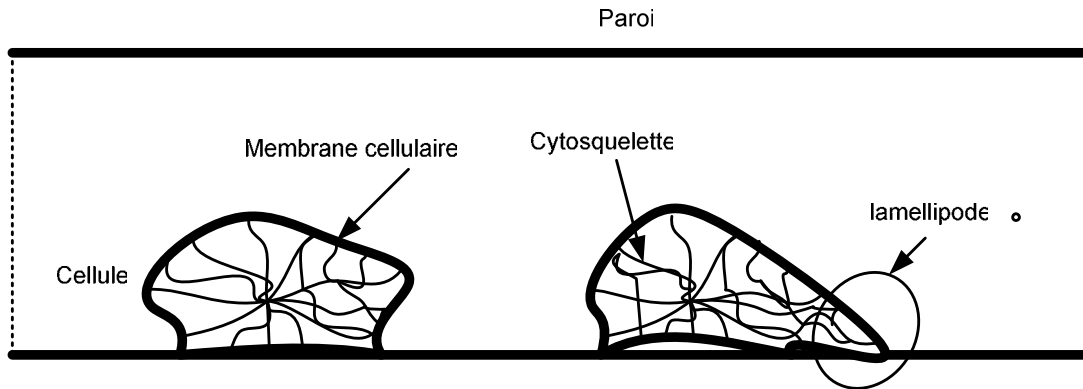


Fig. I. 3. Motilité cellulaire, protrusion, rétraction et réorganisation du cytosquelette.

A un niveau *moléculaire*, l'adhésion cellulaire est un phénomène complexe, mais nous pouvons la décrire simplement par la jonction entre des molécules spécifiques et complémentaires caractérisées par une certaine affinité [MAR 01]. Cette jonction se fait par rapprochement entre ces molécules, lors de la phase d'approche entre la cellule et la paroi [BON 82]. Ce rapprochement entre molécules complémentaires peut être actif (interactions spécifiques) ou passif (action de l'écoulement du fluide par exemple).



#### I. 4. Etude de l'adhésion cellulaire

Des efforts importants ont été entrepris pour essayer, d'une part, d'expliquer tous les mécanismes d'adhésion cellulaire et, d'autre part, mettre en place des modèles permettant de simuler et de prédire le comportement de cellules susceptibles d'adhérer à d'autres cellules ou d'adhérer à des substrats. Ces outils peuvent intéresser les biologistes par la mise en place de modèles permettant la prédiction de la croissance de tissus sains et cancéreux (les tissus représentent un agrégat de cellules). Ces outils peuvent aussi constituer un apport aux laboratoires pharmaceutiques qui essaient de développer des vecteurs cellulaires intelligents capables de transporter leur charge médicamenteuse vers les zones soumises aux attaques virales [MAR 01]. Une description théorique ou expérimentale de l'adhésion sous-entend une bonne connaissance des processus à la base de l'adhésion cellulaire. Ces processus peuvent être résumés par les événements de création et de rupture des liens moléculaires ainsi que le comportement mécanique de la cellule.

Les travaux traitant de l'adhésion cellulaire peuvent être classés en deux grandes familles: les travaux expérimentaux et les modèles théoriques.

Les premiers servent souvent à expliquer et comprendre les différents mécanismes concourant à l'adhésion au moyen de différentes techniques expérimentales, dont les plus répandues sont la micropipette, qui permet de déterminer les propriétés élastiques des cellules [EVA 92- CHE 98- XIA 96- ZHA 01], et la probabilité d'adhésion d'une cellule [ZHA 01]. Une autre approche utilise les différentes techniques de microscopie [BRU 01- OLI 94- SIM 02] qui permettent d'observer la zone d'adhésion et les phénomènes qui s'y déroulent.

Les seconds concernent les modèles théoriques, que nous divisons en approches déterministes [DEM 98- BEL 84- BEL 78- COO 04] qui considèrent l'ensemble des paramètres comme des quantités purement déterministes, par opposition aux approches probabilistes [HAU 03- HAU 02- COZ 90- CHE 98], qui comportent des paramètres décrits au moyen de lois de probabilité.

#### I. 5. Objectifs de cette thèse

Ce travail a pour principal objectif le développement et la mise en place d'un modèle *mécanique* permettant la description de certains phénomènes se déroulant pendant le processus d'adhésion de cellules biologiques. Nous considérons que la modélisation se fait à différentes échelles que nous désignons par:

- Microscopique pour la modélisation des cinétiques d'adhésion et de rupture moléculaires, au niveau de la zone de contact entre une cellule unique et un substratum.
- Mésoscopique pour la description des déformations d'une cellule unique (phénomènes de protrusion et rétraction). Ces déformations sont le résultat de la modification de la structure du cytosquelette de la cellule sous l'action d'une cascade de signalisations extérieures.
- Macroscopique pour l'adhésion d'une population de cellules soumise à l'écoulement d'un fluide.

L'échelle qui caractérise le problème de l'adhésion (de l'ordre de quelques nanomètres) nécessite la mise en œuvre d'outils de modélisation spécifiques associant la mécanique à des méthodes stochastiques. Ces approches stochastiques sont ainsi utilisées pour décrire plusieurs paramètres dont les fluctuations sont quasi aléatoires. Une approche discrète du comportement des entités biologiques relatives à l'adhésion sera développée. Ce travail est organisé de la manière suivante:

Dans le deuxième chapitre, une description générale de la cellule animale et de l'adhésion cellulaire est présentée, suivie d'un l'état de l'art, qui comporte une liste non exhaustive des travaux réalisés, de nature théorique ou expérimentale.

Le troisième chapitre a pour objet la modélisation du comportement bidimensionnel de l'interface de contact entre une cellule unique adhérant à une paroi extracellulaire (vaisseau sanguin, par exemple), l'ensemble étant soumis à l'effet de l'écoulement d'un fluide (plasma par exemple). Cette modélisation bidimensionnelle probabiliste se fait par l'étude de la cinétique de rupture des liaisons existantes et de création de liaisons (avec, puis, sans effets dissipatifs). Une liaison correspond par définition, à la jonction de molécules complémentaires d'adhésion présentes sur la membrane cellulaire et la paroi. Le modèle développé détermine l'évolution temporelle des liaisons rompues et créées, ainsi que leurs positions sur l'interface de contact.

Le quatrième chapitre présente une extension au cas tridimensionnel du troisième chapitre, par l'introduction d'une extension au cadre dynamique du modèle masse ressort, pour la description de l'interface de contact entre la cellule et la paroi, en supposant que cette interface de contact est de forme circulaire.

Le cinquième chapitre traite de la description tridimensionnelle des phénomènes de déformation active de la cellule lors de la motilité (migration) cellulaire par protrusion et rétraction de la cellule, cette déformation étant le résultat de la réorganisation du

cytosquelette. Cette modélisation est basée sur la combinaison des processus stochastiques et de la méthode des éléments finis.

Le chapitre six présente un premier développement théorique pour décrire l'évolution de l'adhésion d'une population de cellules présentes dans une paroi et soumises à l'écoulement du fluide (plasma par exemple).

Une conclusion générale est ensuite proposée, assortie de perspectives.

## Chapitre II

# Aspects biologiques de l'adhésion et état de l'art

### II. 1. Introduction

L'adhésion cellulaire est un phénomène complexe impliqué dans la plupart des processus biologiques. Elle représente une forme de « *collage* » entre une cellule et une paroi ou bien entre plusieurs cellules. Une cellule est l'unité de base microscopique de tous les êtres vivants, elle produit de l'énergie qu'elle utilise pour la fabrication de toutes les substances nécessaires à sa vie.

Sa capacité à se diviser est certainement l'une des caractéristiques fondamentales de la cellule vivante. On sait depuis longtemps que cette propriété est étroitement dépendante des phénomènes d'adhésion. Ainsi, la plupart des cellules ne peuvent proliférer que si elles adhèrent à une surface convenable. Le développement et le fonctionnement des organismes multicellulaires comportent souvent des migrations de certaines cellules. Ce mouvement repose sur une coordination des processus d'attachement (à l'avant) et de détachement (à l'arrière) de liaisons moléculaires [NDR 01]. L'adhésion est aussi un élément clé pour le développement de transporteurs ciblés de médicaments tels que les liposomes, qui sont des poches lipidiques transportant des éléments actifs [MAR 01].

Dans le cas général, l'adhésion comporte plusieurs étapes [BON 99- BON 82- LIM 02- GIB 88]. Une première étape est l'approche de la cellule vers la paroi sous l'action des forces extérieures telles que l'écoulement, puis la phase critique de création de la première liaison. Cette étape est suivie d'une phase de consolidation qui consiste, entre autres, en une adaptation de la forme de la membrane, la concentration des récepteurs dans la zone de contact et, éventuellement le renforcement de la membrane de la cellule au niveau de la région adhésive [BON 99, REE 77]. Divers travaux de recherche ont été menés, tant d'un point de vue expérimental que théorique, par des approches biophysiques, biochimiques ou

bien mécaniques. Les approches expérimentales utilisent des techniques et modes opératoires diversifiés, telles que la micro pipette et le microscope à force atomique, tandis que le développement de puissants moyens de calcul a permis la mise en place de modèles théoriques faisant souvent appel à des méthodes numériques. Ces derniers peuvent être classés en deux grandes familles, les approches probabilistes qui décrivent le problème comme un phénomène quasi aléatoire, tandis que les modèles déterministes considèrent que les paramètres constituant l'adhésion ne dépendent pas du hasard et peuvent être déterminés par un calcul classique.

## II. 2. Généralités sur les cellules animales

Les cellules sont des entités pouvant être classifiées en deux grandes familles :

- Cellules eucaryotes : plantes, animaux.
- Cellules procaryotes : bactéries.

Elles sont, en général, constituées des éléments suivants:

- Une membrane plasmique : c'est une enveloppe protectrice de 8 à 12 nm. Elle joue à la fois le rôle de filtre et de moyen de transport et elle contrôle l'entrée des substances nutritives et l'évacuation des déchets cellulaires. Elle est constituée de deux couches de molécules lipidiques mobiles donnant à ces membranes un caractère fluide [LEN 01- TAR 02].
- De mitochondries : ce sont de petits bâtonnets qui se trouvent dans le cytoplasme et qui permettent à la cellule de respirer et de stocker de l'énergie.
- Un REG : c'est le lieu de synthèse des protéines dans la cellule.
- Un noyau : il représente le centre de gestion et de régulation de la cellule (voir Fig. II.1).
- Un cytosquelette : c'est un ensemble de filaments regroupés en faisceaux, constituant un réseau 3D et jouant le rôle de muscle de la cellule, lui permettant ainsi d'avoir une forme (voir Fig. II. 2).

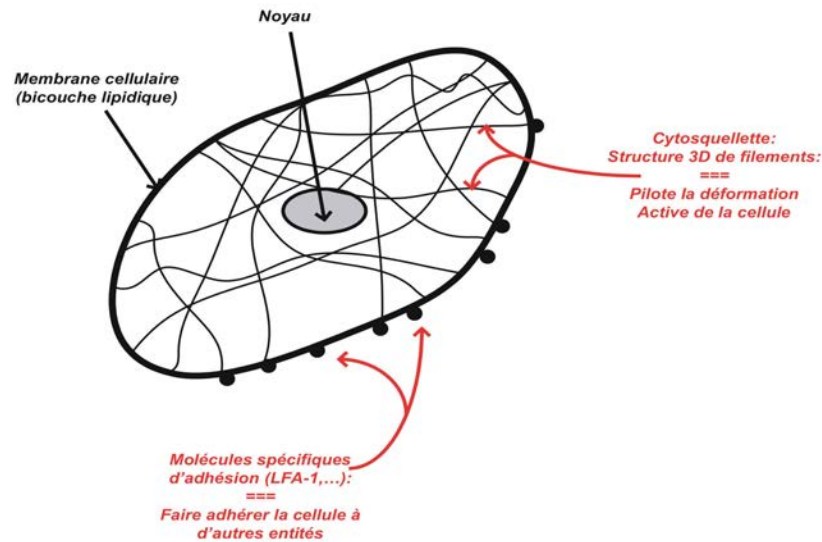


Fig. II. 1. Schématisation 2D.

En général, les cellules animales constituent des tissus et baignent dans un milieu appelé « matrice extra cellulaire » laquelle est composée d'une protéine, de collagène et de fibres.

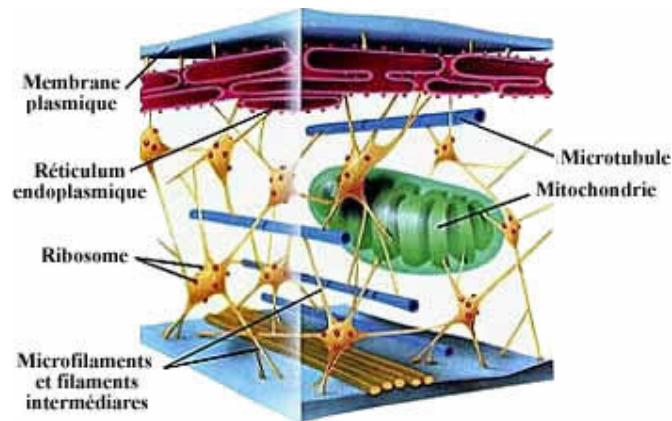


Fig. II. 2. Schématisation du cytosquelette par rapport à la membrane.

### II. 3. Le sang

Un des aspects qui nous intéresse le plus est le sang, puisque nous allons consacrer une bonne partie de notre travail de modélisation à des cellules adhérentes soumises à l'écoulement d'un fluide. Ceci peut correspondre au cas du sang constitué des globules rouges et des globules blancs (leucocytes) qui se trouvent en suspension dans le plasma. Ces cellules sont à l'état naturel, soumises à l'écoulement du plasma. Elles peuvent adhérer aux tissus environnants durant le déroulement de divers phénomènes tels que le *rolling* (leucocytes par exemple) [NDR 01] et la motilité cellulaire (globules rouges par exemple). L'objectif essentiel de ce

travail est de décrire certains mécanismes qui se déroulent durant le *rolling* et la *migration* cellulaire.

Le sang est donc un tissu vivant, constitué d'un liquide, le plasma, dans lequel se trouvent en suspension ces cellules dont le rôle est le suivant :

- le transport de l'oxygène vers les tissus pour les globules rouges (hématies).
- une fonction immunitaire et de défense pour les globules blancs (leucocytes).
- pour les plaquettes, l'arrêt du saignement en cas de brèche, par agrégation de ces fragments de cellules les unes aux autres.

#### II. 4. Dynamique des vésicules

Une vésicule est une membrane fermée et composée de deux couches de molécules lipidiques, fluide, perméable à l'eau, remplie d'une solution aqueuse. Elle peut atteindre une taille de l'ordre de 10 à 100 microns dans le cas des vésicules géantes [TAR 02].

Il a été observé expérimentalement que lorsque les vésicules sont soumises à un écoulement externe, le mouvement (attachement -roulement) est analogue à celui de la chenille d'un char lorsque la valeur du rapport viscosité fluide interne/externe est proche de 1 tandis que l'on observe un mouvement de bascule lorsque le rapport est nettement supérieur à 1 (phénomène de dissipation visqueuse) [CAN 99]. Il existe deux types de vésicules: le premier est constitué des vésicules artificielles que tente de développer l'industrie pharmaceutique pour permettre le transport de substances médicamenteuses vers des zones précises [MAR 01]. Le second type est relatif aux vésicules naturelles, telles que les globules rouges, qui servent au transport de l'oxygène [LEN 01- TAR 02] (voir Fig. II. 3).

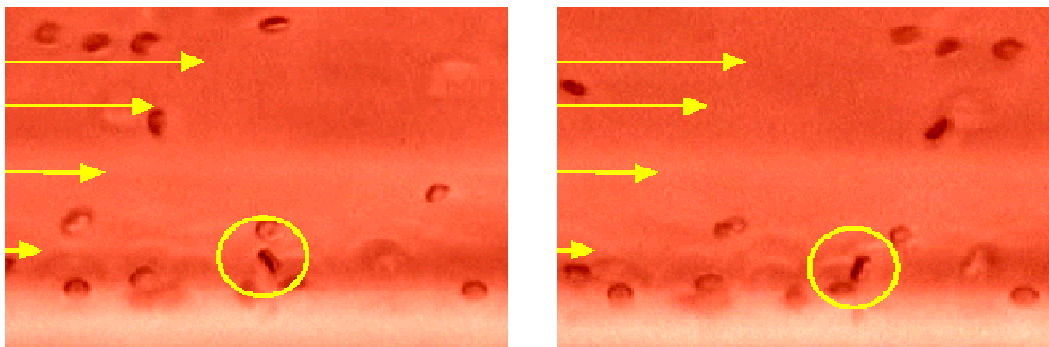


Fig. II. 3. Ecoulement de globules rouges [source site du LSP Grenoble].

## II. 5. Globules rouges et globules blancs

Les globules rouges sont des vésicules qui ont un rôle de captage, de transport et de largage de l'oxygène; leur vie n'excède pas 120 jours. Le globule rouge a la forme d'un disque biconcave de 5 à 7 $\mu\text{m}$  de diamètre. En réalité, c'est un sac contenant de l'hémoglobine, et c'est cette dernière qui sert à transporter l'oxygène [BAR 01].

Ces cellules ont en général une forme discoïde (voir Fig. II. 4), mais cette forme varie en fonction de divers paramètres, comme la concentration osmotique, la pression, la vitesse d'écoulement du fluide, etc.... [BOA 02]

D'un autre côté, les globules blancs sont des cellules qui servent essentiellement à la défense immunitaire. Ils se décomposent en plusieurs sous-familles dont les plus importantes sont les lymphocytes (6-8  $\mu\text{m}$ ), les monocytes (15 $\mu\text{m}$ ) ainsi que les granulocytes (12-14  $\mu\text{m}$ ). Ces cellules ont une durée de vie qui est de l'ordre de quelques heures. Elles se déplacent vers les zones soumises à une attaque extérieure par activation d'un mouvement basé sur une réaction avec des composants chimiques qu'on appelle substances chimiotactiques générées par les cellules soumises à l'attaque [ALT 99].

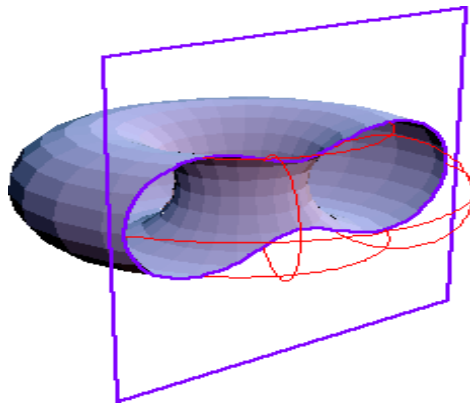


Fig. II. 4. Forme générale du globule rouge.

La structure générale des différentes cellules qui composent le sang est assez similaire, elle peut néanmoins comporter des différences dont l'une des plus importantes est le noyau. Les globules blancs (leucocytes) possèdent un noyau tandis que les globules rouges n'en possèdent pas. Il faut aussi souligner que la forme d'une cellule peut changer suivant



l'osmolarité. Cette dernière est le résultat de la présence d'ions qui vont créer un mouvement de fluide entre le milieu intérieur et le milieu extérieur.

Diverses composantes d'une cellule jouent un rôle important dans les mécanismes d'adhésion cellulaire : l'une des plus importantes est la membrane, par l'intermédiaire de sa raideur et des molécules d'adhésion qu'elle peut exprimer. Les membranes cellulaires (y compris pour les leucocytes et les globules rouges) sont en général composées de deux couches de lipides, comportant du cholestérol qui sert à rigidifier la tête de l'acide gras (voir Fig. II. 5). Elles comportent aussi un certain nombre de molécules spécifiques d'adhésion [ALS 01].

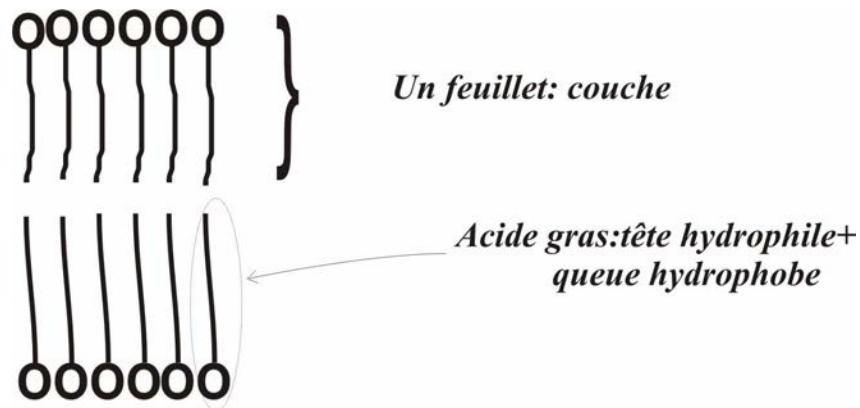


Fig. II. 5. Structure du bicouche lipidique.

Cette membrane a un comportement dit fluide, à cause d'un mouvement très rapide des acides gras, qui bougent sur une couche ou bien entre les couches. Le mouvement inter couches est beaucoup moins fréquent, et moins rapide aussi [LEN 01]. Signalons aussi que la membrane est composée de domaines spécialisés dans certaines tâches. Nous pouvons ainsi citer les microvillosités dont le rôle principal est de permettre le passage de molécules de l'intérieur vers l'extérieur et inversement [BON 82].

Sous ces deux couches composant la membrane, il existe un réseau de filaments, bidimensionnel pour les globules rouges (le squelette) et tridimensionnel dans le cas d'autres types de cellules (le cytosquelette) [VIA 05]. Les points de jonction entre les différents filaments sont des molécules d'actine.

Les cellules ne sont pas des corps rigides. Elles se déplacent, se déforment de manière passive ou active, résistent à des contraintes et émettent des expansions [LEN 01]. Ces propriétés résultent des changements de structure au niveau du squelette ou du cytosquelette, par polymérisation (processus de formation d'un polymère) et dépolymérisation (transformation

en monomère) en différentes parties de la membrane. Ces phénomènes ont été observés sur divers types de cellules, tels que les globules rouges [SAF 05] (voir Fig. II. 6).

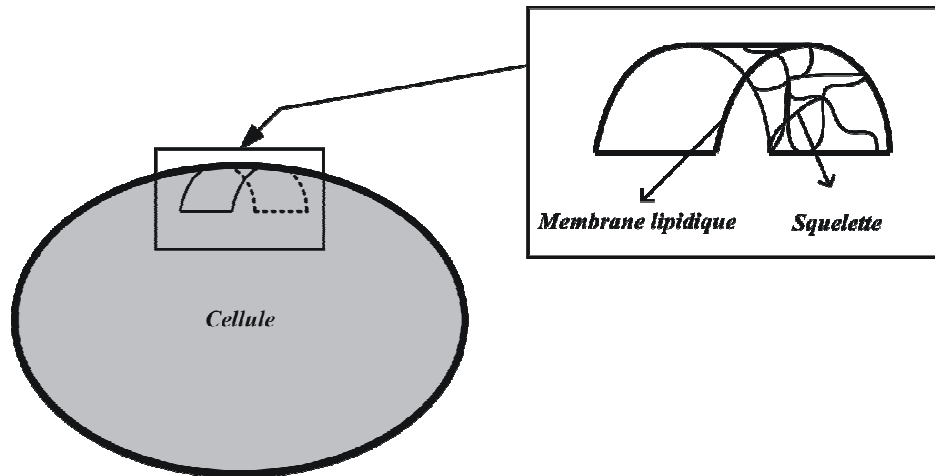


Fig. II. 6. Schématisation du squelette (globule rouge).

Les globules rouges, comme diverses cellules, se déforment en combinant les trois modes de déformation prises en compte par la théorie des coques, à savoir la flexion, la tension et le cisaillement. Dans ce cadre, divers travaux ont montré que dans le cas des globules rouges humains, les phénomènes d'extension de la membrane sont contrôlés par le bicouche tandis que le cisaillement est repris par le squelette [LEN 01].

## II. 6. Présentation de l'adhésion cellulaire

L'adhésion cellulaire est un phénomène très important en biologie d'une manière générale; elle intervient aussi bien dans la défense immunitaire que dans la croissance des tissus.

Ce phénomène n'est possible que grâce à la présence de molécules complémentaires possédant une certaine affinité [MAR 01]. Il faut aussi une distance minimale entre ces deux surfaces pour permettre la jonction entre ces molécules spécifiques et complémentaires.

Nous pouvons décrire l'adhésion cellulaire et ses phénomènes annexes par rapport à deux échelles différentes : la première, que nous appelons échelle *mésoscopique*, concerne les phénomènes qui se déroulent au niveau de la cellule, à savoir les déformations et changement de forme intervenant avant, pendant et après adhésion. La seconde échelle, que nous appelons *microscopique*, est plus spécifique aux molécules d'adhésion complémentaires pouvant adhérer l'une à l'autre [ABS 88, ABS 85, ABS 87, BEL 78, SCH 05].

L'adhésion, en tant que phénomène global, comporte plusieurs mécanismes et étapes distincts et peut intervenir dans plusieurs phénomènes, tels que le *rolling* ou la migration. A une échelle *mésoscopique*, le mouvement de certaines cellules animales, appelé en biologie motilité cellulaire, est le mouvement de cellules d'une région à une autre du corps, pouvant souvent se faire le long des parois de vaisseaux sanguins par *déformation* de la cellule (voir Fig. II. 7) et la création et la disparition de lamellipodes suivis de contacts focaux.

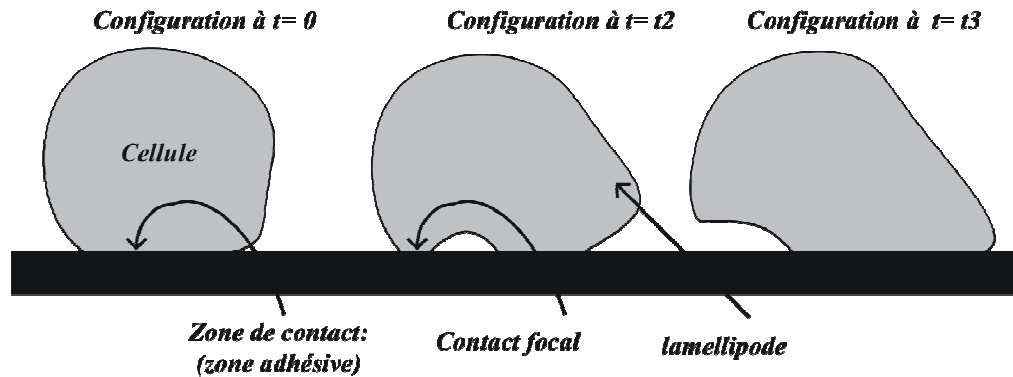


Fig. II. 7. Evolution de la déformation d'une cellule durant la migration cellulaire.

D'autres cellules animales peuvent se déplacer ou se fixer à une paroi par l'utilisation de la force d'écoulement du fluide comme force motrice (plasma), puis par ralentissement et par captage par la paroi, par une succession de créations et de ruptures des liaisons (molécules d'adhésions liées). Ceci correspond à une adhésion par *rolling* (voir Fig. II. 8): concrètement, ce phénomène peut se produire dans le cadre d'une réponse immunitaire par le mouvement des leucocytes vers la zone soumise à une attaque virale [NDR 01].

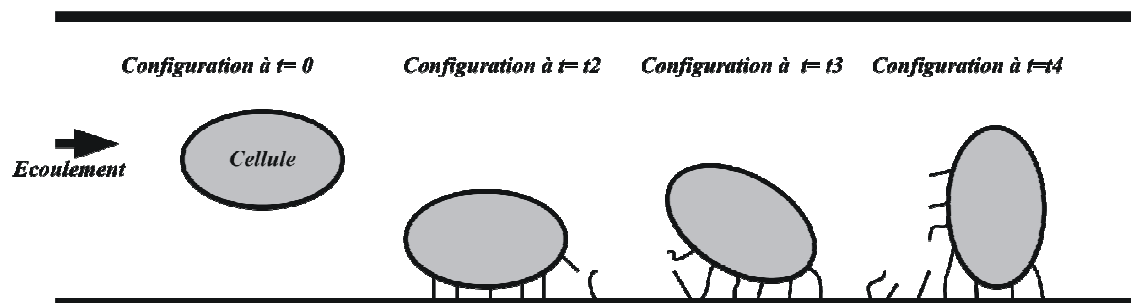


Fig. II. 8. Phases d'écoulement-captage-ralentissement par combinaison de ruptures et de créations de liaisons: le rolling.

Ces deux types de mouvements (à un niveau mésoscopique) et de déformations sont largement tributaires de phénomènes qui se déroulent à un niveau moléculaire (microscopique), par la jonction de molécules d'adhésion correspondant à des créations de liaisons, ainsi que par la rupture d'autres liaisons existantes. Ces mécanismes de déformation et de jonction ne sont possibles que dans le cas d'une forte affinité chimique entre ces molécules d'adhésion, en conjonction avec les efforts mécaniques extérieurs. D'autre part, la création et la disparition de lamellipodes se fait par activation par des signaux résultant d'interactions entre les molécules se trouvant sur la surface de la cellule et des particules extérieures. Ce signal est transmis au cytosquelette intérieur qui modifie sa structure, ce qui permet le changement de la forme de la cellule, et par conséquent le rapprochement de la membrane avec la paroi extracellulaire [SAG 99]. L'adhésion cellulaire est aussi fortement dépendante de la température [SAG 99] qui agit sur l'intensité et la vitesse d'adhésion. L'adhésion est donc directement tributaire du degré d'affinité entre les molécules d'adhésion des deux surfaces, mais aussi des déformations de la cellule, ce qui met en évidence la complémentarité entre des phénomènes multiéchelles (Fig. II. 9.).

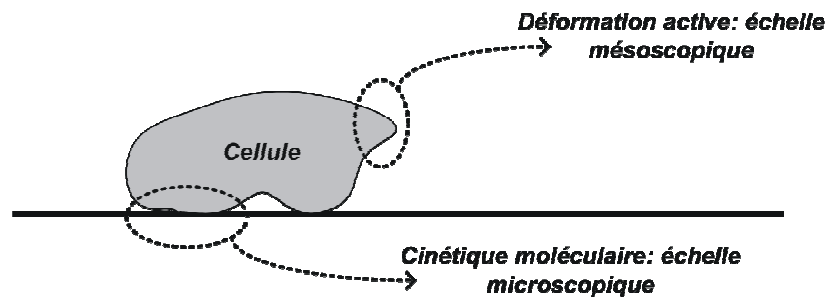


Fig. II. 9. Echelles d'étude de l'adhésion.

A une échelle moléculaire (microscopique), l'adhésion consiste donc en la jonction et la création de couples ligands-récepteurs sur les zones de contact entre la membrane cellulaire et la paroi. Ces derniers sont des molécules d'adhésion complémentaires possédant une grande affinité chimique. Si ces molécules sont attachées à des surfaces différentes, elles induisent alors une adhésion entre les deux parois (voir Fig. II. 10).

Les phénomènes de rolling et de déformations actives peuvent avoir lieu successivement durant le processus de défense immunitaire des leucocytes [JON 95]. Le leucocyte est ainsi transporté par l'écoulement du plasma, capté par la paroi via le rolling puis une fois une adhésion solide établie, ce leucocyte se déplace vers la région infectée via des déformations actives (Fig. II. 10-a).

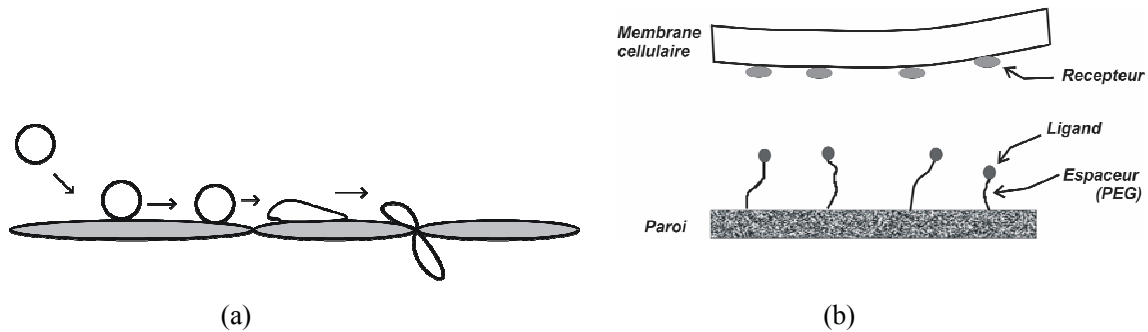


Fig. II. 10. Combinaison du rolling et des déformations actives lors de l'inflammation (a), schématisation simplifiée de la disposition des ligands et des récepteurs (b) [MAR 01].

Il existe un certain nombre de molécules d'adhésion à structure assez complexe, nous pouvons citer la famille des *Selectin*, qui jouent un rôle important dans le rolling et la réponse immunitaire [ROS 97], néanmoins, dans nos travaux de modélisation, nous nous basons sur une schématisation *simplifiée* de ces molécules, proposée par Marques et *al.* [MAR 01]. Elle présente une structure générale constituée d'un ligand, relié à la paroi par un espaceur ainsi qu'un récepteur accroché à la membrane cellulaire (Fig. II. 10-b).

La présence d'espaceurs (PEG), constitués de chaînes polymères, a une influence sur le processus d'adhésion. Ainsi, Jeppesen et *al.* [JEB 01] ont montré en utilisant des molécules poly- ethylen glycol, que la longueur des PEG (donc du nombre de monomères qui les composent) influent sur l'adhésion via le temps nécessaire à la capture (jonction ligand-recepteur). En utilisant une combinaison de simulations de Monte Carlo, la théorie de la diffusion et des expérimentations directes, ils ont aussi montré que la probabilité de capture diminue avec l'augmentation de la distance de séparation des deux surfaces étudiées. Ceci nous permet d'introduire la notion de distance minimale d'adhésion, qui correspond à l'élongation maximale des molécules permettant le contact, donc la création de nouvelles liaisons.

Les divers travaux réalisés montrent que l'adhésion comporte en général les étapes suivantes :

- l'étape d'approche : elle est susceptible d'être influencée par des forces engendrées par la région externe de la membrane. L'écoulement du fluide peut représenter un exemple de ces forces.

- la création d'une première liaison : elle constitue la phase critique, puisqu'elle peut conduire soit à la rupture, soit à une consolidation par la création d'autres liaisons [BON 99].

L'étude de cette phase critique nécessite la connaissance de la cinétique de l'attachement et du détachement des molécules d'adhésion liées aux deux surfaces. La consolidation de l'adhésion est un processus complexe qui comporte une participation active de la cellule; elle

conduit à une adaptation de la forme de la membrane et à la concentration des récepteurs dans la zone de contact [BON 99].

L'adhésion repose donc essentiellement sur la mise en jeu d'interactions *spécifiques* de molécules membranaires spécialisées. Il suffit, par exemple, de recouvrir une surface de quelques dizaines de molécules de P-sélectines par  $\mu\text{m}^2$  pour lui permettre de fixer des granulocytes neutrophiles. Si l'on estime à une dizaine de  $\text{nm}^2$  l'aire de contact mise en jeu dans la liaison spécifique de deux macromoléculaires, il en résulte qu'un dix millième de la surface cellulaire peut induire une adhésion solide [BON 99].

Nous pouvons ainsi citer quelques familles de molécules d'adhésion : les immunoglobines, les intégrines, les sélectines, les mucines, et les cadhérines [BON 99]. De nombreuses études expérimentales traitant des propriétés d'adhésion et de collage d'un certain nombre de molécules d'adhésion ont montré que l'adhésion n'est possible que si l'affinité chimique entre ces molécules est suffisante et que cette affinité peut être modulée (augmentée ou diminuée) par la présence d'agents chimiques extérieurs, par la tension superficielle ou bien par la température [ZHA 01, LAV 96, XIA 96, BON 82, EDE 76, EDE 83, ABO 88, NOV 98].

Dans ce cadre, Zhao et *al.* [ZHA 01] ont réalisé une étude expérimentale, en utilisant la technique de la micro pipette, sur les interactions et l'influence de certains paramètres sur l'adhésion. Ils ont ainsi étudié l'adhésion entre une cellule lymphocyte SKW-3 comportant la molécule d'adhésion LFA-1 (lymphocyte function associated antigen-1) et un globule rouge présentant la molécule ICAM-1. Ils se sont aussi intéressés à l'influence de la phytohemagglutinine (PHA), du facteur de tumeur (TNF- $\alpha$ ) ainsi que l'éthylpyrazine (TMP) sur les interactions moléculaires. Ils ont ainsi observé que la probabilité d'adhésion augmente en présence du PHA.

Les divers modèles développés pour l'étude de l'adhésion utilisent le plus souvent des paramètres ajustables représentant certaines propriétés [BON 99], à savoir :

- La fréquence de formation de liaisons entre les deux surfaces, cette grandeur étant proportionnelle à la densité de molécules d'adhésion. Elle dépend également des propriétés de diffusion des molécules, de leur longueur et de leur flexibilité.
- La fréquence de rupture des liaisons, laquelle dépend des forces exercées sur les surfaces.

La création et la rupture d'une liaison sont des phénomènes quasi aléatoires [MAR 01], dont la durée de vie peut varier d'une fraction de seconde à plusieurs heures [BON 99]. Des études expérimentales ont montré que la variable temps est un paramètre très important en adhésion.

Ainsi, une force de quelques dizaines de pN suffit à rompre une liaison unique, alors qu'il faut exercer une force mille fois plus importante pour séparer des cellules après un contact de quelques minutes. Un autre paramètre très important est la régulation. Au stade initial, la formation de liaisons dépend de la rencontre entre molécules complémentaires, favorisée par une diffusion *aléatoire* dans le plan de la membrane tandis qu'au stade de la consolidation, l'attachement peut être renforcé par une concentration active ou passive des récepteurs dans la zone de contact.

Nous avons vu précédemment que l'adhésion durant le rolling peut être décomposée en deux phénomènes, l'attachement (par l'avant) et le détachement (par l'arrière) ; ceci permet une certaine mobilité de la cellule. Le détachement est en réalité une forme de rupture des liaisons, (qui correspondent aux jonctions entre molécules d'adhésion spécifiques et complémentaires), laquelle peut être favorisée par plusieurs mécanismes. Nous pouvons en citer deux [BON 99]:

- Le détachement par traction : c'est le moyen le plus simple pour la cellule de se détacher, il se produit par la rupture directe de la liaison sous l'effet de la force mécanique qui lui est appliquée, ou bien par l'arrachement d'une partie de la membrane cellulaire au voisinage de la jonction liaison-cellule. Dans le cadre de cette thèse, nous supposons que le phénomène de rupture se produit exclusivement par traction.
- Le détachement par perte de maintien de la structure adhésive, et ce par ajout d'enzymes, c'est à dire par une influence physico-chimique extérieure.

La multitude de paramètres cités prouve la complexité du phénomène d'adhésion cellulaire, tant du point de vue physico-chimique que mécanique, sachant que certains aspects sont toujours sujets à discussion. Ceci nous renseigne sur la complexité et la difficulté de développer des outils théoriques à même de rendre compte du phénomène dans sa globalité, c'est à dire coupler aussi bien l'aspect cinétique d'adhésion et le comportement mécanique de la cellule avec l'influence du milieu extérieur (par exemple l'écoulement du plasma).

Bongrand et *al.* [BON 82] décrivent l'adhésion cellulaire comme un phénomène très complexe, faisant intervenir une multitude de paramètres tant biologiques, physico-chimiques que mécaniques, dont certains sont difficilement quantifiables. Ceci peut rendre ardu le développement d'un modèle incluant l'ensemble de ces paramètres et applicable à l'ensemble des types de cellules vivantes. En conséquence, ces mêmes auteurs proposent de se limiter à trois paramètres:

- La probabilité d'adhésion entre deux cellules.
- La force d'adhésion nécessaire pour tenir collées deux cellules.

- L'aire de contact entre ces deux entités vivantes.

L'adhésion entre une cellule et une paroi est également influencée par des phénomènes d'interaction de nature physico-chimiques. Ces derniers font intervenir divers paramètres pouvant être dépendants ou indépendants. Ainsi, la température du milieu extérieur (fluide en écoulement ou au repos) peut influencer de différentes manières sur la forme de la cellule, donc sur les mécanismes d'adhésion, puisque ces derniers sont sensibles à la forme de la cellule. Helfrich [HEL 78] a étudié les interactions de nature smectiques (spécifiques aux membranes lipidiques) dans les membranes fluides (ce qui est le cas du globule rouge) et a établi que ces interactions sont proportionnelles à l'énergie thermique, donc à la température. Ces interactions smectiques peuvent provoquer des ondulations par action sur les composants de la membrane cellulaire (bicouche lipidique). La température peut également agir d'une autre manière sur les vésicules à membranes très fines et générer ainsi des ondulations locales, par agitation des molécules du fluide (mouvement brownien des particules) qui viennent heurter la membrane et, par conséquent, la déformer [SAC 94]. En plus des effets thermiques, les particules électriques présentes sur les surfaces des cellules peuvent générer des phénomènes de répulsion, entravant le rapprochement (résultant de l'affinité chimique et des effets mécaniques de l'écoulement) entre les molécules spécifiques (ligands-récepteur) présentes sur la membrane cellulaire lors du processus d'adhésion [SAC 94- HEL 78].

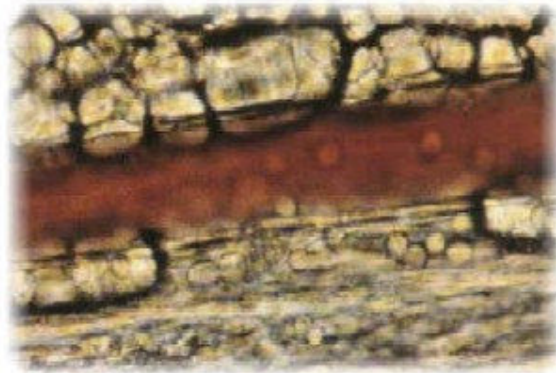


Fig. II. 11. Adhésion sous écoulement  
(Source: National science Foundation- Ohio University).

Dans le cas particulier des processus d'adhésion sous écoulement (Fig. II. 11), Cantat et *al.* [CAN 99] montrent que dans certains cas, il peut exister une force de portance qui fait décoller les vésicules déformables du substrat (Fig. II. 12), phénomène non pris en compte dans cette thèse.



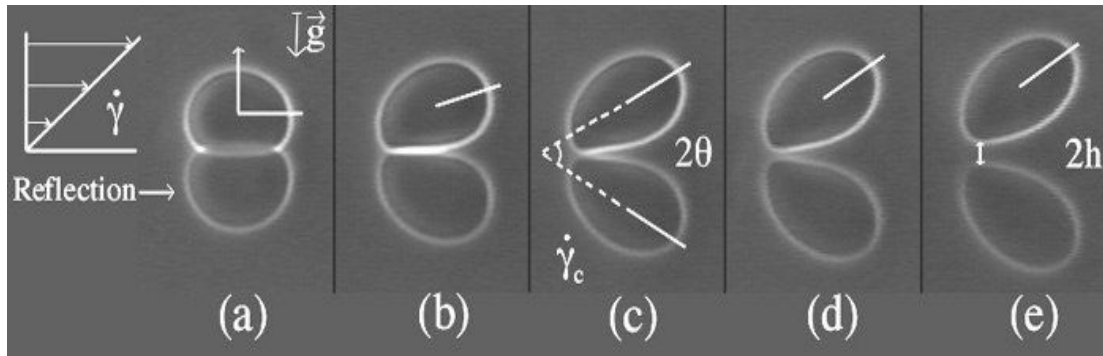


Fig. II. 12. Adhésion et portance (Source: Grephe Grenoble).

## II. 7. Etude de l'adhésion cellulaire

Les modèles développés pour la description des cellules biologiques sont classés par Lim et *al.* [LIM 06] en deux grandes familles : les modèles discrets (tenségrité....) et les modèles continus (mécanique des solides....). Nous optons néanmoins pour une classification différente pour décrire les travaux traitant de l'adhésion cellulaire, à savoir les approches expérimentales et théoriques, probabilistes ou déterministes.

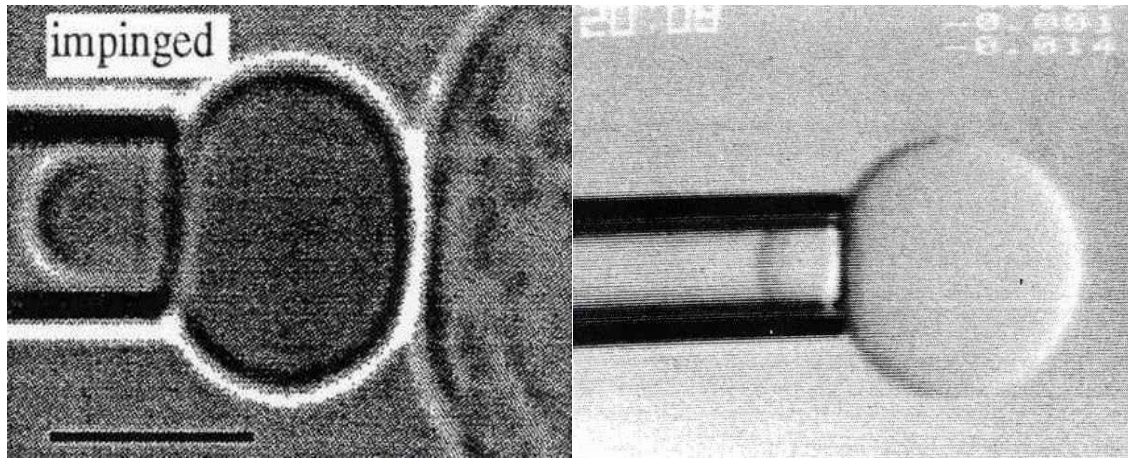
### II. 7. 1. Approches expérimentales

La force d'adhésion cellulaire est par définition, la force nécessaire pour séparer deux surfaces (cellule/solide ou cellule/cellule). A partir de cette définition de l'adhésion, son étude expérimentale revient le plus souvent directement ou indirectement à la mesure de cette énergie de collage par différentes techniques, dont certaines sont présentées dans cette section.

Les approches expérimentales utilisées pour l'étude de l'adhésion sont assez nombreuses et peuvent comporter des modes opératoires très différents. Néanmoins, elles ont en général comme point commun le fait qu'elles sont réalisées *in vitro*, car procéder à des expériences *in vivo* reste encore une chose difficile à mettre en œuvre.

L'une des principales et plus anciennes techniques servant à l'étude expérimentale de l'adhésion entre deux cellules isolées [ZHA 01- CHE 98- ZHA 03- EVA 87] ou bien à la détermination des propriétés élastiques d'une cellule [EVA 92- XIA 96, LIM 06] est la *micropipette*. Elle consiste à mettre en contact deux cellules comportant des molécules spécifiques durant un laps de temps défini, puis à les détacher par aspiration. Elle permet ainsi

de déterminer des paramètres d'adhésion (Fig. II. 13. a), tels que la constante d'association et de dissociation  $k_{on}$  et  $k_{off}$  des liaisons permettant de déterminer la constante d'affinité [ZHA 01]. Elle permet aussi de déterminer les différentes propriétés élastiques d'une cellule isolée par simple aspiration (voir Fig. II. 13. b), le système étant relié à un dispositif comportant une caméra et des appareils de mesures optiques [SKA 84].



(a)

(b)

Fig. II. 13. Technique de la micropipette [EVA 92- ZHA 01] : adhésion cellule-cellule (a) étude de la membrane lipidique

Les constantes d'association et de dissociation de molécules, qui représentent respectivement, la fréquence d'association de deux molécules dont les points d'ancrage membranaire sont situés à une distance  $d$  et la fréquence de dissociation d'un couple ligand-récepteur soumis à une force  $F$ , peuvent aussi être déterminés par l'utilisation de la chambre à flux laminaire [ZHA 01]. Cette expérimentation consiste à soumettre une cellule comportant des récepteurs à un écoulement le long d'une surface comportant des ligands. Le nombre d'arrêts des cellules nous renseigne sur la cinétique *d'association*, tandis que les durées d'arrêt permettent de quantifier la cinétique de *dissociation*. Une méthode récente développée par Evans et *al.* [EVA 87] appelée « Biomembrane Force Probe » utilisant une technique particulière de micropipette permet une mesure très précise des forces de détachement de cellules. Bruinsma et Sackmann [BRU 01] ont, de leur côté, utilisé la technique RICM (Reflexion Interface Contrast Microscopy) pour étudier l'étalement d'une vésicule sur un substrat (voir Fig. II. 14.) et ils comparent leurs résultats par rapport à ceux fournis par la formule du mouillage de Young. Ils sont arrivés à la conclusion que la théorie du mouillage ne peut s'appliquer efficacement au cas de l'adhésion biologique. D'autres techniques expérimentales existent,

nous pouvons ainsi citer l'indentation [LIM 06] ou la combinaison de l'utilisation de billes métalliques et de champs magnétiques pour la détermination des propriétés mécaniques des cellules [LIM 06].

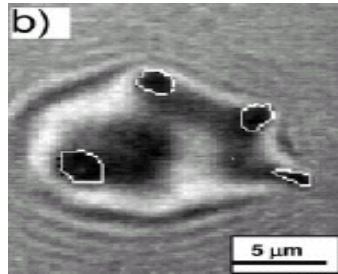


Fig. II. 14. Image fournie par la technique RICM [BRU 01].

En ce qui concerne la déformation active de la cellule (protrusion-retraction) générée par la modification de la structure du cytosquelette, Oliver et *al.* [OLI 94] ont présenté des méthodes d'observation par microscopie pour la détermination des forces de protrusion et de rétraction pendant le mouvement de leucocytes, estimées à approximativement  $3 \times 10^{-8} N$ .

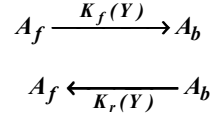
Les techniques de l'I.R.M (microscopie de réflexion) [SIM 02] présentent souvent l'inconvénient de ne pas pouvoir fournir un suivi de l'activité cellulaire continu dans le temps parce qu'elles font intervenir un traitement des cellules, avec une étape de fixation de ces dernières. Certaines variantes de la technique M.F.A (microscopie à force atomique) constituent des approches pouvant permettre l'étude de l'adhésion de cellules vivantes *in-situ* et leur évolution dans le temps [SIM 02], parce qu'un traitement particulier préalable n'est pas nécessaire pour ces cellules.

## II. 7. 2. Approches théoriques

### II. 7. 2. 1. Modèles déterministes

Les divers travaux réalisés selon ce type d'approche considèrent que tous les paramètres régissant l'adhésion sont non probabilistes. Dans ce cadre, l'un des modèles de référence est celui mise en place par Bell et al [BEL 84] et Dembo et *al.* [DEM 98]. Ces derniers présentent un outil basé sur le couplage des équations de déformation de la membrane supposée élastique avec les équations de la cinétique chimique des molécules d'adhésion.

Ainsi, les densités surfaciques des molécules libres  $A_f(s,t)$  ou liées  $A_b(s,t)$ , avec  $s$  et  $t$  respectivement la distance et le temps, renseignent sur la cinétique de l'adhésion :



où les paramètres  $K_f$  et  $K_r$  représentent les constantes de formation et de dissociation moléculaire; elles sont fonction de  $y$ , la distance verticale séparant la membrane et la paroi. Ce modèle considère que le nombre total de molécules  $A_{total}$  est égal à :

$$A_{total} = A_b + A_f \quad (II-1)$$

et que l'équation de continuité de la densité des liaisons est de la forme :

$$\frac{\partial A_b}{\partial s} = K_f(Y)A_{total} - (K_r(Y) + K_f(Y))A_b \quad (II-2)$$

En modélisant les liaisons par des ressorts puis en utilisant l'énergie libre de ces derniers (cas de la compression ou de la traction jusqu'à la longueur  $y$ ), exprimée par :

$$G_h = G_{h0} + 0.5\kappa(Y - \lambda)^2 \quad (II-3)$$

avec  $G_{h0}$  l'énergie libre d'un ressort non tendu et  $\kappa$  la raideur du ressort, puis en introduisant la notion d'affinité  $K_{eq} = K_f(\lambda) / K_r(\lambda)$  à l'état initial ( $\lambda$  correspond à la longueur du ressort à vide donc la distance initiale paroi/cellule), les auteurs déterminent l'expression de cette dernière (appelée aussi constante d'équilibre de formation de liaison tendue):

$$K_f(Y) / K_r(Y) = \exp(-G_h / K_B T_a) = K_{eq} \exp(-0.5\kappa((Y - \lambda)^2) / K_B T_a) \quad (II-4)$$

En supposant aussi que la différence entre la période de transition et celle caractérisée par une liaison stable ne réside que dans une variation de rigidité, ils ont abouti à :

$$K_f(Y) = K_f(\lambda) \exp(-0.5\kappa_{ts}((Y - \lambda)^2) / K_B T_a) \quad (II-5)$$

$$K_r(Y) = K_r(\lambda) \exp(0.5(\kappa - \kappa_{ts})(Y - \lambda)^2 / K_B T_a) \quad (II-6)$$

où  $\kappa_{ts}$  représente la raideur transitoire des ressorts.

Nous pouvons ainsi voir l'incidence de la rigidité transitoire (des fibres ou ressorts) sur les constantes de vitesse de formation et de dissociation des liaisons, à savoir que  $\kappa_{st}$  est inversement proportionnelle à  $K_f$ . D'autres travaux reprennent certains paramètres relatifs aux modèles de Bell et *al.* ainsi que de Dembo et *al.* [BEL 84- BEL 78- DEM 98-KIN 05] et Coombs et *al.* [COO 04] pour développer d'autres modèles. Nous pouvons, dans ce cadre, citer Dong et Lei [DON 00] qui ont étudié le phénomène d'adhésion et de rolling de globules blancs soumis à l'écoulement du plasma sanguin. Ils ont pu réaliser un travail mixte

expérimental-théorique comportant un dispositif d'écoulement pour la détermination de la partie cinétique d'adhésion (comportement des différentes molécules d'adhésion) et d'un modèle éléments finis pour définir le comportement de la cellule: soit la déformation, le rolling et la longueur de la zone d'adhésion (voir Fig. II. 15-16).

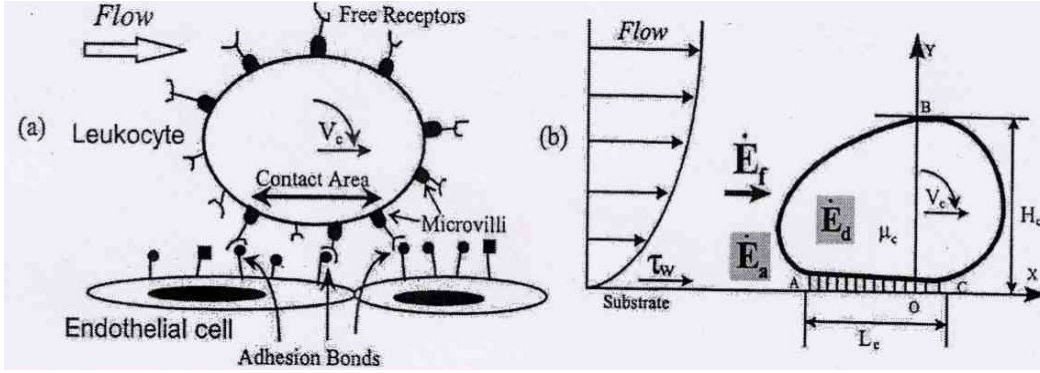


Fig. II. 15. Rolling du globule blanc [DON 00].

Leur approche a consisté à utiliser les travaux de Dembo et *al.* [DEM 98] pour la partie cinétique de l'adhésion en utilisant l'équation de continuité:

$$v_c \frac{\partial N_b}{\partial s} + K_f (N_l - N_b)(N_r - N_b) - K_r N_b = 0 \quad (\text{II-7})$$

en prenant comme hypothèse un mouvement de roulement sans glissement, avec  $N_b$  représentant la densité de liaisons,  $N_r$  la densité de récepteur de la cellule,  $N_l$  la densité de ligands sur la paroi et  $s$  la position curviligne. La seconde partie (éléments finis) englobe les énergies qui gouvernent l'adhésion. Les composantes prises en compte sont les énergies de flux d'écoulement (énergie fournie par le fluide externe), de dissipation du cytoplasme (énergie dissipée par le fluide interne) et d'adhésion, données respectivement par :

$$\frac{dE_{ecou}}{dt} = w_c \int_{cf} \sigma_{ij} v_j v_i ds \quad (\text{II-8})$$

$$\frac{dE_{diss}}{dt} = w_c \int_s \sigma_{ij} \epsilon_{ij} dS \quad (\text{II-9})$$

$$\frac{dE_{adh}}{dt} = w_a \int_0^{L_c} f_b v_c \frac{\partial y}{\partial s} ds \quad (\text{II-10})$$

avec  $v_j$  le vecteur unitaire,  $v_i$  la vitesse à la surface et  $w_c$  la largeur effective de la cellule.

En considérant que l'énergie d'écoulement autour de la cellule est physiquement dissipée par le cytoplasme et l'adhésion, soit  $\dot{E}_{ecou} = \dot{E}_{adh} + \dot{E}_{diss}$  puis en utilisant un code éléments finis,

les auteurs ont effectué des simulations. Les résultats montrent que l'augmentation de la contrainte de cisaillement conduit à l'augmentation de la vitesse de rolling (relation non linéaire) et que la variation de la densité des ligands agit inversement sur cette vitesse.

Les résultats montrent aussi que le taux d'énergie fourni par le fluide ( $\dot{E}_f$ ) varie aussi d'une manière non linéaire avec la contrainte de cisaillement (paroi), et inversement pour le pourcentage de dissipation d'adhésion. Il faut aussi signaler que la densité de ligands a une influence sur la valeur du taux d'énergie d'écoulement (fournie par le fluide externe). Cette densité joue ainsi le rôle d'amplificateur de l'énergie fournie par le fluide à la cellule.

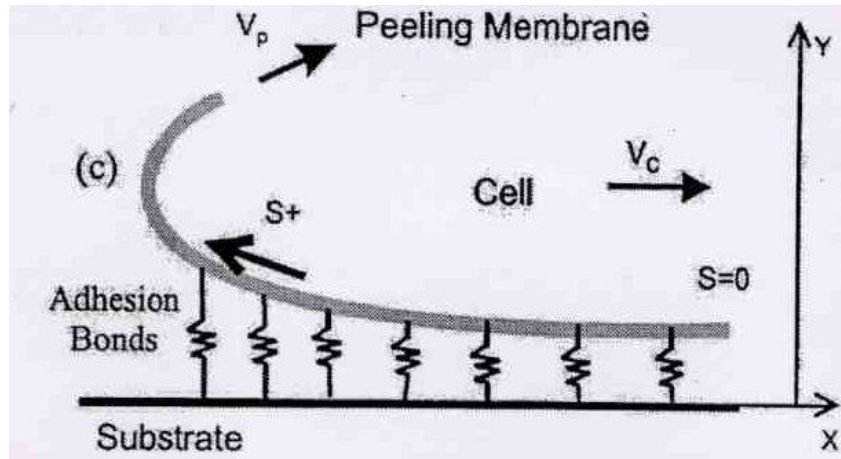


Fig. II.16. Modélisation des liaisons par Dong et Lei [DON 00].

Hammer et al. [HAM 87] se sont intéressés à la cinétique de l'adhésion par le développement d'un modèle théorique. Leurs travaux ont consisté à développer un modèle dynamique pour l'adhésion des cellules isolées à des surfaces quelconques en utilisant les facteurs de cinétique, soit les constantes d'association et de dissociation des liaisons (Fig. II. 17).

Partant de l'équilibre dynamique de la densité de liaisons et de récepteurs libres, ils ont ainsi abouti à aux équations cinétiques:

$$\frac{dN_b}{dt} = k_f N_{l0} N_a - k_r N_b \quad (\text{II-11})$$

$$\frac{dN_a}{dt} = -k_f N_{l0} N_a + k_r N_b + \Delta(N_{c0} - N_a) \quad (\text{II-12})$$

où  $\Delta$  est un coefficient qui prend en compte l'accumulation des récepteurs libres dans la zone de contact,  $N_{c0}$  la densité initiale de récepteurs sur la cellule, avec l'hypothèse que la zone de contact a la forme d'un disque de rayon  $a$ , et la cellule un cercle de rayon  $R$ . Les conditions initiales sont ainsi données par:

$$N_c = 0$$

et

$$N_a = \frac{R_T}{4\pi R_c^2}$$

En rendant adimensionnelles les expressions précédentes, ils sont arrivés à une expression de la variation des densités de liaisons et de récepteurs libres combinée à la vitesse de dissociation des liaisons moléculaires :

$$\frac{d\eta_b}{d\tau} = \theta[\eta_a - \kappa\eta_b \exp(-\frac{\alpha}{\beta R_T \eta_b})] \quad (\text{II-13})$$

$$\frac{d\eta_a}{d\tau} = \theta[-\eta_a + \kappa\eta_b \exp(-\frac{\alpha}{\beta R_T \eta_b}) + (1 - \eta_b)] \quad (\text{II-14})$$

En ce qui concerne la force appliquée à une fibre, elle est de la forme :

$$F_b = \frac{F_t}{\pi a^2 N_b} \quad (\text{II-15})$$

où  $F_t$  représente la force totale appliquée à l'ensemble des liaisons.

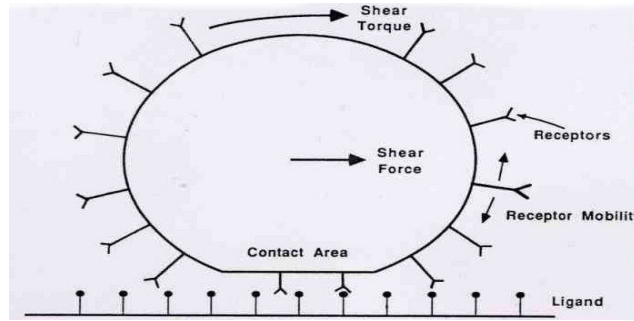


Fig. II. 17. Schématisation de la zone de contact [HAM 87].

Dans le cadre de ce modèle, la variable temps intervient explicitement, par exemple sous la forme de la période de formation de la liaison non tendue.

Les résultats montrent que ce modèle conduit à un comportement asymptotique de la variation de l'affinité en fonction du nombre de récepteurs, et à l'importante influence de l'affinité chimique intermoléculaire sur l'adhésion. Xiao et Truskey [XIA 96] ont aussi étudié l'influence de l'affinité récepteur-ligand sur la force d'adhésion d'une cellule endothéliale. Dans ce travail, les complexes ligands-récepteur sont assimilés à des ressorts. De plus, ils ont défini la distance critique, qui correspond au seuil où 50% des liaisons disparaissent. Cette distance est déterminée à partir des travaux de Dembo et *al.* [DEM 98], dont les résultats montrent qu'elle croît d'une manière non linéaire avec la densité de ligands:

$$\Delta_{crit} = \sqrt{\frac{2k_b T_a}{\kappa} \ln\left(\frac{K_{d0}}{N_{lr0.5max}}\right)} \quad (II-16)$$

où  $\kappa, K_{d0}, N_{lr0.5max}$  représentent respectivement les raideurs des liaisons, la constante de dissociation pour les liaisons au repos et la diminution de 50% des liaisons.

En ce qui concerne l'aspect purement cinétique, la variation de la distance critique est inversement proportionnelle à la constante de dissociation initiale (avant chargement) et assez sensible à la valeur que prend la densité de liaisons. Pour ce qui est de la partie sollicitations, qui concerne l'écoulement du fluide, la force par fibre est obtenue en appliquant les règles de l'équilibre statique sur un élément rigide. Cette force est fonction de la distance de séparation, de la surface de contact et de la force de rappel au niveau des liaisons, ces paramètres étant mesurés expérimentalement. Les simulations montrent que la force augmente (non linéairement) avec la densité de ligands. Remarquons que la variable temps n'est pas explicitement prise en compte dans cette approche. Cette dernière est néanmoins prise en compte implicitement par Cozens et al. [COZ 90] dans le cadre d'un modèle de cinétique de l'adhésion (attachement et détachement). Ce modèle reprend en partie les travaux de Lauffenberger et al. [LAU 01] avec les paramètres cinétiques adimensionnés, dont les expressions relatives à l'attachement et au détachement sont respectivement données par :

$$\frac{d\theta}{d\tau_a} = (1 - \theta) - \kappa\theta \quad (II-17)$$

$$\frac{d\theta}{d\tau} = (1 - \theta) - \kappa\theta \exp\left(\frac{\alpha}{\theta}\right) \quad (II-18)$$

avec  $\theta$  le nombre de liaisons, et  $\tau_a$  le temps d'attachement.

La résolution de ces équations conduit à :

$$\theta = (1 + \kappa)^{-1} [7 - \exp\{-(1 + \kappa)\tau_a\}] \quad (II-19)$$

Néanmoins, ce modèle ne présente pas d'une manière explicite la variation temporelle du nombre de liaisons, mais seulement le nombre de liaisons en fonction du nombre de récepteurs.

Dans le même contexte, le modèle de Alshorman et al. [ALS 01] s'inspire aussi pour sa partie cinétique des travaux de Dembo et al. [DEM 98], en y introduisant la force d'écoulement du fluide, et ce pour étudier le rolling, en faisant un lien direct entre la vitesse de la cellule et la force de l'écoulement. L'aspect déformation et le comportement de la cellule ne sont pas pris en compte dans ce modèle. Les applications effectuées montrent une variation du taux de cisaillement du fluide non-linéaire proportionnelle à la vitesse de rolling.



Il faut noter aussi que ce modèle n'introduit pas comme le précédent la variable temps d'une manière explicite.

D'autres familles de modèles déterministes ont été développées, soit en utilisant la théorie du mouillage, soit la thermodynamique. L'approche de Bell et *al.* [BEL 84] a consisté à utiliser les lois de la thermodynamique pour analyser l'adhésion entre deux cellules. Cette approche est basée sur l'hypothèse suivante : l'adhésion ne peut avoir lieu que si la distance entre les deux cellules est suffisamment petite pour qu'il y ait contact entre les récepteurs de ces deux cellules. L'énergie libre est supposée fonction des densités des liaisons et des récepteurs des deux cellules, du potentiel chimique des récepteurs libres ainsi que du potentiel répulsif et attractif de la surface de contact (Fig. II. 18):

$$\Delta G = [(N_{1t} - N_b)\mu_1(n_1) - N_{1t}\mu_1(\frac{N_{1t}}{A_1})] + [(N_{2t} - N_b)\mu_2(n_2) - N_{2t}\mu_2(\frac{N_{2t}}{A_1})] + N_b\mu_b(n_b, S) + A\Gamma(S) \quad (II-20)$$

avec un potentiel chimique (à une distance  $S$  entre les cellules) donné par les expressions :

$$\mu_i(n_i) = \mu_i^0 + kT \ln(n_i) \quad (II-21)$$

pour les récepteurs libres ( $i=1,2$ ) et :

$$\mu_b(n_b, S) = \mu_b^0(S) + kT \ln(n_b) \quad (II-22)$$

pour les liaisons. La relation entre le potentiel chimique à une distance quelconque ( $S$ ) et ce même potentiel à une distance optimale  $L$  est obtenue par un développement de Taylor :

$$\mu_b^0(S) = \mu_b^0(L) + \frac{1}{2} \kappa (S - L)^2 + \dots \quad (II-23)$$

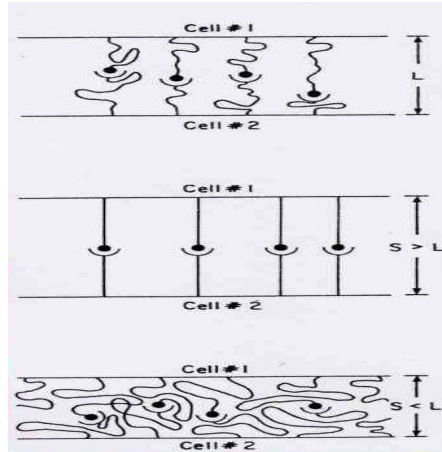


Fig II. 18. Potentiel thermodynamique et allongement des liaisons [BEL 84].

Nous pouvons remarquer que dans le cas où les fibres sont tendues ou comprimées, le potentiel chimique est maximal, tandis qu'il est minimal pour une valeur de  $S$  égale à  $L$ .

En ce qui concerne le potentiel de répulsion, qui est généré par la répulsion électrostatique entre des charges négatives associées aux surfaces, ainsi que par des effets stériques, le comportement est de nature asymptotique, entre la variation de la surface de contact, le nombre de liaisons et le nombre de récepteurs. Le comportement est inversé dans le cas de la variation de la distance de séparation en fonction du nombre de récepteurs pris en compte. En utilisant une approche différente, Lipowsky et Seifert [LIP 91] ont étudié le cas de l'adhésion des vésicules en faisant l'hypothèse de surfaces fermées. L'énergie  $F$  prise en compte dans cette approche englobe successivement la courbure et l'énergie libre d'adhésion ; les deux derniers termes correspondent aux chargements extérieurs :

$$F = \left(\frac{\kappa}{2}\right) \int (C_1 + C_2 - C_0)^2 dA - WA^* + PV + \Sigma A \quad (\text{II-24})$$

où  $A$  représente la surface de contact vésicule-substrat,  $W$  est obtenue en utilisant la loi de Young-Dupré. Dans cette formulation, l'énergie de tension est négligée, parce que la membrane est supposée fluide.

Nous pouvons voir que ce modèle ne prend pas en compte l'aspect cinétique de l'adhésion, mais ne s'intéresse au problème que d'un point de vue uniquement énergétique. Il faut aussi signaler que la variable temps n'y apparaît pas explicitement, comme dans beaucoup de modèles déjà présentés.

Une autre approche, de nature purement mécanique, a été développée par Naili et Yasmineh [NAI 01]. Elle est directement déduite de la théorie des milieux curvilignes, mais avec l'introduction d'un paramètre  $\beta$  dit proportion de liens actifs dans le contact adhésif. La relation obtenue à partir de considérations mêlant la thermodynamique et la mécanique des milieux curvilignes conduit à l'équation d'évolution associée à l'interface :

$$\kappa \frac{\partial^2 \beta}{\partial S^2} - B + A = 0 \quad (\text{II-25})$$

où  $S$  est l'abscisse curviligne. Ce modèle ne semble pas a priori convenir au cas de l'adhésion cellulaire, puisqu'il ne prend pas en compte les effets physico-chimiques propres à la biologie, l'écoulement du plasma...etc.

Une démarche beaucoup plus numérique a été entreprise par Ndri et al. [NDR 01], en considérant le problème à une échelle plus globale. Elle consiste à considérer l'étude de l'écoulement comme un problème macroscopique, tandis que l'adhésion est abordée à l'échelle microscopique (parce que le rapport entre les dimensions de la cellule et des fibres peut être de l'ordre du millier). En assimilant la cellule à une goutte et en négligeant

l'influence de la membrane, la force appliquée est obtenue par la résolution de l'équation de Laplace-Young et par la méthode d'intégration aux frontières :

$$P_2 - P_1 = \gamma\kappa + \mu_2 \left( \frac{\partial V_n}{\partial n} \right)_2 - \mu_1 \left( \frac{\partial V_n}{\partial n} \right)_1 \quad (\text{II-26})$$

où  $V$  est le vecteur vitesse,  $P$  est la pression,  $\mu$  la viscosité du fluide et  $\gamma$  la tension de surface. L'équilibre entre la force du fluide et celles relatives à la tension superficielle et aux liaisons est de la forme  $F = F_\gamma + F_b$ . La résolution est faite en utilisant une approche itérative (par rapport à la variable temps), par transfert d'informations entre les deux échelles du modèle : l'intégration aux frontières (niveau macroscopique), et les expressions de cinétique d'adhésion de Dembo et al. [DEM 98]. L'utilisation de l'intégration aux frontières a aussi été utilisée par Agresar et al. [AGR 98] pour l'étude de l'adhésion entre deux cellules, et ce dans un contexte d'écoulement de fluide. La résultante des forces pour chaque cellule a été prise égale à la somme des forces mécaniques, de liaison, et des forces non-spécifiques. L'assimilation des liaisons à des ressorts conduit aux expressions suivantes :

$$\vec{f}_{l_i} = n_{ik} \kappa_b \left( \left| \vec{l}_{mik} \right| - l_0 \right) \frac{\vec{l}_{mik}}{\left| \vec{l}_{mik} \right|} \quad (\text{II-27})$$

et

$$\vec{f}_{ns_i} = -\lambda_{ss} \left( \frac{l}{\left| \vec{l}_{mik} \right|} + \frac{l}{\delta} \right) \exp\left(-\frac{\left| \vec{l}_{mik} \right|}{\delta}\right) \frac{\vec{l}_{mik}}{\left| \vec{l}_{mik} \right|^2} \Delta S_i \quad (\text{II-28})$$

Ces expressions représentent successivement la force de la liaison  $i$ , les forces non spécifiques au nœud  $i$ , les paramètres  $\vec{l}_{mik}, l_0, n_{ik}, \delta$  sont respectivement le vecteur déplacement entre les segments de membranes étudiées, la longueur des fibres avant chargement, le nombre de liaisons entre les  $i^{\text{ème}}$  et  $k^{\text{ème}}$  segments, et enfin l'épaisseur de la couche de glycoarix. Il faut noter l'utilisation d'un maillage raffiné au voisinage de la zone de contact entre les deux cellules. Ce modèle permet de suivre l'évolution de l'adhésion au cours du temps, mais ne prend pas en compte certains phénomènes tels que la répulsion électrostatique.

D'autre part, divers travaux se sont plus spécifiquement intéressés au comportement mécanique de cellules biologiques [EGG 98, WAC 01, BRU 01, WAL 01, RAM 98, AGR 98,] soumises à divers types de sollicitations (écoulement ou autres) et ce sans s'intéresser aux mécanismes d'adhésion.

Des cellules sans noyaux telles que les globules rouges, qui représentent des gouttelettes entourées d'une fine membrane, sont souvent soumises à des écoulements qui conduisent à des *grandes déformations*. Les deux lois de comportement les plus utilisées dans le cadre de l'hyper-élasticité sont la loi de Mooney-Rivlin et celle de Skalak et *al.* [LAC 03, DAO 01, SKA 84]]. L'énergie de déformation est donnée par la loi de Mooney-Rivlin:

$$W^{MR} = \frac{G_s}{2} \left( I_1 + 2 + \frac{I}{I_2 + I} \right) \quad (\text{II-29})$$

où  $I_1, I_2$  sont respectivement deux invariants de déformation [BAR 01, ETI 03, RAM 98, DAO 03, EGG 98, WAL 01, POZ 01]. La seconde loi, dite loi de Skalak et *al.* [SKA 84] est de la forme :

$$W^{MR} = \frac{G_s}{4} (I_1^2 + 2I_1 - 2I_2 + C I_2) \quad (\text{II-30})$$

$C$  est un paramètre qui caractérise la résistance à la dilatation de surface du matériau  $G_s$ , le module de cisaillement.

Dans ce cadre, Lim et *al.* [LIM 06] ont par exemple décrit le comportement d'une cellule aspirée par une micropipette en utilisant une formulation éléments finis et une loi de comportement viscoélastique.

Ces travaux ont, en majorité, intégré ces deux lois de comportement à des modèles de type éléments finis ou intégration aux frontières pour la modélisation de cellules soumises à des écoulements [EGG 98- NDR 01- RAM 98]. Néanmoins, cette liste de modèles ou de lois de comportement n'est pas exhaustive.

## II. 7. 2. 2. Modèles probabilistes

Dans ces familles de modèles, plusieurs paramètres sont considérés par hypothèse comme aléatoires, ce qui permet ainsi l'utilisation de l'outil mathématique représenté par la théorie des probabilités. Un des premiers travaux réalisés est celui de Cozens et *al.* [COZ 90], qui considèrent par hypothèse que le système est markovien. Nous pouvons rappeler qu'un processus est dit markovien si, à chaque instant  $t$ , la probabilité d'un état quelconque du système dans le futur dépend seulement de son état à l'instant actuel. Une autre hypothèse importante émise concerne la densité des ligands qui est supposée nettement plus importante que celle des récepteurs. La probabilité d'avoir  $C$  récepteurs à l'instant  $t + \Delta t$  est ainsi donnée par l'expression :

$$P_C(t + \Delta t) = P_C(t) + k_f^0 N_L [R_T - (C - 1)] P_{(C-1)}(t) \Delta t - [k_f^0 N_L (R_T - C) P_C(t) \Delta t + k_r^0 C P_C(t) \Delta t] + k_r^0 (C + 1) P_{(C+1)}(t) \Delta t + o[(\Delta t)^2] \quad (\text{II-31})$$

où  $\Delta t$  est un petit incrément de temps. Nous pouvons aussi remarquer que cette relation comporte des paramètres déterministes tels que les constantes de vitesse de formation ou de dissociation des liaisons. Il faut noter que ce résultat n'est valable que dans le cas de l'absence de forces de la part du fluide. Les cinétiques d'attachement et de détachement sont données respectivement par :

$$\frac{d\theta}{d\tau_a} = (1 - \theta) - k_r \theta \quad (\text{II-32})$$

et

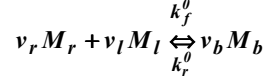
$$\frac{d\theta}{d\tau} = (1 - \theta) - k_f \theta e^{(\alpha \theta)} \quad (\text{II-33})$$

$\theta$  est le nombre de liaisons (adimensionnée),  $\tau$  la variable temps (adimensionnée) et  $\alpha$  la force agissant sur la liaison. Ces relations cinétiques permettent d'étudier l'évolution de la moyenne du nombre de liaisons en fonction du temps d'attachement. Ce modèle permet d'éliminer les fluctuations qui apparaissent dans l'approche déterministe dans le cas d'un petit nombre de molécules entrant en réaction.

Cette méthode ne s'intéresse qu'à la partie cinétique de l'adhésion et ne prend pas en compte le comportement et l'influence de la cellule sur ces phénomènes d'adhésion. Une étude mixte (expérimentale-théorique) a été menée plus spécifiquement sur les globules rouges (GR) par Lavalle et al. [LAV 96]. Elle a consisté à étudier l'adhésion des GR à une plaque horizontale de verre enduite de collagène. Le paramètre principal étudié est la surface de contact entre les deux corps ainsi que la variation de cette surface en fonction de la densité des particules. Ces paramètres ont été mesurés en utilisant la technique du microscope optique et du traitement d'images. Dans le but de mieux expliquer les résultats expérimentaux, un modèle dérivé du RSA (Random Sequential Adsorption model) a été proposé. Il consiste à étudier le dépôt des particules (GR) sur la plaque tout en minimisant la surface de chevauchement entre ces dernières. Les résultats révèlent une relation de proportionnalité entre la concentration de ces particules et le chevauchement. Plus spécifiquement, Evans et Ritchie [EVA 97] ont étudié la dynamique des forces moléculaires d'adhésion. Ils ont supposé que la rupture est un phénomène aléatoire en considérant que dans l'intervalle de temps ( $t \rightarrow t + \Delta t$ ), la probabilité de rupture est de la forme :

$$p(t, f) = v(f) \exp\left\{-\int_0^t v[f(t')] dt'\right\} \quad (\text{II-34})$$

Durant la même période, Chesla et *al.* [CHE 98] ont quantifié la dépendance de la probabilité d'adhésion par rapport à la durée de contact et la densité des liaisons récepteurs-ligands. La réaction chimique réversible mettant en jeu  $\nu_l$  ligands,  $\nu_r$  récepteurs et conduisant à la création de  $\nu_b$  liaisons est donnée par :



Les auteurs ont aussi mesuré les constantes de vitesse de formation et de dissociation des liaisons, par rapport à l'adhésion de deux cellules. Ces mesures concernent ainsi plusieurs types de molécules. Ces mesures expérimentales ont permis de constater que la probabilité d'adhésion augmente avec la durée du contact. Ceci résulte en effet de la combinaison de mesures expérimentales (essentiellement par micropipette : Fig. II. 19 et 20) et de l'approche calcul, obtenue par l'utilisation de la variation de la probabilité d'adhésion en fonction du temps :

$$\begin{aligned} \frac{dp_n}{dt} = & (n+1)^{\nu_b} \frac{k_r^0}{A_c^{\nu_b-1}} p_{n+1} - \left[ \left( A_c m_r - \frac{\nu_r}{\nu_b} n \right)^{\nu_r} \left( A_c m_l - \frac{\nu_l}{\nu_b} n \right)^{\nu_l} \frac{k_f^0}{A_c^{\nu_r+\nu_l-1}} + n^{\nu_b} \frac{k_r^0}{A_c^{\nu_b-1}} \right] p_n \\ & + \left[ A_c m_r - \frac{\nu_r}{\nu_b} (n-1) \right]^{\nu_r} \left[ A_c m_l - \frac{\nu_l}{\nu_b} (n-1) \right]^{\nu_l} \frac{k_f^0}{A_c^{\nu_r+\nu_l}} p_{n-1} \end{aligned} \quad (\text{II-35})$$

Avec  $k_f^0, k_r^0$  les constantes d'association et de dissociation des molécules,  $m_l, m_r$  les densités de ligands et de récepteurs et  $A_c$  la surface de contact.

La résolution de (II-35) conduit à l'expression donnant la probabilité d'adhésion en fonction des paramètres de la cinétique d'adhésion :

$$P_a = 1 - \exp \left\{ - A_c m_r m_l k_a^0 \left[ 1 - \exp(-k_r^0 t) \right] \right\} \quad (\text{II-36})$$

Les résultats montrent que la probabilité d'adhésion a un comportement asymptotique et qu'elle est proportionnelle à la durée de contact et aux densités de ligands et de récepteurs.

Cette étude mixte théorique- expérimentale montre la complémentarité entre ces deux manières d'aborder l'étude de l'adhésion cellulaire.

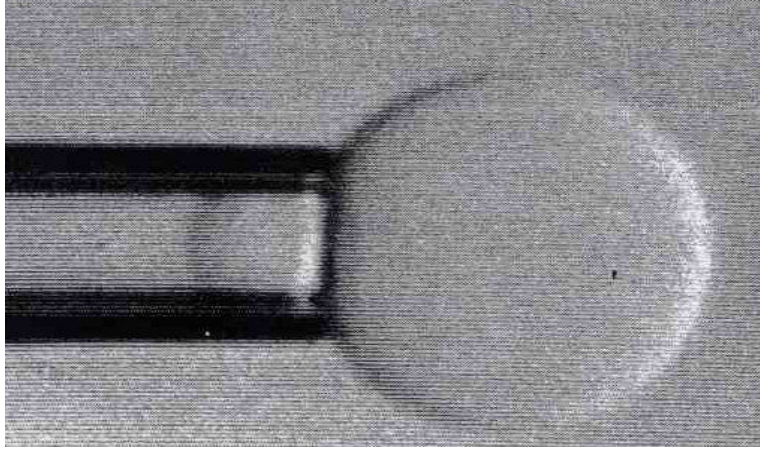


Fig. II. 19. Aspiration d'une cellule par une micropipette.

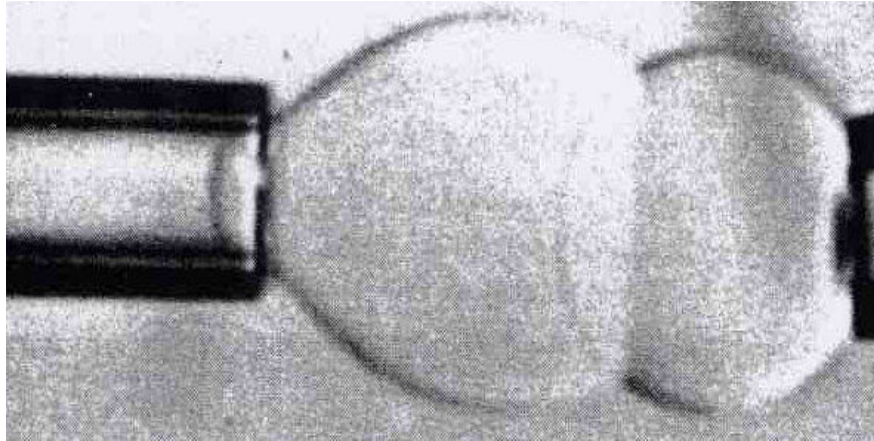


Fig. II. 20. Mesure de la force d'adhésion entre deux cellules [EVAN 97].

D'autre part, Haussy et Ganghoffer [HAU 03- HAU 01] ont étudié plus précisément le phénomène de rolling en proposant un modèle bidimensionnel basé sur une combinaison des effets de comportement de la cellule et la cinétique de l'adhésion. Le réseau de fibres (qui modélise les liaisons moléculaires) a été assimilé à des ressorts (réseau de fibres de Daniels) caractérisés par des raideurs identiques mais des limites de rupture différentes (distribuées d'une manière aléatoire). Il a été affecté à ce seuil de rupture une loi de probabilité uniforme. Les considérations énergétiques nécessaires pour l'étude de l'équilibre mécanique du système comportent la partie relative à la cellule (extension, cisaillement, flexion, et tension pour les ondulations) ainsi que celle relative aux interactions (Van der Waals) et liaisons.

La discrétisation par différences finies de l'énergie potentielle, sa linéarisation puis sa minimisation pour chaque itération conduit à la simulation du rolling, contrairement aux ondulations qui ne sont pas pris en compte. Les auteurs ont aussi introduit de la non-linéarité

en modélisant un comportement viscoélastique du faisceau de fibres de Daniels puis analysent ses effets sur la propagation de la rupture des fibres.

Un des phénomènes les moins bien étudiés en adhésion concerne les interactions de nature électrostatiques, qui, dans notre cas, peuvent avoir une importance capitale. Ainsi, Ruggerio et *al.* [RUG 02] les ont introduites en utilisant la théorie DLVO. Cette dernière a été initialement développée pour l'étude des systèmes colloïdaux. Dans le cadre de ce travail, elle a été introduite sous la forme suivante :

$$E_{dlvo} = \frac{\epsilon a \psi_0^2}{2} [\ln(1 + \exp(-\kappa a))] \quad (\text{II-37})$$

où  $E_{dlvo}$  représente l'énergie d'interaction électrostatique,  $\epsilon$  est la constante diélectrique,  $a$  est le rayon des deux sphères,  $\psi_0$  est le potentiel de surface et  $\kappa$  la longueur de Debye.

Les simulations réalisées ont clairement montré que l'évolution de cette énergie est inversement proportionnelle à la coagulation  $k_s$ . On peut constater que ce modèle ne s'intéresse qu'aux phénomènes d'interaction, sans prendre en compte les phénomènes d'écoulement ou la cinétique de l'adhésion.

En ce qui concerne le comportement de la cellule, Sackmann [SAC 94] a décrit le phénomène d'ondulation de la paroi lipidique des cellules. Ce phénomène peut être généré par des fluctuations thermiques combinées à la grande souplesse des bicouches lipidiques fluides.

Il faut signaler que d'autres travaux ont été réalisés dans le domaine de l'adhésion dans un cadre plus général, avec des applications dans les domaines du collage, des polymères, etc. Ainsi, Chiche et *al.* [CHI 00] se sont intéressés à la problématique du collage des polymères à une paroi constituée par une plaque en verre. L'expérience consiste à soumettre une couche adhésive successivement à une compression (pour permettre le collage entre l'adhésif et la paroi), puis à une traction. La conclusion principale de ces recherches est relative à l'effet de proportionnalité entre la rugosité du substrat et le pic de la courbe contrainte déformation. Dans leurs études, Costa et *al.* [COS 04] ont utilisé le même dispositif expérimental pour étudier la création de fibrillations. Ces dernières représentent des cavités au niveau de l'interface d'adhésion, qui sont générées par l'effort de traction sur l'échantillon. Les essais ont été réalisés entre une matrice composée d'homopolymères (polymère composé d'un même monomère) et un substrat en plaque de verre seule ou bien enduit d'une couche de copolymère (polymère constitué de monomères différents). Les résultats conduisent à une courbe contrainte déformation constituée de quatre phases (Fig. II. 21-22): une phase croissante suivie d'une étape décroissante, un pic servant de limite entre les deux, une troisième phase caractérisée par une valeur constante de la contrainte et, en dernier lieu, une



étape décroissante ramenant la contrainte à une valeur nulle. Pour Costa et *al.* [COS 04], la troisième phase correspond à la création des cavités (fibrillations).

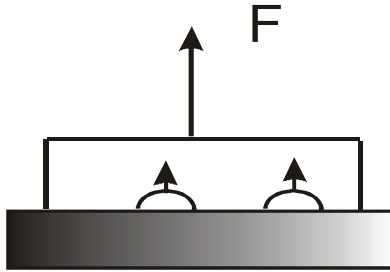


Fig. II. 21. Phénomène de fibrillation.

La fibrillation correspond donc à une phase de propagation et d'agrandissement des fissures au niveau de l'interface, à contrainte constante.

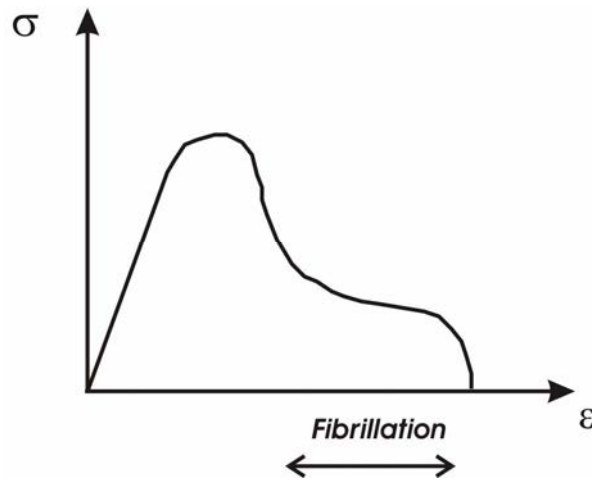


Fig. II. 22. Phase de fibrillation.

Costa et *al.* [COS 04] se sont aussi intéressés à l'influence du temps d'application de la force sur le comportement d'une interface de contact composée d'une couche de polymères et d'un substrat (plaque de verre). De même que précédemment, l'expérience consiste à soumettre l'échantillon à une compression soumise à une traction, tout en introduisant la rugosité. Les résultats montrent que l'énergie d'adhésion est proportionnelle au temps d'application du chargement.

D'un point de vue théorique, Creton et *al.* [CRE 96] ont étudié de leur côté la croissance des cavités sur un matériau à comportement néo-Hookeen, de module d'élasticité  $E$ . Une étude numérique (prenant en compte la tension superficielle) de l'énergie potentielle (englobant le diamètre total par rapport à celui de la cavité) a permis l'identification d'un comportement bifurquant, ce dernier correspondant à la croissance de la cavité.

Nous pouvons signaler que ces derniers travaux ne concernent pas directement l'adhésion cellulaire, laquelle a ses propres spécificités et mécanismes, mais plutôt l'adhésion comme un phénomène général.

## II. 8. Conclusion

L'adhésion des cellules vivantes ou artificielles joue un rôle très important dans la prolifération, la croissance, le mouvement des organismes multicellulaires et la croissance des tumeurs cancéreuses. Elle est aussi un élément clé dans le développement des transporteurs ciblés des médicaments : des vésicules, ces poches lipidiques (membranes composées de lipides) qui transportent des éléments actifs à l'endroit exact du corps humain où ils doivent agir.

L'adhésion met en jeu des phénomènes nombreux et couplés, se déroulant à des échelles différentes, notamment la déformation des cellules lors de la motilité (migration) cellulaire ainsi que le rolling. Le point clé liant tous ces phénomènes multi échelles est représenté par les interactions adhésives qui peuvent être exprimées suivant deux approches. Selon une conception biochimique, la surface est reconnue par des récepteurs spécialisés, qui déclenchent une série de signalisations visant à produire une réponse appropriée, telle que la polymérisation ou la dépolymérisation nécessaire à la création de lamellipodes, ou bien lors des jonctions des ligands et récepteurs pour la création de nouvelles liaisons. Pour comprendre les conséquences de l'interaction d'une cellule et d'une surface, il faut donc identifier les récepteurs mis en jeu et analyser les signaux biochimiques engendrés. Cette tâche est particulièrement complexe dans la mesure où une cellule peut exprimer des dizaines de récepteurs qui peuvent perturber le réseau des messagers intracellulaires. En biophysique ou en mécanique de l'interaction cellulaire, l'explication est plus simple puisqu'elle estime que la nature des molécules définit globalement une énergie d'interaction.

Dans le domaine des cellules artificielles, l'industrie pharmaceutique tente de développer et d'améliorer le concept de liposome furtif, déjà commercialisé dans le cadre de la lutte contre le cancer, les objectifs actuels étant de le rendre intelligent, c'est à dire qu'il doit pouvoir transporter et livrer sa charge en y attachant des ligands spécifiques.

L'adhésion cellulaire est donc un phénomène d'un haut degré de complexité, dont l'ensemble des paramètres sous-jacents ne sont pas automatiquement connus, identifiés et bien expliqués.

Le développement et la mise en œuvre d'un nombre aussi important de travaux témoignent de la grande difficulté à développer un modèle qui puisse prendre en compte la grande variété

de phénomènes biologiques observés et qui régissent l'adhésion cellulaire. A cela, nous pouvons rajouter le manque de résultats expérimentaux fiables ainsi que la difficulté à réaliser des expériences *in-vivo*. Pour les besoins de cette thèse, nous avons passé en revue un certain nombre de travaux (liste non exhaustive) réalisés dans ce domaine depuis deux décennies, en suivant une classification basée sur le type d'approche utilisée, à savoir déterministe ou bien probabiliste.

Les approches déterministes, dans leur majorité, s'inspirent des travaux de Dembo et *al.* [DEM 98]. Elles s'intéressent essentiellement à la partie cinétique de l'adhésion, en considérant que les paramètres régissant l'adhésion ne sont pas aléatoires. Elles mettent en général de côté le comportement mécanique de la cellule et l'influence qu'elle peut avoir sur l'ensemble du phénomène. Ils se différencient aussi par le fait qu'ils prennent ou non en compte la variable temps, la force générée par l'écoulement, le caractère analytique ou purement numérique de l'approche,...etc.

A contrario, les approches probabilistes considèrent qu'au moins un des paramètres qui régissent l'adhésion est aléatoire. Elles font donc appel à une branche bien spécifique des mathématiques, à savoir la théorie des probabilités. Il y'a lieu de signaler que ces approches diffèrent aussi par le fait qu'elles incluent ou non le temps, la force, etc.

En résumé, la majorité des modèles présentés prennent en charge le problème de l'adhésion selon une approche locale, c'est-à-dire en favorisant la cinétique ou, inversement, l'aspect purement mécanique. Ceci peut être dû au manque de résultats expérimentaux à même de permettre le développement d'un modèle global, qui prenne en compte avec suffisamment de précision, les aspects cinétiques (vitesse d'adhésion...) et mécaniques (comportement de la cellule, écoulement, etc.), ainsi que des phénomènes plus spécifiques tels que les ondulations, la présence de plaques d'adhésion, le rolling, etc.

Cette complexité de facteurs multi échelles nécessitera alors de formuler des *hypothèses simplificatrices* lors de la modélisation de l'adhésion.

## Chapitre III

# Modélisation bidimensionnelle locale de l'interface adhésive durant le rolling

### III. 1. Introduction

Comme l'a montré le chapitre bibliographique précédent, l'adhésion cellulaire est un phénomène d'une grande complexité, mettant en jeu un nombre important de mécanismes de nature physico chimiques et électriques pas toujours bien quantifiés et expliqués, et se déroulant à des échelles différentes. Cette complexité nous conduit, dans le cadre de la modélisation, à limiter le nombre de phénomènes à introduire dans ce modèle.

Ce chapitre présente un modèle *mécanique* servant à décrire les phénomènes et paramètres se déroulant durant le *rolling* d'une cellule unique de type quelconque, adhérente à un substrat.

Plus spécifiquement, nous nous intéressons au comportement de la cellule à un niveau *local*, au niveau de « l'interface de contact » entre la membrane cellulaire et le substratum (Fig. III. 1). Cette région de contact est le siège d'un certain nombre de phénomènes plus ou moins imbriqués et complexes, dont les plus importants sont la création de nouvelles liaisons et la rupture des liaisons existantes. Ces liaisons représentent les jonctions entre des molécules spécifiques complémentaires, qui servent à faire adhérer la cellule à la paroi [MAR 01].

Par hypothèse, la région de contact cellule paroi est subdivisée en deux zones (Fig. III. 1), la première comprend la partie qui est le siège des phénomènes de rupture des liaisons existantes lorsque la force appliquée à chaque liaison dépasse la force limite qu'elle peut supporter [MEF 06, BON 99]. La seconde région comprend la partie de la membrane qui se rapproche de la paroi extracellulaire, ce qui conduit à la création de nouvelles liaisons par jonction des molécules libres complémentaires [MAR 01].

La présentation du modèle local 2D développé a pour vocation de décrire quantitativement plusieurs types de mécanismes, à savoir [MEF 06]:

- La propagation spatiale et temporelle de la *rupture des liaisons*, dans un cadre 2D, avec un modèle composé de deux poutres élastiques rectilignes décrivant respectivement la partie de la membrane cellulaire de la zone de rupture et la paroi de

la zone de contact, l'ensemble étant relié par des éléments rhéologiques. Ces éléments dépendent du type de comportement des liaisons moléculaires, à savoir des ressorts pour un comportement élastique et des éléments viscoélastiques pour un comportement dissipatif. Ce système local (poutres et liaisons) est supposé soumis aux sollicitations extérieures, à savoir: l'effet de l'écoulement du fluide (plasma par exemple) autour de la cellule et les interactions statiques de type Van der Waals et la répulsion électrostatique [BON 82].

- La cinétique spatiale et temporelle de *créations de nouvelles liaisons*, à partir de la jonction de molécules complémentaires libres distribuées sur la membrane cellulaire et la paroi. Ces molécules libres sont assimilées à des éléments rhéologiques (dépendant du type de comportement, élastique ou dissipatif) soumis aux actions extérieures. Ces efforts extérieurs peuvent être de diverses natures, néanmoins, par souci de simplification, nous nous limitons, dans une première étape, aux effets de la collision entre les particules du fluide de l'interface (mouvement Brownien) et les ligands et aux interactions spécifiques intermoléculaires [BON 99, MAR 01].
- Les effets de la maturation des liaisons, correspondant à la durée nécessaire à l'interface adhésive pour atteindre ses caractéristiques mécaniques définitives (raideur par exemple). Le système considéré, composé de la zone de contact entre une cellule déjà adhérente et la paroi, au moyen de liaisons caractérisées par des raideurs croissantes, est soumis à une force de traction elle aussi croissante. Ce type de sollicitation décrit un phénomène analogue à l'expérience d'arrachement d'une cellule par micropipette.

Ce type de modélisation, caractérisé par sa simplicité, fait appel à la théorie des probabilités (théorie des processus stochastiques) pour décrire la *distribution* ou l'*évolution* de certains paramètres. Ce choix peut être justifié par la combinaison de la forte complexité du phénomène et la grande dispersion des résultats expérimentaux disponibles à une telle échelle. Elle permet aussi de décrire les éventuelles fluctuations spatiales et/ ou temporelles de certains paramètres. Cette modélisation nous amène aussi à mettre en place un certain nombre d'hypothèses simplificatrices, qui sont présentées dans ce qui suit.

### III. 2. Comportement de l'interface de contact : effets dissipatifs négligés

Dans cette section, nous présentons une approche mécanique permettant de modéliser et d'analyser dans un cadre bidimensionnel les processus de rupture et de création de nouvelles liaisons pendant le *rolling* à un niveau local (voir Fig. III. 1). En première approche, ces deux phénomènes sont supposés se produire dans deux parties distinctes de la cellule. Les ruptures concernent les fibres de l'interface existantes dans l'interface de contact (Fig. III. 2).

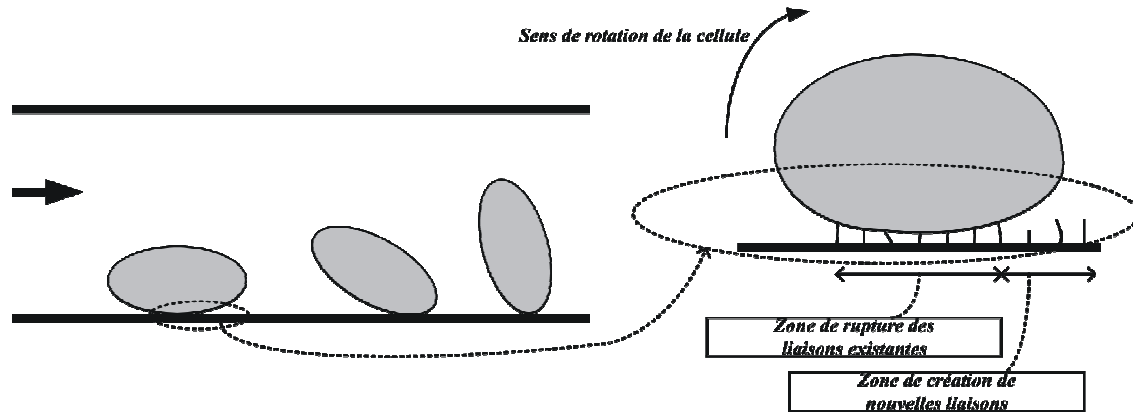


Fig. III. 1. Modélisation locale du rolling: interface de contact.

Ces ruptures sont le résultat de l'action de l'écoulement du fluide autour de la cellule, et qui fait tourner la cellule, et donc étire éventuellement ces fibres jusqu'à leur rupture, phénomène que nous considérons se déroulant dans le sens de l'écoulement en première approche, (Fig. III. 2). Ce roulement de la cellule conduit aussi au rapprochement de la membrane (à l'avant de la cellule) de la paroi, et autorise la jonction entre certaines de ces molécules libres d'adhésion. Ce rapprochement est le résultat de diverses actions extérieures, que nous limitons au rolling, aux interactions spécifiques et à l'agitation des molécules du fluide environnant [MAR 01].

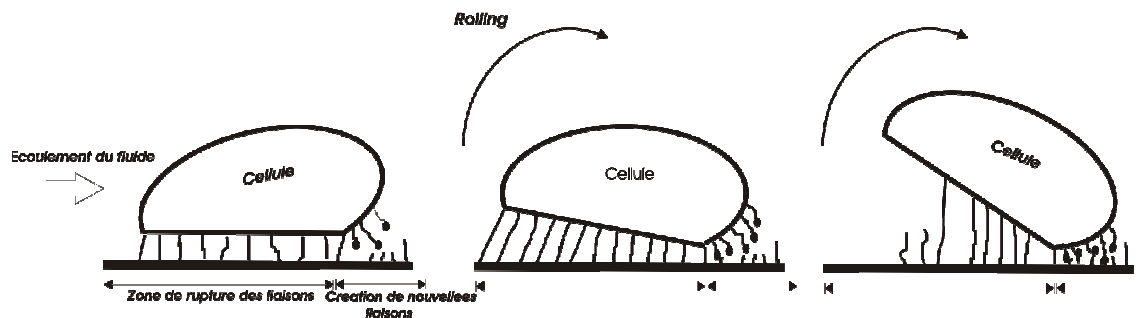


Fig. III. 2. Phénomène de rolling: présence des deux zones et sens de rupture imposé.

Dans une seconde approche, nous supposons un sens de rupture quelconque, déterminé par comparaison des effets subis par les liaisons avec la valeur des limites de rupture (Fig. III. 3).

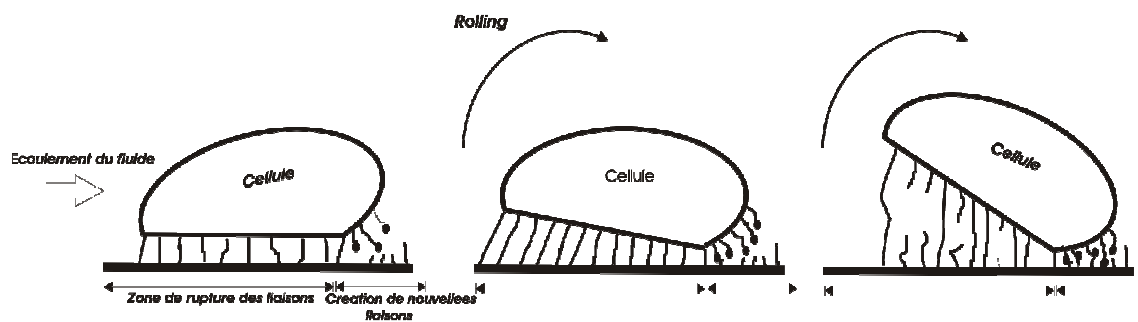


Fig. III. 3. Sens de rupture quelconque durant le rolling.

Nous considérons donc que le rolling est la combinaison de deux phénomènes fortement probabilistes [HAU 03] étroitement liés: la rupture de liaisons sur la partie adhérente la plus exposée à l'écoulement, ainsi que la création d'autres liaisons dans une zone distincte située en aval de l'écoulement.

La complexité des mécanismes mis en jeu nous oblige à limiter le nombre de paramètres à introduire et à poser des hypothèses simplificatrices. Nous supposons ainsi que les ruptures des liaisons ont lieu essentiellement par des effets de traction [BON 99], parce que la valeur de l'aire de la section transversale d'une liaison est très petite (théorie des fils), ce qui rend les effets de la flexion localisée négligeables. Nous supposons aussi que la partie de la membrane en contact avec le substrat reste approximativement rectiligne durant le rolling, ce qui peut paraître réaliste compte tenu de la rigidification locale de la membrane lorsque celle-ci se rapproche et adhère à une paroi plus rigide, et ce en raison modification de la structure du cytosquelette (Fig. III. 4) [RIC 04, BON 99, REE 77].

C'est dans ce contexte que nous introduisons la notion de distance critique d'adhésion, qui correspond à la distance cellule-paroi à partir de laquelle il peut y avoir création de nouvelles liaisons, du fait que les molécules ne peuvent se rapprocher qu'à la limite de leurs élongations maximales.

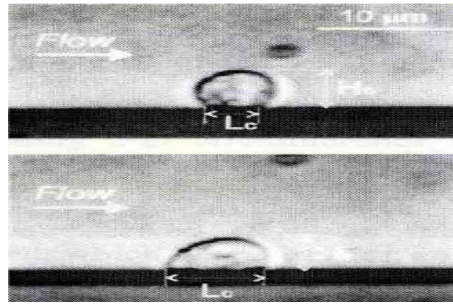


Fig. III. 4. Etalement de la cellule au niveau de l'interface de contact [CHES 98].

Nous constatons que les créations et les ruptures des liaisons sont couplées, ce couplage étant de nature cinématique dans notre modèle puisqu'il n'intervient que par la variation de l'angle de rolling.

### III. 2. 1. Description générale du modèle mécanique

La modélisation de la zone de contact pendant le rolling revient à décrire les cinétiques de deux phénomènes importants se déroulant dans cette zone, à savoir :

- La cinétique de rupture des liaisons membrane cellulaire-paroi, ces deux entités étant décrites d'un point de vue mécanique par deux poutres rectilignes élastiques et rigides. La membrane et la paroi sont reliées entre elles par des éléments rhéologiques représentant les liaisons moléculaires (Fig. III. 5).

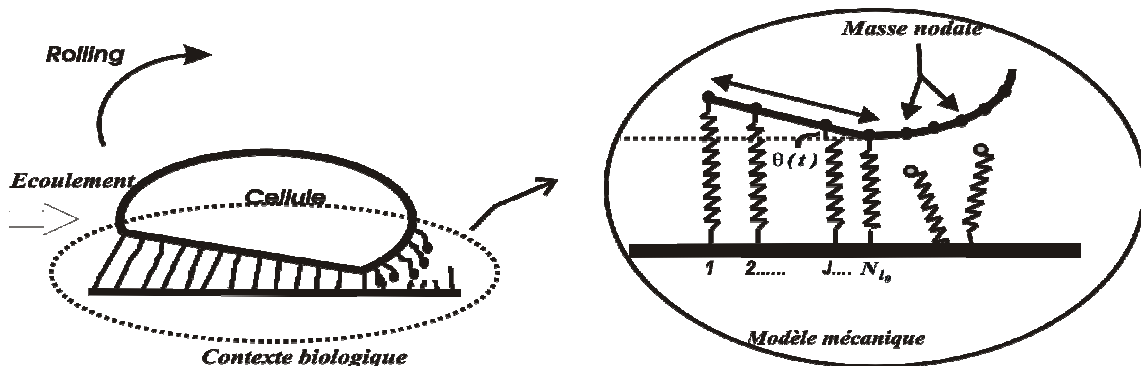


Fig. III. 5. Analogie biologie-modèle mécanique de l'interface de contact.

La cellule adhérente est souvent le siège de phénomènes complexes dont le renforcement local de la membrane au niveau de la zone de contact [BEL 84, BON 82, REE 77]. Ce phénomène résulte d'une cascade de signalisation pendant l'étape de rapprochement. En évitant de prendre en compte la multitude des effets extérieurs



agissant sur cette zone, nous limitons (par soucis de simplification) en première approche les efforts extérieurs aux seules forces du fluide et aux deux interactions physico-chimiques (Van der Waals et répulsion électrostatique), que nous supposons en première approche appliquées au milieu de la zone de contact. Nous supposons que la raideur de la membrane de la zone de contact est suffisante pour considérer un système à un seul degré de liberté  $\theta(t)$  (Fig. III. 5). Les hypothèses suivantes sont à la base de la modélisation :

- Une raideur importante de la membrane cellulaire au niveau de la zone de contact.
- Un rapport de l'ordre de  $10^3$  entre les dimensions d'une liaison (longueur) et celle d'une cellule (diamètre) [NDR 01].
- L'intensité des forces extérieures appliquées aux liaisons est supposée décroissante dans le sens de l'écoulement du fluide.
- Une rupture des liaisons intervenant à des *petites elongations* (HPP) permettant de supposer que les déplacements nodaux *horizontaux* sont négligeables (voir Fig. III. 6 : composantes de déplacements nodaux  $U_i(x_i, t)$ ), compte tenu des rapports de dimension des éléments en présence. Ceci correspond à décrire un mouvement en petit déplacement dans un cadre vertical exclusivement.

Par définition, les points de jonction entre les liaisons et la membrane cellulaire sont appelés *nœuds*.

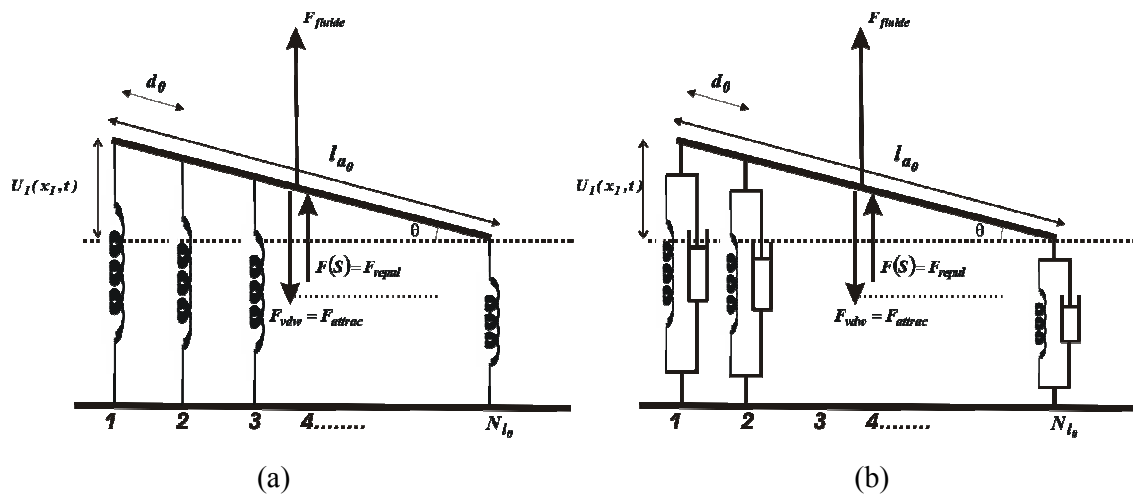


Fig. III. 6. Forces et sollicitations appliquées à la zone de rupture des liaisons existantes dans le cas élastique (a) et dissipatif (b).

- La cinétique de création de nouvelles liaisons est décrite au moyen d'un critère cinématique de jonction entre les ligands et les récepteurs qui sont distribués sur la zone de création des liaisons (Fig. III. 7). Le rapprochement entre un ligand et un récepteur, résulte pour ces derniers du rolling de la cellule et pour les ligands, de l'action de l'agitation thermique et des interactions spécifiques.

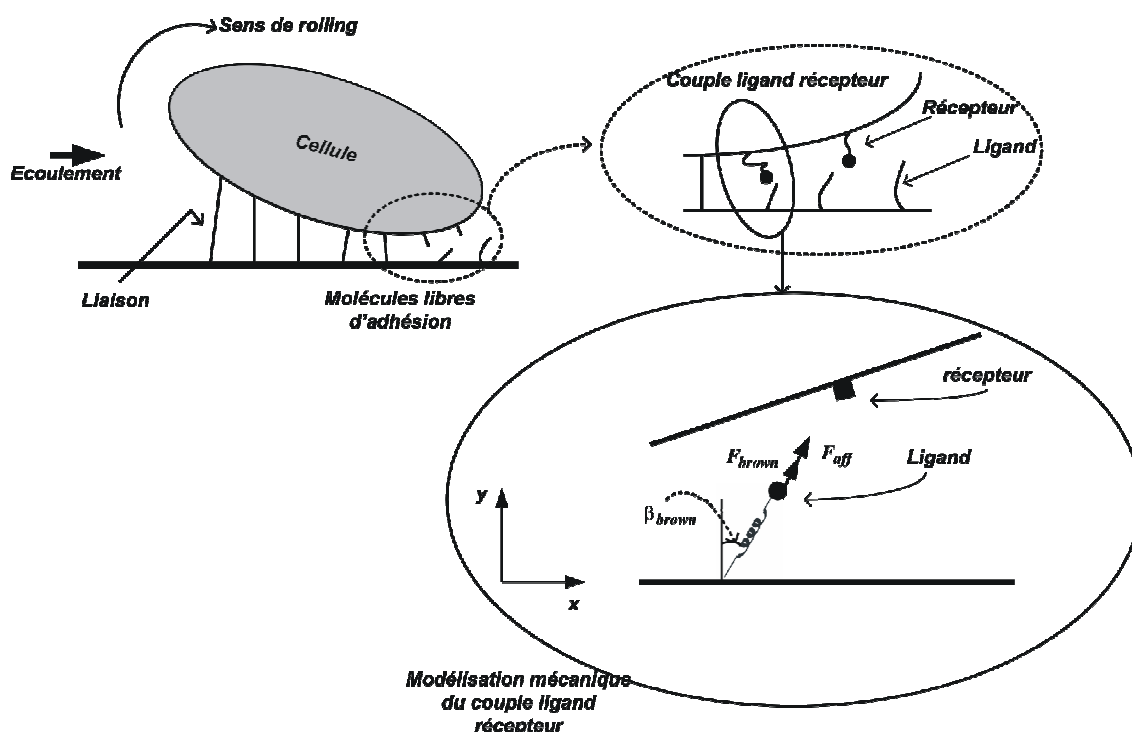


Fig. III. 7. Description de la création de nouvelles liaisons à partir de molécules d'adhésion complémentaires : les ligands et récepteurs.

L'objectif recherché par cette modélisation mécanique est donc la détermination de l'évolution *temporelle* du nombre de liaisons créées et rompues. Notons que ce modèle détermine aussi les *positions spatiales* des liaisons rompues et de celles nouvellement créées. Précisons que les positions des liaisons créées ou rompues ne représentent pas un paramètre calculé par les modèles de la littérature présentés dans le chapitre II.

Etant donné que l'objectif de cette section est la modélisation des phénomènes se déroulant au niveau de la zone de contact cellule paroi, il est indispensable de préciser les efforts extérieurs qui lui sont appliquées.

### III. 2. 2. Interactions physico-chimiques

L'adhésion cellulaire est fortement dépendante de divers phénomènes d'interaction, dont nous pouvons citer les effets attractifs de Van der Waals et répulsifs (présence de charges électriques négatives) [BON 99]. Dans notre modèle, nous introduirons ces interactions sous la forme de forces, pour pouvoir appliquer le principe des travaux virtuels et écrire l'équilibre. Dans une première approche, nous limitons ces effets d'interaction entre la membrane cellulaire et la paroi (zone de rupture) aux seules forces électrostatiques (répulsion) et de Van der Waals (attraction).

Bell [BEL 78] suppose que la force de répulsion dérive d'un potentiel  $\psi$ , où :

$$F(S) = -\frac{d\psi(S)}{dS} \quad (\text{III-1})$$

Il propose ainsi une expression phénoménologique pour décrire ce potentiel :

$$\psi(S) = \frac{\chi}{S} \exp\left(-\frac{S}{\tau}\right) \quad (\text{III-2})$$

où

$S$  : est la distance entre les deux cellules (dans notre cas cellule-paroi).

$\chi$  : est un paramètre qui mesure la facilité qu'ont les fibres à être comprimées.

$\tau$  : est la distance de séparation qui correspond à la limite à partir de laquelle la force répulsive diminue rapidement.

Par dérivation, l'auteur aboutit à l'expression de la force répulsive:

$$F(S) = -\frac{\chi}{S} \left( \frac{1}{S} \exp\left(-\frac{S}{\tau}\right) + \frac{1}{\tau} \exp\left(-\frac{S}{\tau}\right) \right) \quad (\text{III-3})$$

Utilisant une autre approche, Bongrand et *al.* [BON 82] considèrent que la force de répulsion électrostatique entre deux bicouches lipidiques est de la forme:

$$\begin{aligned} F_{rep} &= 0 \quad \text{si } S > 2D_0 \\ F_{rep} &= \frac{\rho_a \rho_b l_{a_0}}{\epsilon \kappa^2} \quad \text{si } D_0 < S < 2D_0 \\ F_{rep} &= \frac{D_0^2 l_{a_0} (\rho_a^2 + \rho_b^2 + 2\rho_a \rho_b)}{2S^2 \kappa^2 \epsilon} \quad \text{si } S \leq D_0 \end{aligned} \quad (\text{III-4})$$

où  $\kappa, \epsilon, \rho_a, \rho_b$  représentent respectivement la longueur de Debye Hückel, la constante diélectrique et les densités des charges. Dans une première étape, nous utilisons dans ce travail l'expression phénoménologique déduite des travaux de Bell [BEL 84].

D'autre part, nous utilisons les travaux de Tadmor [TAD 00] pour déterminer l'expression de la force d'attraction (effet Van der Waals). Cet auteur a déterminé l'énergie de Van Der Waals entre divers types de *corps macroscopiques*, avec, dans le cas particulier de deux plaques:

$$E_{vdw} = -\frac{A_0}{12\pi} \left( \frac{1}{S^2} - \frac{1}{(S + D_0)^2} \right)$$

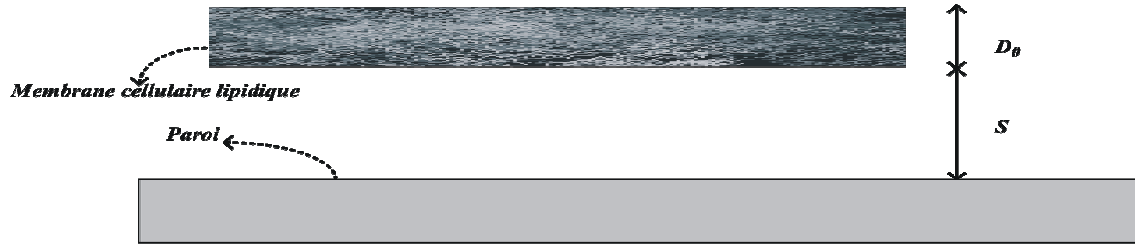


Fig. III. 8. Plaques soumises au phénomène d'attraction de Van der Waals.

$A_0$  représente la constante de Hamaker.

La force correspondante peut être obtenue par dérivation de l'énergie :  $F_{vdw} = \frac{dE_{vdw}}{dS}$ , ce qui conduit à l'expression suivante :

$$F_{vdw} = -\frac{A_0 l_{a_0}}{6\pi} \left[ \frac{1}{(S + D_0)^3} - \frac{1}{S^3} \right] \quad (III-4')$$

$l_{a_0}$  : longueur de l'interface de contact.

Nous considérons donc en première approche, que les interactions entre le substrat et la cellule sont assimilées d'un point de vue mécanique aux forces concentrées données par (III-3 et 4') qui sont appliquées au milieu de l'interface de contact..

### III. 2. 3. Action de l'écoulement du fluide

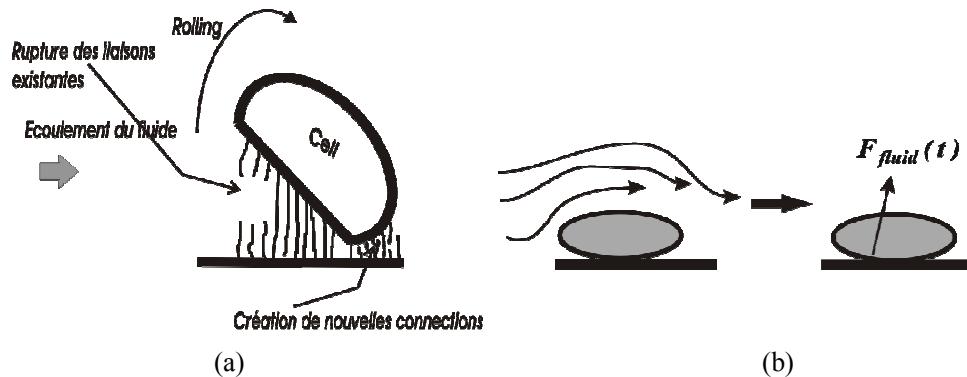


Fig. III. 9. Description du rolling (a) et action du fluide (b).

Etant donné que le modèle décrit le comportement de l'interface de contact, nous ne nous intéressons qu'à l'effet que génère l'action du fluide sur cette interface. Nous supposons en première approche, que cette force périodique est appliquée au milieu de cette zone et peut être déduite de *paramètres ajustables* tels que l'inclinaison et l'intensité (Fig. III. 9. b):

$$F_{\text{fluide}}(t) = F_0(1 + \sin(\omega t + \varphi)) \quad (\text{III-4''})$$

$F_0$  est la force maximale appliquée à l'interface  $\omega$  la pulsation du fluide.

### III. 2. 4. Modélisation de la rupture des liaisons moléculaires

#### III. 2. 4. 1. Description du mouvement de l'interface

La modélisation du comportement de la zone de rupture de l'interface de contact cellule-paroi consiste, entre autre, à étudier le mouvement vibratoire des nœuds de la zone de rupture (voir Fig. III. 9); ce mouvement est généré par l'écoulement pulsé (qu'on considère périodique) du fluide autour de la cellule et influencé par les interactions physiques interfaciales. Ces dernières sont de nature attractive (Van der Waals) et répulsive (électrostatique).

Dans cette description locale, nous assimilons l'interface d'adhésion cellule-paroi et les complexes de jonction ligands-récepteurs à un système composé de deux poutres rectilignes et rigides reliées par des ressorts parallèles de raideurs identiques, mais de limites de rupture différentes, fluctuant de façon aléatoire. Rappelons que les points de jonction entre les liaisons et la membrane cellulaire sont assimilés à des nœuds (Fig. III. 5). D'autre part, Il paraît évident que la masse de la cellule influe sur la vibration de l'interface, d'où son introduction sous forme discrète. Ceci revient à considérer que la masse de la cellule est concentrée au niveau des nœuds de l'interface de contact.

Les liaisons moléculaires sont assimilées à des éléments rhéologiques, qui, dans un cas non dissipatif, correspondent à des ressorts [MEF 06].

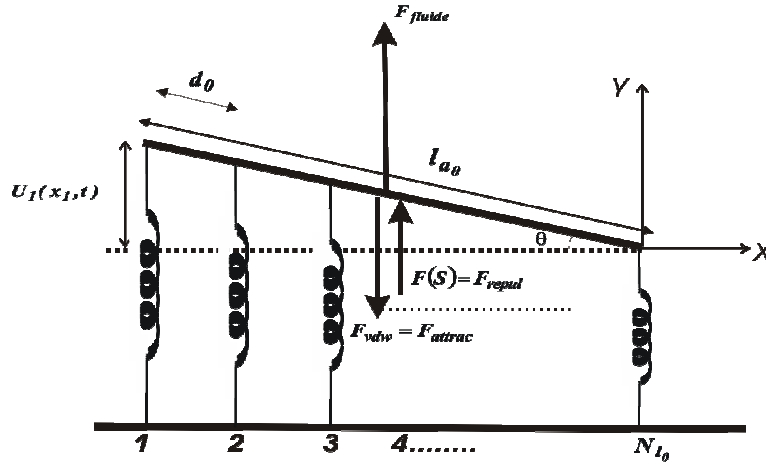


Fig. III. 10. Modélisation de l'interface d'adhésion dans un contexte de rolling avec une schématisation des forces extérieures appliquées à la barre (membrane cellulaire).

Pour suivre l'évolution du mouvement de la zone de rupture, nous écrivons l'expression des forces de résistance des différentes fibres [CLO 75], en supposant aussi que la barre supérieure (zone d'adhésion de la cellule) est suffisamment rigide pour ne permettre qu'un mouvement de rotation (système à un seul degré de liberté, voir Fig. III. 10). En première approche, nous négligeons les effets de l'amortissement mécanique (effet dissipatif au niveau des fibres). Les forces de résistance [CLO 75] se limitent donc à la rigidité et à l'inertie puisque nous considérons un problème purement dynamique. Les paramètres cinématiques pris en compte se limitent à deux quantités : les déplacements verticaux nodaux  $U_i(x_i, t)$  et l'angle de rolling  $\theta(t)$ . Ces deux quantités sont naturellement liées puisque les fibres sont supposées rester parallèles au cours de la déformation, ce qui a pour conséquence la non prise en compte des déplacements horizontaux nodaux.

En premier lieu, nous introduisons les forces de résistance de rigidité des  $N_{l_0}$  liaisons du système par les relations suivantes en fonction des déplacements nodaux (Fig. III. 10) :

$$\begin{cases} f_{r_1} = \bar{k} U_1(x_1, t) \\ f_{r_2} = \bar{k} U_2(x_2, t) \\ f_{r_3} = \bar{k} U_3(x_3, t) \\ \dots\dots\dots \\ f_{r_{N_{l_0}-1}} = \bar{k} U_{N_{l_0}-1}(x_{N_{l_0}-1}, t) \\ f_{r_{N_{l_0}}} = 0 \end{cases} \quad \text{(III-5)}$$

avec  $\bar{k}$  les raideurs des ressorts (liaisons), supposées identiques dans une première approche.

Nous introduisons aussi les forces d'inertie dues à la masse de la cellule (masses discrètes et concentrées  $\bar{m}$ ) :

$$\left\{ \begin{array}{l} f_{a_1} = \bar{m} \frac{d^2 U_1(x_1, t)}{dt^2} \\ f_{a_1} = \bar{m} \frac{d^2 U_2(x_2, t)}{dt^2} \\ \dots\dots\dots \\ f_{a_{N_{l_0}-1}} = \bar{m} \frac{d^2 U_{N_{l_0}-1}(x_{N_{l_0}-1}, t)}{dt^2} \\ f_{a_{N_{l_0}}} = 0 \end{array} \right. \quad \text{(III-6)}$$

où  $U_j(x_j, t)$  et  $\frac{d^2 U_j(x_j, t)}{dt^2}$  représentent respectivement le déplacement et l'accélération du nœud  $j$  et  $N_{l_0}$  le nombre initial de liaisons de l'interface.

Pour simplifier (III-6), nous pouvons évaluer  $U_2(x_2, t); U_3(x_3, t); \dots; U_{N_{l_0}-1}(x_{N_{l_0}-1}, t)$  en fonction de  $U_1(x_1, t)$  et de la distance inter nœuds  $d_0$  (voir Fig. III. 10). Nous procédons d'une manière identique pour les accélérations nodales. Nous avons donc :

$$\left\{ \begin{array}{l} U_2(x_2, t) = \left[ \frac{l_{a_0} - d_0}{l_{a_0}} \right] U_1(x_1, t) \\ U_3(x_3, t) = \left[ \frac{l_{a_0} - 2d_0}{l_{a_0}} \right] U_1(x_1, t) \\ \dots\dots\dots \\ U_j(x_j, t) = \left[ \frac{l_{a_0} - (j-1)d_0}{l_{a_0}} \right] U_1(x_1, t) \\ \dots\dots\dots \\ U_{N_{l_0}}(x_{N_{l_0}}, t) = 0 \end{array} \right. \quad \text{(III-7)}$$

En procédant d'une manière identique pour les accélérations, nous obtenons:

$$\begin{aligned} \frac{d^2 U_j(x_j, t)}{dt^2} &= \frac{d^2}{dt^2} \left[ \left( \frac{l_{a_0} - (j-1)d_0}{l_{a_0}} \right) U_1(x_1, t) \right] \\ &= \left[ \left( \frac{l_{a_0} - (j-1)d_0}{l_{a_0}} \right) \right] \frac{d^2}{dt^2} (U_1(x_1, t)) \end{aligned} \quad \text{(III-8)}$$

Ces égalités permettent d'écrire (III-6) sous la forme:

$$\left\{ \begin{array}{l} f_{a_1} = \bar{m} \frac{d^2 U_1(x_1, t)}{dt^2} \\ f_{a_2} = \bar{m} \left[ \frac{l_{a_0} - d_0}{l_{a_0}} \right] \frac{d^2 U_1(x_1, t)}{dt^2} \\ \dots\dots\dots \\ f_{a_j} = \bar{m} \left[ \frac{l_{a_0} - (j-1)d_0}{l_{a_0}} \right] \frac{d^2 U_1(x_1, t)}{dt^2} \\ \dots\dots\dots \\ f_{a_{N_{l_0}}} = 0 \end{array} \right. \quad \text{(III-9)}$$

Dans un cadre mécanique général, l'équation d'équilibre est donnée par le théorème du moment cinétique :

$$\sum \bar{M}_{/O} = \frac{d\bar{L}_O}{dt}$$

Le terme de gauche de l'équation représente les moments des forces et le terme de droite les moments cinétiques. Nous pouvons écrire :

$$\begin{aligned} \overrightarrow{OM}_1 \wedge \vec{f}_{r_1} + \overrightarrow{OM}_2 \wedge \vec{f}_{r_2} + \dots + \overrightarrow{OM} \wedge \vec{F} &= \bar{m} L_1^2 \ddot{\theta}(t) \vec{u}_z + \bar{m} L_2^2 \ddot{\theta}(t) \vec{u}_z + \dots\dots \\ -\bar{k} L_1 (l_1 - l_{1_0}) \vec{u}_z - \bar{k} L_2 (l_2 - l_{2_0}) \dots + \frac{L_{a_0}}{2} \vec{u}_r \wedge F_{fluid} \vec{u}_\theta &= (\bar{m} L_1^2 \ddot{\theta} + \bar{m} L_2^2 \ddot{\theta} + \dots) \vec{u}_z \end{aligned}$$

D'où

$$-\bar{k} [L_1 (l_1 - l_{1_0}) + L_2 (l_2 - l_{2_0}) + \dots] - \bar{m} [L_1^2 + L_2^2 + \dots] \ddot{\theta}(t) = \frac{L_{a_0}}{2} F(t) \quad \text{(III-9*)}$$

Cette équation nous renseigne sur la rotation de la barre dans un cadre de grands déplacements, c'est-à-dire que la rotation correspond à deux composantes de déplacement  $U(t), V(t)$  pour chaque nœud. Néanmoins, étant donné que nous nous plaçons dans un cadre de petites elongations jusqu'à la rupture totale de l'interface (hypothèse 4 pp 45 de la thèse), les déplacements se limitent aux déplacements verticaux, Clough et Penzien [CLO 75] proposent d'écrire l'équilibre pour les systèmes analogues au notre, en utilisant le principe des travaux virtuels sous la forme suivante (une composante verticale de déplacement) :

$$[f_{r_1} \delta U_1 + \dots + f_{r_{N_{l_0}-1}} \delta U_{N_{l_0}-1}] + [f_{a_1} \delta U_1 + f_{a_2} \delta U_2 + \dots + f_{a_{N_{l_0}-1}} \delta U_{N_{l_0}-1}] - F(t) \delta U_F = 0 \quad \text{(III-9')}$$

Sachant que la relation (III-7) s'applique aussi aux déplacements virtuels  $\delta U_i$  (principe de proportionnalité) :



$$\left\{ \begin{array}{l} \delta U_2 = \left[ \frac{l_{a_0} - d_0}{l_{a_0}} \right] \delta U_1 \\ \delta U_3 = \left[ \frac{l_{a_0} - 2d_0}{l_{a_0}} \right] \delta U_1 \\ \dots\dots\dots \\ \delta U_j = \left[ \frac{l_{a_0} - (j-1)d_0}{l_{a_0}} \right] \delta U_1 \\ \dots\dots\dots \\ \delta U_{N_{l_0}} = 0 \end{array} \right. \quad (\text{III-9''})$$

En reportant (III-6), (III-7), (III-8), (III-9), (III-9'') dans (III-9'), nous aboutissons à :

$$\bar{k} \left[ \sum_{i=1}^{N_{l_0}-1} \left( \frac{l_{a_0} - (i-1)d_0}{l_{a_0}} \right)^2 \right] \frac{d^2 U_1(x_1, t)}{dt^2} + \bar{m} \left[ \sum_{i=1}^{N_{l_0}-1} \left( \frac{l_{a_0} - (i-1)d_0}{l_{a_0}} \right)^2 \right] U_1(x_1, t) = \frac{1}{2} F(t) \quad (\text{III-10})$$

Le terme  $F(t)$  représente les forces extérieures appliquées au système : écoulement, interactions d'attraction et de répulsion.

Notons qu'en appliquant l'hypothèse des petites perturbations ( $\sin \theta \approx \theta \approx U/L$  ;  $(l_i - l_{i_0}) = \sin \theta L_i$ ), l'équation (III-9\*) aboutit à une équation analogue à (III-10).

Notons que cette expression correspond à un nombre complet de liaisons. Dans le cas général ou il y a déjà  $(j-1)$  fibres rompues avec un sens de la rupture imposé, l'expression précédente devient :

$$\bar{k} \left[ \sum_{i=j}^{N_{l_0}-1} \left( \frac{l_{a_0} - (i-1)d_0}{l_{a_0}} \right)^2 \right] \frac{d^2 U_j(x_j, t)}{dt^2} + \bar{m} \left[ \sum_{i=j}^{N_{l_0}-1} \left( \frac{l_{a_0} - (i-1)d_0}{l_{a_0}} \right)^2 \right] U_j(x_j, t) = \frac{1}{2} F(t) \quad (\text{III-11})$$

L'objectif de ce modèle étant de déterminer la variation de l'angle de rolling, il faut donc résoudre cette équation différentielle d'ordre deux pour déterminer une expression de  $U_j(x_j, t)$ ,  $j$  représentant le nœud d'extrémité (le plus sollicité), on en déduit alors l'expression de l'angle de rolling :

$$\theta(t) = \sin^{-1} \left[ \frac{U_j(x_j, t)}{l_{a_0} - (j-1)d_0} \right] \quad (\text{III-12})$$

Les forces appliquées à la cellule se décomposent en :

$$F(t) = F_{\text{fluide}} + F_{VdW} + F(S)$$

En utilisant (III-3), (III-4') et (III-4''), nous aboutissons à :

$$F(t) = F_0 [1 + \sin(\alpha x + \varphi)] + \frac{\chi}{S} \left( \frac{1}{S} \exp\left(-\frac{S}{\tau}\right) + \frac{1}{\tau} \exp\left(-\frac{S}{\tau}\right) \right) - \frac{Al_{a_0}}{6\pi} \left[ \frac{1}{(S + D_0)^3} - \frac{1}{S^3} \right]$$

La détermination de l'évolution de  $U_j(x_j, t)$  (déplacement de la fibre d'extrémité) passe donc par la résolution de :

$$\begin{aligned} \left[ \bar{k} \sum_{i=j}^{N_{l_0}-1} \left( \frac{l_{a_0} - (i-1)d_0}{l_{a_0}} \right)^2 \right] U_j(x_j, t) + \bar{m} \left[ \sum_{i=j}^{N_{l_0}-1} \left( \frac{l_{a_0} - (i-1)d_0}{l_{a_0}} \right)^2 \right] \frac{d^2 U(x_j, t)}{dt^2} = \frac{1}{2} F_0 [1 + \sin(\alpha x + \varphi)] \\ + \frac{\chi}{2.S} e^{\frac{-S}{\tau}} \left( \frac{1}{S} + \frac{1}{\tau} \right) - \frac{Al_{a_0}}{12\pi} \left[ \frac{1}{(S+D_0)^3} - \frac{1}{S^3} \right] \end{aligned} \quad (III-13)$$

Par soucis de simplification d'écriture, nous écrivons cette équation sous la forme suivante :

$$\frac{d^2 U(x_j, t)}{dt^2} + \frac{k^*}{m^*} U_j(x_j, t) = F_{stat} + \frac{1}{2m^*} F_0 \sin(\alpha x + \varphi)$$

avec :  $k^* = \bar{k} \left[ \sum_{i=j+1}^{N_{l_0}-1} \left( \frac{l_{a_0} - (i-1)d_0}{l_{a_0}} \right)^2 \right]$  la rigidité généralisée.

$m^* = \bar{m} \left[ \sum_{i=j+1}^{N_{l_0}-1} \left( \frac{l_{a_0} - (i-1)d_0}{l_{a_0}} \right)^2 \right]$  la masse généralisée.

$F_{stat} = \frac{1}{2m^*} F_0 + \frac{\chi}{2.Sm^*} e^{\frac{-S}{\tau}} \left( \frac{1}{S} + \frac{1}{\tau} \right) - \frac{Al_{a_0}}{12\pi m^*} \left( \frac{1}{(S+D_0)^3} - \frac{1}{S^3} \right)$  la composante statique des forces extérieures.

Pour simplifier, nous prenons  $\varphi = 0$  (pas de déphasage), en résolvant cette équation (III. 13), nous aboutissons à l'expression de la réponse en déplacement de la fibre d'extrémité:

$$\begin{aligned} U_j(x_j, t) = \frac{-m^* F_{stat}}{k^*} \cos\left(\sqrt{\frac{k^*}{m^*}} t\right) + \left[ \frac{1}{2} - \frac{F_0 \omega}{2(k^* - m^* \omega^2)} \right] \sqrt{\frac{m^*}{k^*}} \cdot \sin\left[\sqrt{\frac{k^*}{m^*}} t\right] \\ + \left( \frac{F_0}{2(k^* - m^* \omega^2)} \right) \sin(\alpha x) + \left( \frac{m^*}{k^*} \right) F_{stat} \end{aligned} \quad (III-14)$$

L'influence de la masse devient négligeable lorsque l'on diminue les valeurs des masses (en affectant aux nœuds plutôt la masse des molécules d'adhésion), compte tenu du fait que la pulsation  $\omega = 6.28 \text{ rd/s}$  est très faible devant la pulsation propre du système, soit ici

$\omega_0 = \sqrt{\frac{k^*}{m^*}} = \sqrt{\frac{\bar{k}}{\bar{m}}} = 10^6 \text{ rd.s}^{-1}$ . Dans ce dernier cas, la réponse du système est purement

capacitive, ce qui revient à négliger le terme dynamique dans l'équation fondamentale de la dynamique écrite précédemment.

En ce qui concerne l'influence du nombre de fibres sur l'amplitude maximale du mouvement, nous pouvons remarquer, comme le montre la figure suivante (Fig. III. 11), que l'amplitude maximale du mouvement est inversement proportionnelle au nombre de liaisons composant l'interface. Celles ci agissent donc comme facteur rigidificateur.

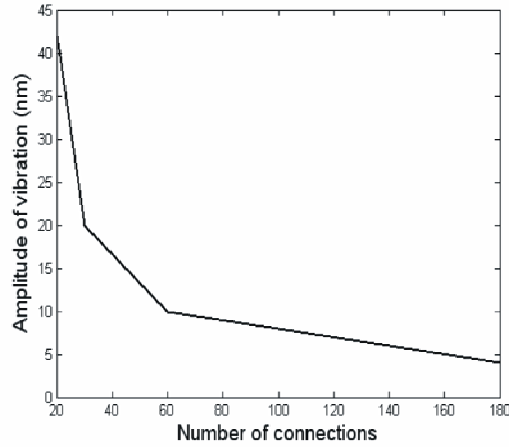


Fig. III. 11. Influence du nombre de liaisons sur l'amplitude maximale du mouvement

### III. 2. 4. 2. Influence de la rupture sur le mouvement de l'interface

La rupture est en général un phénomène assez complexe, faisant appel à des connaissances pluridisciplinaires, à un niveau microscopique et macroscopique. Une partie des approches est basée sur une étude énergétique déterministe, mais aussi statistique [DEL 99].

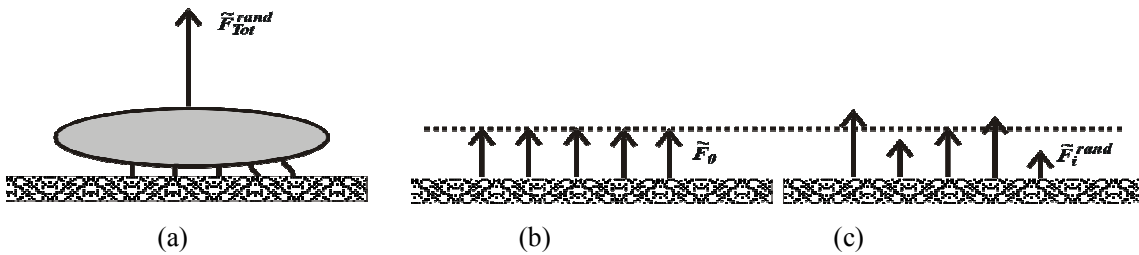


Fig. III. 12. Distribution des limites de rupture des liaisons moléculaires.

Dans le cadre du modèle développé, la description de la rupture *discrète* des liaisons cellule-paroi passe par la détermination de deux paramètres :

- La force appliquée à chaque liaison  $F_j(x_j, t)$ , sous l'action des efforts extérieurs (fluide, Van der Waals, répulsion électrostatique).

- La force ultime que peut supporter cette liaison avant de rompre  $\tilde{F}_j(x_j)$  (Fig. III. 12). La détermination de la distribution des forces appliquées aux liaisons dans une configuration donnée passe par l'utilisation d'hypothèses basées sur le sens d'écoulement du fluide. Il peut paraître évident que dans le cas du *rolling*, le déplacement des nœuds est inversement proportionnel au sens de l'écoulement, c'est à dire que le déplacement est maximal pour la fibre la plus proche de la source d'écoulement, et nul pour la fibre d'extrémité. Etant donné la proportionnalité entre les déplacements et les forces dans le cas de l'élasticité linéaire, nous pouvons supposer dans une première étape que l'action des forces extérieures (fluide) sur les liaisons diminue linéairement le long des liaisons, soit dans le sens de l'écoulement du fluide (voir Fig. III. 13).

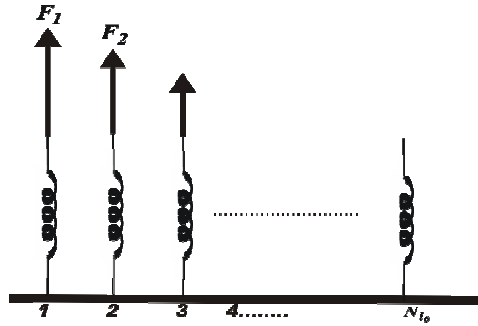


Fig. III. 13. Etude de la *rupture des liaisons* : action du fluide sur les liaisons.

D'un point de vue concret, la rupture de la fibre ( $j-1$ ) a lieu lorsque la force de *traction* appliquée à cette fibre devient supérieure à une valeur critique :

$$F_{j-1}(x_{j-1}, t) \geq \tilde{F}_{j-1}^{rand}(x_{j-1}) \quad (\text{III-15})$$

Nous pouvons écrire cette relation sans mettre explicitement la position du nœud  $x_{j-1}$ .

La force limite que peut supporter l'interface de rupture peut être déterminée expérimentalement au moyen d'un essai d'arrachement par micro pipette (traction). Dans le cas de fibres identiques, la valeur de limite de rupture d'une fibre serait déterministe et représenterait la valeur moyenne. Néanmoins, les liaisons ne sont pas créées en même temps et dans les mêmes conditions (température, pression, mouvement des particules fluide.etc.), ce qui peut créer une certaine variabilité ou fluctuation de cette limite par rapport à la valeur moyenne (Fig. III. 12). Etant donné le nombre, la complexité et la possible interconnexion des facteurs pouvant influencer sur cette fluctuation, nous pouvons raisonnablement considérer qu'elle est de nature probabiliste et qu'elle peut être décrite au moyen d'un *processus stochastique*. L'utilisation des processus stochastiques introduit la notion de distance de

corrélation. Nous faisons donc l'analogie entre cette dernière et l'inter influence entre les limites de rupture des liaisons de l'interface de contact. Cette influence peut se traduire, par exemple, par un phénomène analogue à l'écroutissage des métaux : la rupture d'une liaison peut conduire à l'augmentation de la limite de rupture des autres liaisons par allongement.

La modélisation du phénomène d'avalanche de rupture nécessite donc la connaissance de la distribution des forces sur les liaisons à chaque configuration. Nous désignons par avalanche, tout phénomène qui se propage dans le temps (ou dans l'espace) et qui est caractérisé par :  $f(t_1) > f(t) \quad \forall t < t_1$ . Aussi, dans le cas d'un *sens de rupture imposé* (correspondant au sens de l'écoulement), la rupture de la fibre  $j-1$  signifie qu'il reste  $N_{l_0} - j$  liaisons dans l'interface d'adhésion. La détermination de la valeur de la force appliquée à la liaison d'extrémité  $j$  passe par l'écriture de l'équilibre, ce qui conduit à :

$$F_j(x_j, t) = \frac{2F(x_j, t)}{N_{l_0} - (j-1)} \quad \text{(III-16)}$$

Les expressions des forces appliquées aux liaisons restantes ( $j+1 ; N_{l_0} - 1$ ) sont obtenues en utilisant le principe de proportionnalité entre les forces nodales, conséquence de la distribution linéaire (Fig. III. 14):

$$F_i(x_i, t) = \left( \frac{l_{d_i}}{l_{d_j}} \right) F_j(x_j, t) \quad \text{(III-17)}$$

où

$$l_{d_i} = \left( \frac{N_{l_0} - i}{N_{l_0} - 1} \right) l_{a_0} \quad \text{(III-18)}$$

L'étude du phénomène de propagation dynamique de rupture des fibres nécessite l'estimation et l'actualisation des forces à chaque instant. Nous supposons que si la fibre  $j$  casse à l'instant  $t$ , alors la force qui était appliquée à cette fibre est redistribuée sur les liaisons restantes d'une manière linéaire, ce qui crée un saut de force qui engendre à son tour un saut au niveau des déplacements nodaux.

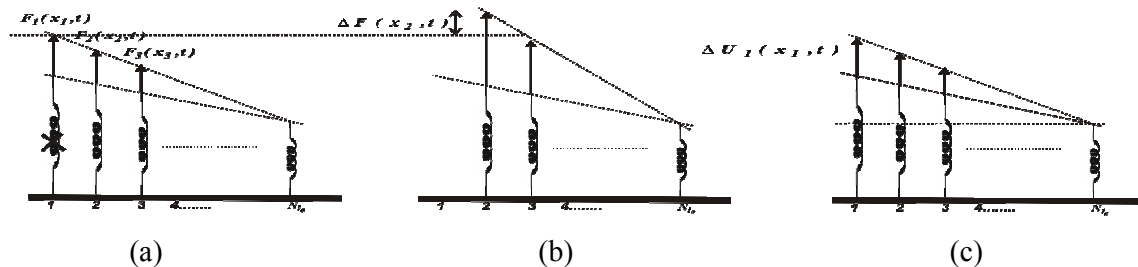


Fig. III.14. Rupture de la liaison 1 (a) qui conduit à l'augmentation des forces appliquées aux liaisons restantes (b).

L'équilibre entre la force à distribuer et les sauts de forces donne :

$$F_j(x_j, t) = \Delta F_{j+1}(t + \Delta t) + \Delta F_{j+2}(t + \Delta t) + \dots + \Delta F_{N_{l_0}-1}(t + \Delta t) \quad (\text{III-19})$$

En utilisant la propriété de proportionnalité entre les sauts de forces (linéarité de la distribution):

$$\Delta F_{j+1}(t + \Delta t) = \left( \frac{l_{d_{j+1}}}{l_{d_{j+2}}} \right) \Delta F_{j+2}(t + \Delta t) \quad (\text{III-20})$$

le terme de droite de (III-19) devient:

$$\sum_{k=j+1}^{N_{l_0}-1} \Delta F_k(t + \Delta t) = \Delta F_{j+1}(t + \Delta t) + \left( \frac{l_{d_{j+2}}}{l_{d_{j+1}}} \right) \Delta F_{j+1}(t + \Delta t) + \dots + \left( \frac{l_{d_{N_{l_0}-1}}}{l_{d_{j+1}}} \right) \Delta F_{N_{l_0}-1}(t + \Delta t) \quad (\text{III-21})$$

Ce qui correspond à :

$$\sum_{k=j}^{N_{l_0}-1} \Delta F_k(t + \Delta t) = \Delta F_{j+1}(t + \Delta t) \left[ 1 + \frac{1}{l_{d_{j+1}}} \sum_{i=j+2}^{N_{l_0}-1} l_{d_i} \right] \quad (\text{III-22})$$

En reportant (III-22) dans (III-19), nous obtenons ainsi l'expression du saut de force sur la fibre  $j + 1$  :

$$\Delta F_{j+1}(t + \Delta t) = \frac{F_{j-1}(x_{j-1}, t)}{\left[ 1 + \frac{1}{l_{d_{j+1}}} \sum_{i=j+1}^{N_{l_0}-1} l_{d_i} \right]} \quad (\text{III-23})$$

Les autres composantes des sauts de forces sont déduites de l'expression (III-20).

Pour déterminer les sauts de déplacement résultant des sauts de forces, appliquons le PTV qui conduit à :

$$\bar{k} \Delta U_j(t + \Delta t) \delta U'_j + \dots + \bar{k} \Delta U_{N_{l_0}-1}(t + \Delta t) \delta U'_{N_{l_0}-1} = \Delta F_j(t + \Delta t) \delta U'_j + \dots + \Delta F_{N_{l_0}-1}(t + \Delta t) \delta U'_{N_{l_0}-1} \quad (\text{III-24})$$

Cette dernière équation peut être écrite sous une forme plus condensée :

$$\sum_{k=j}^{N_{l_0}-1} \Delta U_k(t + \Delta t) = \frac{1}{\bar{k}} \sum_{k=j}^{N_{l_0}-1} \Delta F_k(t + \Delta t)$$

En utilisant à nouveau le principe de proportionnalité (III-7) résultant de la linéarité de la distribution des déplacements, nous obtenons l'expression du saut de déplacement généré par le saut de force consécutif à la rupture :

$$\Delta U_j(t + \Delta t) = \frac{\Delta F_j(t + \Delta t)}{\bar{k}} \quad (\text{III-25})$$

### III. 2. 4. 3. Généralités sur la théorie des processus stochastiques

Les processus aléatoires, appelés également champs ou fonctions stochastiques sont une généralisation de la notion de variables aléatoires. Dans certains problèmes physiques, nous pouvons avoir affaire à des grandeurs aléatoires variant d'une manière continue dans l'expérience. Cette variation peut être spatiale ou bien temporelle. Nous pouvons citer comme exemple la variation du module de Young le long d'une poutre (Fig. III. 15).

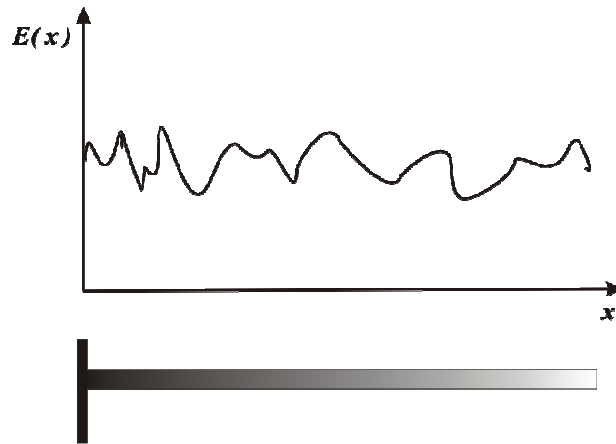


Fig. III.15. Variation du module de Young le long d'une poutre.

Un processus aléatoire est donc une succession de variables aléatoires dont chacune possède une densité de probabilité et une fonction de répartition [ARG 02, CHA 05, CHA 90, VEN 73].

Nous sommes en général appelés à effectuer à deux types d'opérations sur les fonctions aléatoires :

- Utiliser des algorithmes adaptés pour déterminer les caractéristiques de processus obtenus de façon expérimentale (exemple : traitement de signal).
- Générer numériquement des processus à partir de méthodes spécifiques, et ce, pour simuler le comportement de certains phénomènes compliqués.

Ce type d'approche a été utilisé avec succès dans les domaines de la géologie, du génie parasismique, de l'économie, etc. [BLA 04, DEO 91, DEO 90, DEO 89, FEN 82]

Dans un cadre plus général, nous pouvons écrire l'expression d'un processus aléatoire sous la forme  $X(t)$ , représentant une succession de variables aléatoires  $X_i(t_i)$ . Ainsi,  $t$  peut prendre des valeurs *continues* ou *discrètes*. La forme prise par le processus aléatoire lors d'une

expérience est appelée *réalisation*. En conséquence, la moyenne peut ainsi concerner un ensemble de réalisations et conduire à une courbe (moyenne) ou bien représenter une quantité scalaire relative à une courbe. Par analogie aux variables aléatoires classiques, un processus aléatoire composé d'une succession de variables aléatoires est caractérisé par la fonction moment d'ordre  $n$  :

$$E_n(t_1, \dots, t_n) = \iint \dots \int x_1 x_2 \dots x_n P_n(x_1, t_1; x_2, t_2; \dots; x_n, t_n) dx_1 dx_2 \dots dx_n \quad (\text{III-26})$$

où la densité de probabilité est donnée par :

$$P_n(x_1, t_1; x_2, t_2; \dots; x_n, t_n) = \frac{\partial^n F_n}{\partial x_1 \partial x_2 \dots \partial x_n} \quad (\text{III-27})$$

et la fonction de répartition par:

$$F_n(x_1, t_1; x_2, t_2; \dots; x_n, t_n) = \text{prob}[X_1 \leq x_1 \text{ et } X_2 \leq x_2 \dots \text{ et } X_n \leq x_n]$$

En physique, les deux premiers moments sont en général les plus utilisés, à savoir l'espérance et la fonction d'auto corrélation :

$$E_1 = E(t) = \int x P(x, t) dx \quad (\text{III-28})$$

$$E_2 = \text{cor}(t_1, t_2) = \iint x_1 x_2 P_2(x_1, t_1; x_2, t_2) dx_1 dx_2 \quad (\text{III-29})$$

Le second paramètre, la variance, renseigne sur la dispersion des réalisations :

$$\text{Var}(x, t) = \sigma^2(t) = \iint x^2 P_1(x, t) dx \quad (\text{III-30})$$

La fonction d'auto corrélation caractérise l'influence entre les différentes variables aléatoires constituant le processus. Nous pouvons donc constater que la variance est un cas particulier de cette fonction, à savoir le cas où les deux variables sont confondues.

Un cas particulier très important en champs aléatoire est la notion de champs gaussien. Un processus aléatoire est dit *gaussien* si l'ensemble des variables aléatoires associées au paramètre  $t$  sont conjointement gaussiennes (la densité de probabilité conjointe possède une forme donnée) [VAN 83, VAN 84].

Une fonction aléatoire peut avoir les propriétés suivantes :

- La stationnarité: si l'ensemble de ses caractéristiques est invariant lors d'une translation  $t_0$  de  $t$  :

$$\begin{aligned} E(t) &= \text{Cste} \\ \text{Cor}(t_1, t_2) &= \rho(t_1, t_2) = \rho(t_2 - t_1) = \rho(\tau) = \rho(-\tau) \end{aligned} \quad (\text{III-31})$$

- L'ergodicité: si sa valeur moyenne temporelle est approximativement égale à la moyenne d'ensemble d'observations.



Dans certaines situations, il peut s'avérer pratique d'écrire la fonction aléatoire sous la forme particulière suivante dite « développement canonique » :

$$X(t) = X_0(t) + \sum_{i=1}^n V_i \phi_i(t) \quad (\text{III-32})$$

Dans cette expression, le premier terme (déterministe) représente la moyenne de la quantité étudiée tandis que le second terme (probabiliste) est sa fluctuation spatiale ou temporelle.

Il faut signaler que cette écriture est aussi bien valable pour les processus réels que complexes.

Dans le cas des processus stationnaires, nous pouvons écrire le processus sous une forme spectrale, c'est à dire par une distribution de fréquences, elle nous renseigne ainsi sur les fréquences qui dominent. La notion de fréquence vient du fait que le processus est obtenu par la superposition d'un nombre fini (ou infini) d'harmoniques de pulsations différentes [SHI 71, SHI 72, SHI 76, SHI 91, SHI 99]. Un paramètre important utilisé pour renseigner sur la distribution des fréquences est représenté par la Densité Spectrale de Puissance DSP (théorème de Bochner Wienwer Khintchine pour les processus stationnaires):

$$D_k(f) = \frac{2}{T} \int_0^T \rho_x(\tau) \cos(\omega_k \tau) d\tau = \frac{2}{T} \int_0^T \rho_x(\tau) e^{-2i\pi f \tau} d\tau \quad (\text{III-33})$$

où  $f$  représente les fréquences des harmoniques et  $[-T, T]$  représente l'intervalle où le processus aléatoire peut être développé en séries de Fourier.

Une des méthodes les plus connues pour passer d'une écriture classique à une forme fréquentielle est la transformée de Fourier. Dans le cas d'un traitement par ordinateur, l'utilisation de la transformée de Fourier discrète s'avère nécessaire, de même pour la transformée de Fourier rapide (FFT) qui peut apporter des gains importants au niveau du coût en mémoire et en temps de calcul [SHI 99].

#### III. 2. 4. 4. Détermination des seuils de rupture des liaisons moléculaires

Dans le cas de l'interface de contact cellule paroi, nous supposons que la distribution des limites de rupture des liaisons représente un processus aléatoire supposé *Gaussien*. Dans cette partie, nous nous inspirons des travaux de Shinozuka [SHI 99] qui a développé des approches permettant de simuler des processus aléatoires unidimensionnels de ce type.

Nous supposons une fluctuation stochastique des limites de rupture des liaisons de l'interface de contact par rapport à une distribution uniforme (voir Fig. III. 12-c). Pour la fibre  $i$ , nous avons [MEF 06]:

$$\tilde{F}_i^{rand}(x_i) = \tilde{F}_0 + \Delta\tilde{F}_i^{rand}(x) \quad (\text{III-34})$$

avec :

$\tilde{F}_i^{rand}(x_i)$  : qui représente la limite de rupture de la fibre  $i$ .

$\tilde{F}_0$  : qui représente la force de rupture moyenne ; c'est donc une quantité déterministe.

$\Delta\tilde{F}_i^{rand}$  : qui représente la fluctuation spatiale par rapport à la moyenne des forces de ruptures des différentes liaisons ; elle est supposée *aléatoire*.

Une fluctuation uniforme conduit à la relation:

$$\tilde{F}_0 = \frac{\tilde{F}_{tot}^{rand}}{N_{l_0}}$$

où  $\tilde{F}_{tot}^{rand}$  est la limite de rupture globale de l'interface composée de  $N_{l_0}$  liaisons.

Nous considérons que la force *moyenne* de rupture représente la force globale (à l'échelle de la cellule) conduisant à la rupture totale de l'interface, distribuée uniformément sur les molécules d'adhésion (liaisons). Elle peut donc être obtenue expérimentalement par aspiration par micro pipette. Le terme de fluctuation reprend concrètement les différences de caractéristiques et performances entre les différentes fibres. Ces variations peuvent être générées localement par une différence au niveau des tailles, de la maturité, ainsi que des processus de créations des diverses liaisons composant l'interface.

Nous supposons que ces fluctuations sont aléatoires et peuvent donc être décrites au moyen d'un processus aléatoire. L'utilisation d'une telle approche pour décrire la distribution des limites de rupture permet donc au niveau des simulations d'agir sur des caractéristiques telles que la corrélation entre les fibres, la répartition des propriétés...etc.

Notre approche consiste à générer un processus aléatoire représentant  $\Delta\tilde{F}_i^{rand}(x_i)$ . Nous considérons en première étape un processus gaussien à moyenne nulle  $\Delta f(x)$  qui sert de base à la description de la forme de la distribution spatiale des limites de rupture (Fig. III.16).

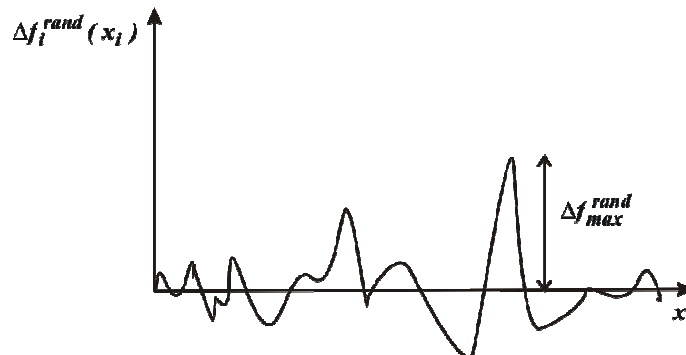


Fig. III.16. Schématisation du processus de fluctuation.

Nous imposons un *taux maximal* de fluctuation  $F_{max}$  par rapport à la valeur moyenne  $\tilde{F}_0$  :

$$\Delta F_{max}^{det} = F_{max} \tilde{F}_0 \quad (III-35)$$

La position spatiale de la fluctuation maximale ainsi que la valeur des autres fluctuations sont les paramètres stochastiques à déterminer. Nous pouvons ainsi générer un processus aléatoire à moyenne nulle, le normer par rapport à son maximum (Fig. III. 17) à la manière d'un vecteur unitaire qui doit nous fournir une direction et non une intensité, cette valeur maximale correspondant par définition à la position de la fluctuation maximale, le reste du profil représentant donc la distribution et la valeur des autres charges limites de rupture par rapport à cette valeur maximale. Cette approche permet donc de décrire une distribution spatiale stochastique qui fluctue autour d'une valeur moyenne :  $F_0$ . La première étape consiste à générer un champ (processus spatial) stochastique normé :

$$\Delta f_i^{norm} = \frac{\Delta f_i^{rand}(x_i)}{\Delta f_{max}^{rand}} \quad (III-36)$$

où  $\Delta f_{max}^{rand}$  représente le maximum en valeur absolue du processus généré  $\Delta f_i^{rand}(x_i)$ .

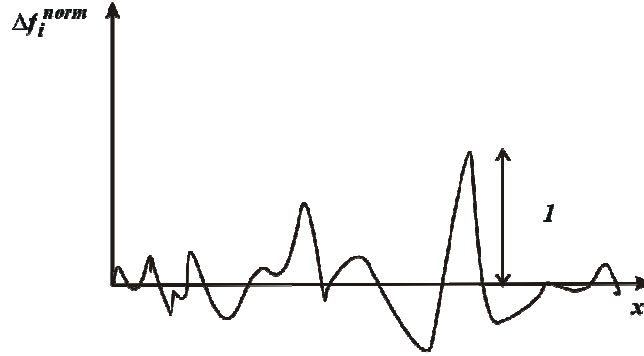


Fig. III.17. Schématisation du profil de fluctuation normé.

La répartition réelle des fluctuations des limites de rupture est donc égale à :

$$\Delta \tilde{F}_i^{rand}(x_i) = \Delta F_{max}^{det} \frac{\Delta f_i^{rand}(x)}{\Delta f_{max}^{rand}} \quad (III-37)$$

Nous considérons que la fluctuation se fait par rapport à une moyenne  $\tilde{F}_0$ , ce qui conduit à une expression de la distribution de la force limite de rupture de la forme :

$$\tilde{F}_i^{rand}(x_i) = \tilde{F}_0 \left( 1 + F_{max} \frac{\Delta f_i^{rand}(x)}{\Delta f_{max}^{rand}} \right) \quad (III-38)$$

La génération du processus aléatoire  $\Delta f_i^{rand}(x)$  se fait par l'utilisation des travaux de Shinozuka [SHI 99] sur les processus aléatoires gaussiens. Ce dernier considère qu'un processus gaussien unidimensionnel peut être obtenu par la superposition de  $n$  harmoniques de fréquences différentes et d'angles de déphasage  $\phi_n$  distribués aléatoirement entre  $[0, 2\pi]$ .

Ainsi, nous mettons  $\Delta f_i^{rand}(x)$  sous la forme suivante :

$$\Delta f_i^{rand}(x) = \sqrt{2} \sum_0^{N-1} A_n \cos(\omega_n x + \phi_n) \quad (III-39)$$

où :

$$A_n = \sqrt{2 S_{\Delta f_0 \Delta f_0}(\omega) \Delta \omega} \quad n = 0; N-1$$

$\omega_n = n \Delta \omega$  représentent les pulsations des harmoniques (variable temps) ou bien nombre d'onde (variable espace) avec  $\Delta \omega = \frac{\omega_u}{N}$ .  $S_{\Delta f_0 \Delta f_0}$  est la densité spectrale de puissance DSP.

$\omega_u$  est la limite supérieure du nombre d'onde (en variable espace) ou la pulsation (en variable temps), elle peut être déterminée en utilisant la condition [SHI

$$99] : \int_0^{\omega_u} S_{\Delta f_0 \Delta f_0}(\omega) d\omega = (1 - \xi) \int_0^{\infty} S_{\Delta f_0 \Delta f_0}(\omega) d\omega$$

et en prenant  $\xi \ll 1$ . Dans le cas de la simulation de plusieurs réalisations, nous pouvons écrire (III-39) sous la forme :

$$\Delta f_i^{rand}(x) = \sqrt{2} \sum_0^{N-1} A_n \cos(\omega_n x + \phi_n^{(j)}) \quad (III-40)$$

Il paraît évident que :

$$\Delta f_i^{rand}(x) \leq \sqrt{2} \sum_0^{N-1} A_n$$

ce qui détermine une borne supérieure déterministe du processus aléatoire. Dans le but d'améliorer les performances numériques, nous pouvons utiliser la transformée de Fourier rapide [SHI 99], ce qui conduit à mettre (III-39) sous la forme :

$$\Delta f_i^{rand}(p \Delta x) = \text{Re} \left\{ \sum_{n=0}^{N-1} B_n \exp[i.(n \Delta \omega)(p \Delta x)] \right\} \quad (III-41)$$

où

$$p = 0, 1, \dots, N$$

$\text{Re}$  : est la partie réelle.

$$B_n = \sqrt{2} A_n e^{i \phi_n^{(i)}} \quad n=0; M-1.$$

$\Delta\omega = \frac{\omega_u}{N}$  est le pas de discrétisation fréquentiel.

Il faut spécifier que  $M$  doit être multiple de 2 [SHI 99] et que  $\Delta x$  doit vérifier la condition  $\Delta x \leq \frac{2\pi}{\omega_u}$  (Heisenberg Gabor). Cette dernière permet d'éviter le non repliement dans l'échantillonnage [SHI 99].  $\Delta x$  correspond au pas de discrétisation spatial ou temporelle suivant que le processus stochastique varie dans l'espace ou dans le temps.

En l'absence dans la littérature d'expressions de densités spectrales de puissance spécifiques d'adhésion cellulaire, nous optons donc en première approche pour une expression de densité spectrale de puissance développée pour des problèmes macroscopiques [SHI 91-99]:

$$S_{\Delta f_0 \Delta f_0} = \frac{1}{4} \sigma^2 b^3 \omega^2 e^{-b|\omega|} \quad (\text{III-42})$$

avec  $\sigma$  l'écart type,  $b$  la distance de corrélation [NOU 04].

Les  $\phi_n^{(i)}$  sont obtenus par génération de nombres aléatoires sur  $[0 \ 1]$ , puis leur multiplication par  $2\pi$ .

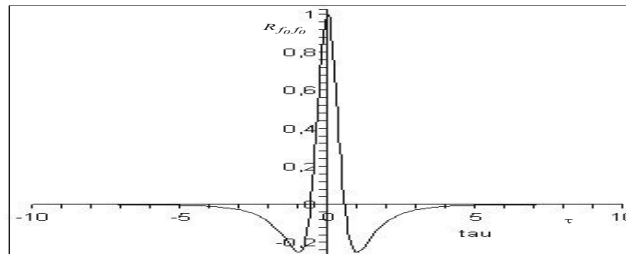


Fig. III. 18. Forme de la DSP avec  $b=1nm$ .

La DSP isotrope utilisée est symétrique (Fig. III. 18) et conduit à une distribution spatiale de la force moyenne de rupture fixée à  $0.07nN$  avec un écart maximal de 14%, dont l'allure est donnée par la figure suivante:

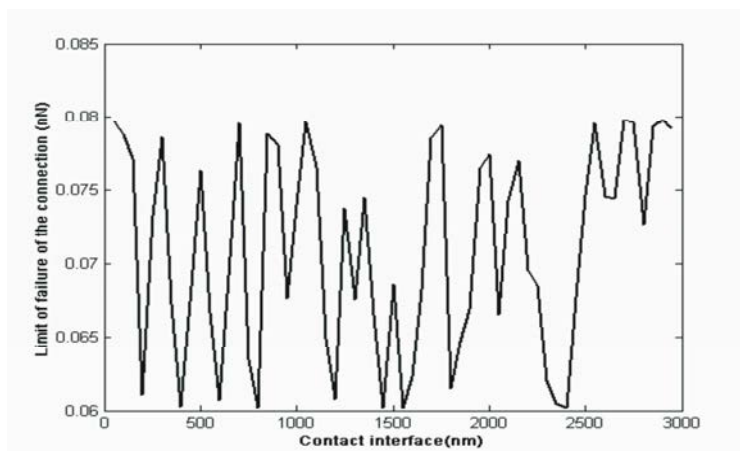


Fig. III. 19. Distribution spatiale des limites de rupture le long de l'interface de contact.

Au cours de l'histoire du chargement extérieur, l'interface de contact vibre tout en perdant des liaisons parce que localement, les forces appliquées aux fibres deviennent supérieures à ce qu'elles peuvent supporter. L'allure des courbes de vibration de l'interface ainsi que l'évolution de la rupture des liaisons sont représentées par la figure (III-20 a, b).

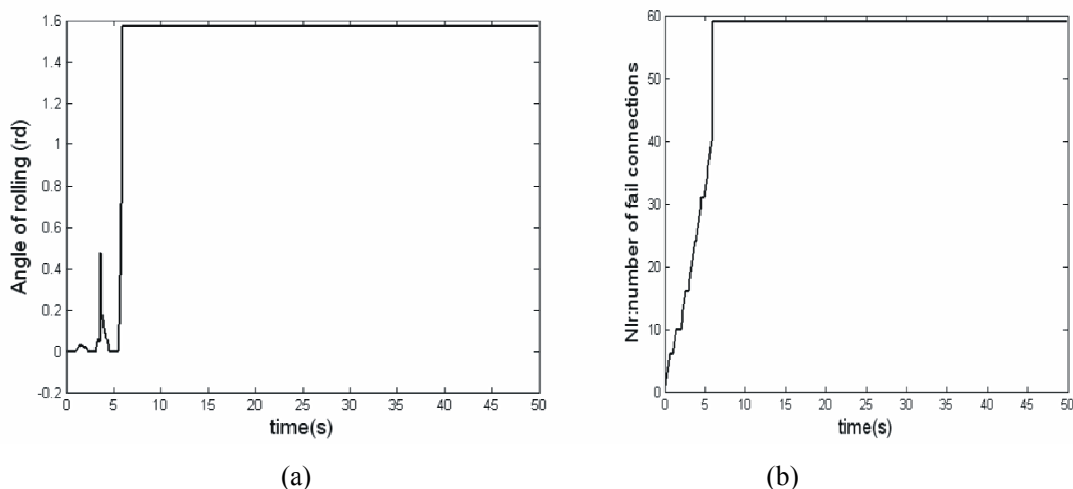


Fig. III.20. Influence de la rupture sur la vibration de l'interface de contact (a) et évolution du nombre de liaisons rompues (b).

Nous pouvons remarquer que l'interface de contact rompt totalement au bout de 7s de sollicitation après une étape de vibration rupture caractérisée par une augmentation de l'amplitude de vibration (Fig. III. 20). Cette augmentation de l'amplitude de vibration est la conséquence de la diminution progressive du nombre de liaisons composant l'interface. Ceci est un phénomène d'avalanche [DEL 00]. Les données ont été fixées à  $0.07nN$  pour la limite de rupture moyenne et à 14% pour la fluctuation maximale, avec un écart type de 1. Nous

pouvons aussi obtenir des profils de vibration-rupture plus lents (Fig. III. 21), à cause d'une limite de rupture plus importante ( $0.1 nN$ ) et d'une distribution spatiale différente.

L'influence des divers paramètres ( $N, \sigma, b, \omega_u$ ) sur l'allure des processus stochastiques est largement présentée en annexe.

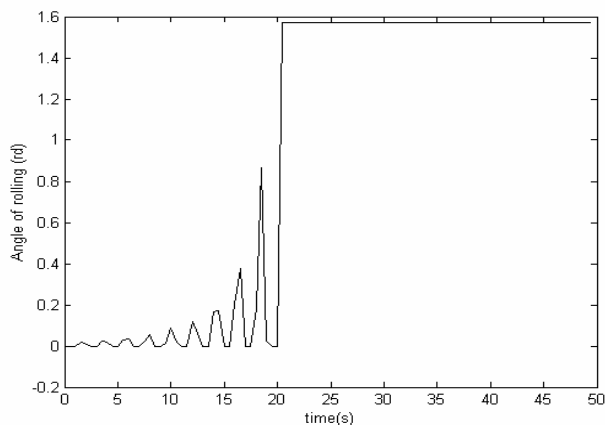


Fig. III. 21. Variation de l'angle de rolling jusqu'à la rupture de toutes les fibres ( $N=20$ ).

Nous pouvons donc constater que le contact est totalement rompu au bout de  $21s$  sous une sollicitation de  $0.1nN$ . Cette dernière s'insère parfaitement dans la fourchette de résultats expérimentaux de mesure des forces de rupture (ou d'adhésion), et variant de  $1.7pN$  à  $6.7nN$  [BON 82, ZHA 01]. Les mêmes effets (forces extérieures) conduisent donc au même résultat : la rupture totale de l'interface.

### III. 2. 5. Modélisation de la création de nouvelles liaisons

La création de nouvelles liaisons ne peut se produire par hypothèse, que dans la partie avant de la cellule, c'est-à-dire celle qui se rapproche de la paroi. Nous supposons aussi que les paramètres influant sur le rapprochement entre les ligands et récepteurs se limitent aux interactions spécifiques, le mouvement brownien des particules fluide (même au repos) et l'effet indirect du rolling, ce dernier étant le résultat de la rupture des liaisons existantes sur l'autre partie de la cellule. La description théorique se fait sur un couple isolé  $i$ , démarche qui est généralisée aux  $n$  couples composant l'interface (Fig. III. 22).

La création de nouvelles liaisons est décrite par l'utilisation d'un critère cinématique de jonction entre un ligand et un récepteur (Fig. III. 22) :

$$\begin{cases} |X_i^R(t) - X_i^L(t)| \leq \varepsilon \\ |Y_i^R(t) - Y_i^L(t)| \leq \varepsilon \end{cases} \quad (\text{III-43})$$

Où  $(X_i^R, Y_i^R), (X_i^L, Y_i^L)$  représentent respectivement les positions du  $i^{\text{ème}}$  couple ligand récepteur. L'évolution dans le temps des positions des ligands et récepteurs est décrite par :

$$\begin{cases} X_i^L(t) = X_i^L(t - \Delta t) + U_i(t - \Delta t) \\ Y_i^L(t) = Y_i^L(t - \Delta t) + V_i(t - \Delta t) \end{cases} \quad (\text{III-44})$$

où  $U_i(t - \Delta t), V_i(t - \Delta t)$  sont les composantes du déplacement du  $i^{\text{ème}}$  ligand.

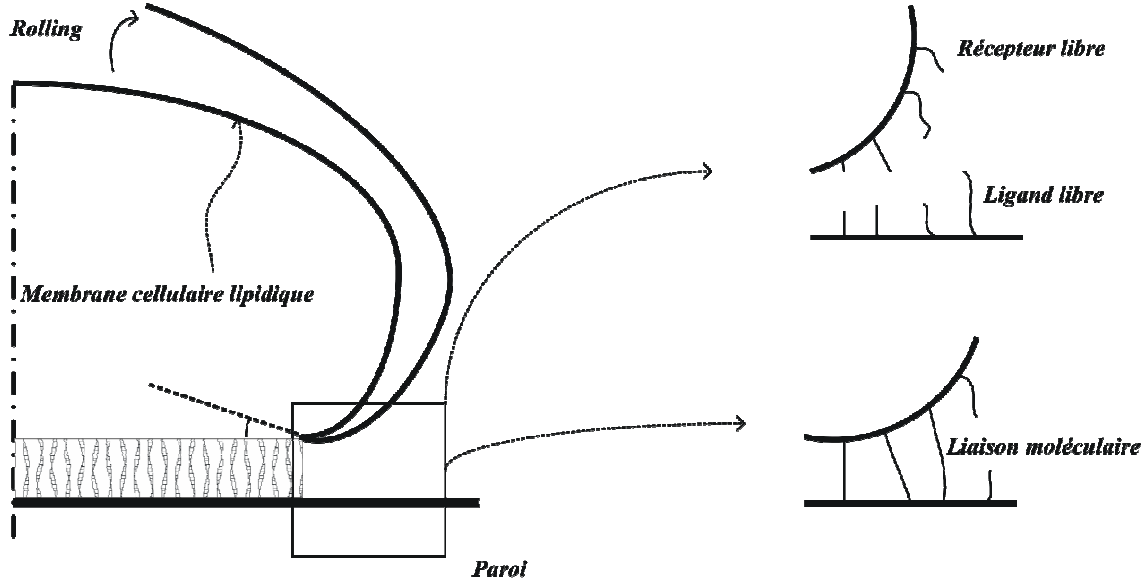


Fig. III. 22. Description du phénomène de création de liaisons sous l'action du rolling.

D'un point de vue purement cinématique, nous supposons que le récepteur  $i$  se rapproche de la paroi en suivant une trajectoire qui résulte de l'évolution de l'angle de rolling généré par la rupture des liaisons dans la zone de rupture (Fig. III. 9-a, 23, 24):

$$\begin{cases} X_i^R(t) = X_i^R(0) + 4R_c \sin\left[\frac{(i - N_{l_0})\pi}{N_e}\right] \sin\left(\frac{\theta(t)}{2}\right) \cos\left[\frac{\pi}{2} + \frac{\theta(t)}{2} - \sin^{-1}\left(\frac{Y_i^R(0) - Y_{N_{l_0}}}{2R_c \sin\left(\frac{(i - N_{l_0})\pi}{N_e}\right)}\right)\right] \\ Y_i^R(t) = Y_i^R(0) + 4R_c \sin\left[\frac{(i - N_{l_0})\pi}{N_e}\right] \sin\left(\frac{\theta(t)}{2}\right) \sin\left[\frac{\pi}{2} + \frac{\theta(t)}{2} - \sin^{-1}\left(\frac{Y_i^R(0) - Y_{N_{l_0}}}{2R_c \sin\left(\frac{(i - N_{l_0})\pi}{N_e}\right)}\right)\right] \end{cases} \quad (\text{III-45})$$



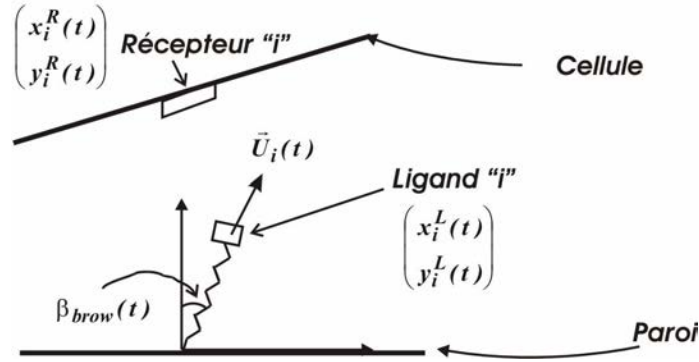


Fig. III. 23. Schématisation du déplacement d'un ligand- variables cinématiques.

En ce qui concerne les sollicitations extérieures, deux types de forces sont considérés, la force d'affinité chimique (interactions spécifiques [BON 01]) et la force générée par les chocs entre les particules fluides (mouvement Brownien) et les ligands [MAR 01].

Nous supposons en première approche que le résultat de ces chocs est une force périodique de fréquence et d'orientation stochastique [MEF 06] (voir Fig. III. 25):

$$F_{brown}(t) = F_0 \sin(\omega_{rand} t) \quad (III-46)$$

Concernant les interactions spécifiques, nous les limitons aux effets de Van der Waals [BON 99]

$$E_p = -\frac{2}{3} \frac{\mu_a^2 \mu_b^2}{(4\pi\epsilon_0)^2 r^6} \frac{1}{k_b T}$$

avec :  $\mu_a, \mu_b$  : les moments des dipôles (ligands).

$\epsilon_0$  : la constante diélectrique.

$k_b$  : la constante de Boltzmann.

$T$  : température absolue.

L'expression précédente conduit à une force d'interaction de la forme :

$$F_{aff} = \frac{4}{k_b T} \left( \frac{\mu_a \mu_b}{4\pi\epsilon_0} \right) \frac{1}{r^7} \quad (III-47)$$

Les valeurs des moments dipolaires des différentes molécules d'adhésion (LFA.1, Mac 1, ICAM-1.etc..) peuvent être déterminées expérimentalement [BAM 03] ; néanmoins, par manque de données dans la littérature, nous avons donné des valeurs arbitraires à celles-ci dans les différentes simulations (voir Tab III. 1).

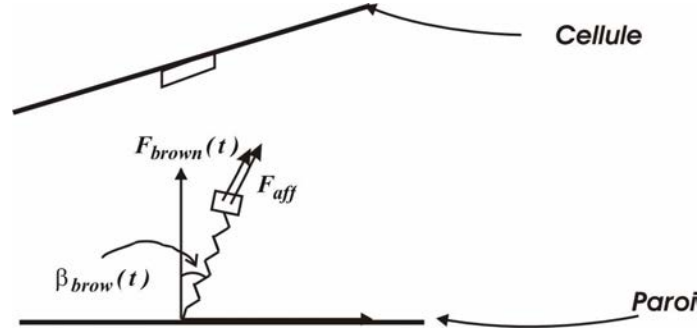


Fig. III. 24. Efforts appliqués au ligand.

Nous supposons en première approche que la force d'affinité interagit avec le récepteur et son environnement immédiat, ce qui le rend colinéaire avec la force de mouvement brownien.

Le calcul du déplacement du ligand  $i$  passe par l'utilisation des équations d'équilibre dynamique. L'équation du mouvement peut être déterminée par l'utilisation du PTV :

$$\vec{F}_{r_i} \delta \vec{U}_i + \vec{F}_{a_i} \delta \vec{U}_i = \vec{F}_{brow_i} \delta \vec{U}_i + \vec{F}_{aff_i} \delta \vec{U}_i$$

ce qui conduit par projection à :

$$\begin{cases} F_{r_{ix}} + F_{a_{ix}} = F_{brow_{ix}} + F_{aff_{ix}} \\ F_{r_{iy}} + F_{a_{iy}} = F_{brow_{iy}} + F_{aff_{iy}} \end{cases} \quad (III-48)$$

En développant ces expressions, nous obtenons :

$$\begin{cases} k_i U_i(t) + m_i \frac{d^2 U_i(t)}{dt^2} = [F_0 [1 + \sin(\omega_{brow} t)] + F_{aff}] \cos(\beta_{brow}(t)) \\ k_i V_i(t) + m_i \frac{d^2 V_i(t)}{dt^2} = [F_0 [1 + \sin(\omega_{brow} t)] + F_{aff}] \sin(\beta_{brow}(t)) \end{cases} \quad (III-49)$$

Notons que l'indice  $i$  indique le numéro du couple ligand récepteur,  $\beta_{brow}(t)$  et  $\omega_{rand}$  l'évolution stochastique dans le temps de l'inclinaison du ligand et de la pulsation de sollicitation, données par:

$$\begin{cases} \beta_{brow}(t) = \beta_{max} \frac{f_{\beta}^{rand}(t)}{f_{\beta}^{max}} \\ \omega_{rand}(t) = \omega_{max} \frac{f_{\omega}^{rand}(t)}{f_{\omega}^{max}} \end{cases} \quad (III-49')$$

$f_{\beta}^{rand}(t), f_{\omega}^{rand}(t)$ : représentent des processus stochastiques gaussiens (approche identique à III-39 mais adapté à un processus variable dans le temps).

Le système (III-49) peut être écrit sous la forme :

$$\begin{cases} \frac{k_i}{m_i} U_i(t) + \frac{d^2 U_i(t)}{dt^2} = \frac{1}{m_i} [F_0 [I + \sin(\omega_{brow} t)] + F_{aff}] \cos(\beta_{brow}(t)) \\ \frac{k_i}{m_i} V_i(t) + \frac{d^2 V_i(t)}{dt^2} = \frac{1}{m_i} [F_0 [I + \sin(\omega_{brow} t)] + F_{aff}] \sin(\beta_{brow}(t)) \end{cases} \quad (III-50)$$

la résolution de ces deux équations passe par l'utilisation de la méthode de la variation de la constante et aboutit à l'expression de la réponse en déplacement de la forme:

$$U_i(t, x_i) = C_1 \cos\left(\sqrt{\frac{k_i}{m_i}} t\right) + C_2 \sin\left(\sqrt{\frac{k_i}{m_i}} t\right)$$

avec des constantes correspondant aux intégrales suivantes :

$$\begin{cases} C_1(t) = -\int \frac{-\sin\left(\sqrt{\frac{k_i}{m_i}} t\right) \left[ \frac{F_0}{m_i} [I + \sin(\alpha x)] + \frac{F_{aff}}{m_i} \right] \cos\left[ \sqrt{2} \sum_{n=0}^{N-1} \beta_n \cos(\hat{\alpha} x + \phi_n) \right]}{\sqrt{\frac{k_i}{m_i}} \left[ \cos^2\left(\sqrt{\frac{k_i}{m_i}} t\right) - \sin^2\left(\sqrt{\frac{k_i}{m_i}} t\right) \right]} dt \\ C_2(t) = \int \frac{\left[ \frac{F_0}{m_i} [I + \sin(\alpha x)] + \frac{F_{aff}}{m_i} \right] \cos\left[ \sqrt{2} \sum_{n=0}^{N-1} \beta_n \cos(\hat{\alpha} x + \phi_n) \right]}{\left[ \sqrt{\frac{k_i}{m_i}} \cos\left(\sqrt{\frac{k_i}{m_i}} t\right) - \sqrt{\frac{k_i}{m_i}} \frac{\sin^2\left(\sqrt{\frac{k_i}{m_i}} t\right)}{\cos\left(\sqrt{\frac{k_i}{m_i}} t\right)} \right]} dt \end{cases} \quad (III-51)$$

Vue la difficulté à résoudre analytiquement ces deux intégrales (présence des expressions des processus aléatoires), nous optons pour un schéma aux différences finies qui conduit aux composantes du déplacement du ligand  $i$  :

$$\begin{cases} U_i(t) = \frac{m_i}{\Delta t^2} \left[ F(t - \Delta t) - \frac{m_i}{\Delta t^2} U_i(t - \Delta t) - \left( k_i - \frac{2m_i}{\Delta t^2} \right) U_i(t - \Delta t) \right] \\ V_i(t) = \frac{m_i}{\Delta t^2} \left[ F(t - \Delta t) - \frac{m_i}{\Delta t^2} V_i(t - \Delta t) - \left( k_i - \frac{2m_i}{\Delta t^2} \right) V_i(t - \Delta t) \right] \end{cases} \quad (III-52)$$

$F(t)$  correspond aux efforts extérieurs appliqués au ligand  $i$ .

Des simulations ont été effectuées, pour tester le processus de création de nouvelles liaisons sous l'effet des sollicitations appliquées sur une interface composée de 20 couples ligands récepteurs (voir Tab III. 1 pour les autres valeurs des données).

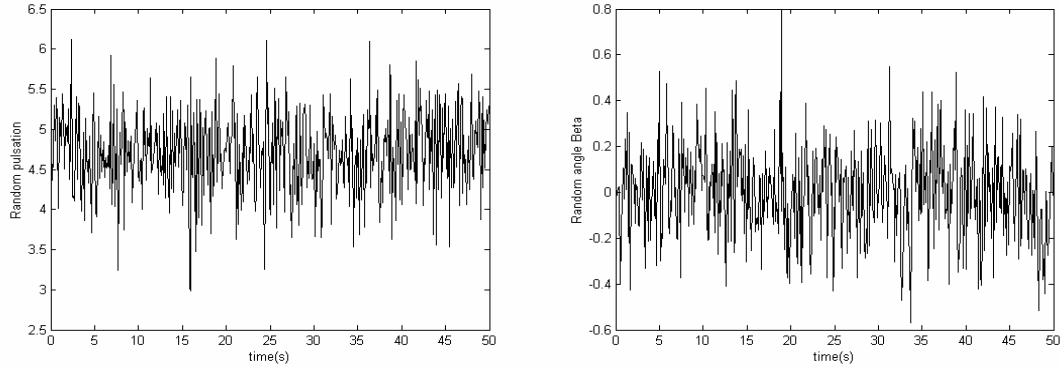


Fig. III. 25. Variation temporelle stochastique des paramètres décrivant l'intensité et l'orientation des forces qui sont le résultat des chocs entre le ligand et le récepteur pour  $\omega_u = 12.6rd / s$  et  $N=200$ .

Nous obtenons ainsi une évolution du nombre de liaisons créées en forme d'avalanche, puisque nous aboutissons à la création de 19 liaisons sur un total de 20 couples de molécules libres complémentaires (Fig. III. 26).

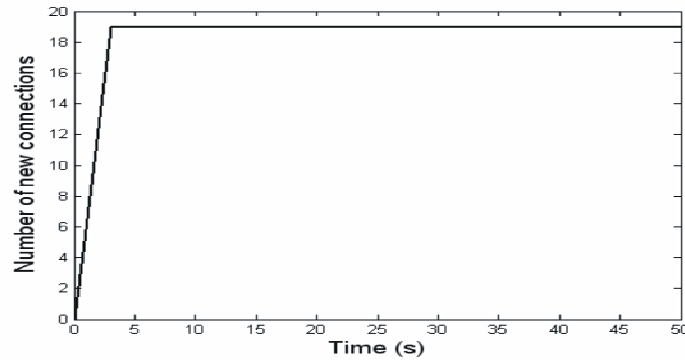


Fig. III. 26. Evolution du nombre de liaisons créées (tableau III 1)

### III. 3. Comportement de l'interface de contact : prise en compte des effets dissipatifs

Les mécanismes de dissipation d'énergie dans les structures et les solides sont nombreux et complexes, dont les trois principales sources sont l'amortissement visqueux, l'amortissement structural et l'amortissement de Coulomb. Dans le premier cas, l'énergie est dissipée par frottement sec entre deux surfaces tandis que le second type correspond à une dissipation par frottements internes dans les matériaux. Enfin, l'amortissement visqueux correspond à une dissipation d'énergie par écoulement laminaire d'un fluide dans un amortisseur, dans ce cas, la force dissipée est proportionnelle à la vitesse. Les considérations physiques sur les mécanismes de dissipation conduisent à divers modèles d'amortissement ; néanmoins, dans la pratique, seuls les amortissements visqueux et structural sont utilisés, à cause de leur

simplicité [IMB 91]. Nous décrivons dans cette section le comportement de l'interface de contact, en prenant en compte les effets dissipatifs se produisant lors de la déformation des liaisons pendant les cycles de chargement-déchargement (écoulement périodique).

### III. 3. 1. Modélisation de la rupture des liaisons moléculaires

#### III. 3. 1. 1. Description du mouvement de l'interface

Une approche analogue à la précédente est utilisée, pour étudier le comportement des liaisons et leur rupture, en y introduisant toutefois l'amortissement visqueux. De même que pour le cas d'un amortissement négligé, l'équation du mouvement est donnée par le PTV (Fig. III. 27) :

$$\begin{aligned} & \left( f_{r_1} \delta U_1 + \dots + f_{r_{N_{t_0}-1}} \delta U_{N_{t_0}-1} \right) + \left( f_{a_1} \delta U_1 + \dots + f_{a_{N_{t_0}-1}} \delta U_{N_{t_0}-1} \right) \\ & + \left( f_{c_1} \delta U + \dots + f_{c_{N_{t_0}-1}} \delta U_{N_{t_0}-1} \right) = F(t) \delta U \end{aligned} \quad \text{(III-53)}$$

Les différents termes représentent respectivement les forces de rigidité  $f_{r_i}$ , d'accélération  $f_{a_i}$ , d'amortissement  $f_{c_i}$  et le chargement extérieur  $F(t)$  [CLO 75].

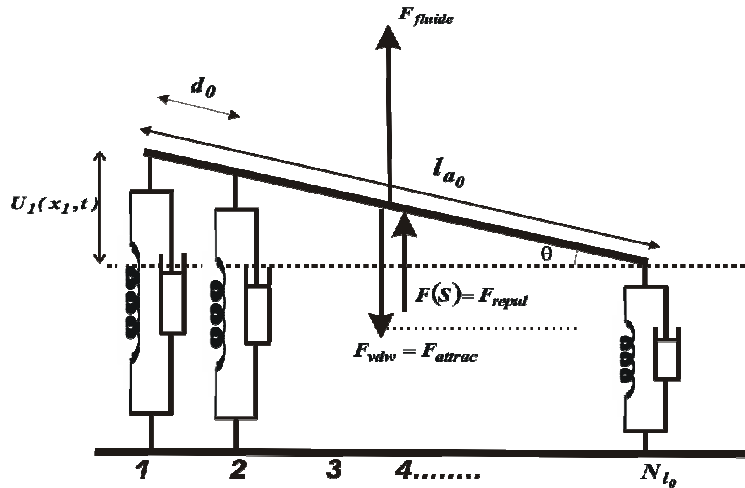


Fig. III. 27. Modélisation de l'interface dans les cas de l'amortissement.

Puisque le déplacement virtuel  $\delta U_i$  est *quelconque*, et pas forcément nul, pour que cette équation soit vérifiée, il faut que :

$$\begin{aligned}
 & \bar{m} \left( \frac{d^2 U_1(x_1, t)}{dt^2} + \dots + \frac{d^2 U_{N_{l_0}-1}(x_{N_{l_0}-1}, t)}{dt^2} \left( \frac{l_{a_0} - (N_{l_0} - 2)}{l_{a_0}} \right) \right) \\
 & + \bar{c} \left( \frac{dU_1(x_1, t)}{dt} + \dots + \frac{dU_{N_{l_0}-1}(x_{N_{l_0}-1}, t)}{dt} \left( \frac{l_{a_0} - (N_{l_0} - 2)}{l_{a_0}} \right) \right) \\
 & + \bar{k} \left( U_1(x_1, t) + \dots + U_{N_{l_0}-1}(x_{N_{l_0}-1}, t) \left( \frac{l_{a_0} - (N_{l_0} - 2)}{l_{a_0}} \right) \right) = \frac{1}{2} F(t)
 \end{aligned} \tag{III-54}$$

en utilisant la notion de distance inter nœuds donnée par:

$$d_0 = \frac{l_{a_0}}{(N_{l_0} - 1)}$$

nous pouvons écrire la relation inter nœuds (Fig. III. 27) reliant les déplacements:

$$\frac{U_1(x_1, t)}{l_{a_0}} = \frac{U_2(x_2, t)}{l_{a_0} - d_0} = \dots = \frac{U_j(x_j, t)}{l_{a_0} - (j-1)d_0} = \dots$$

ce qui conduit à:

$$\begin{aligned}
 & \bar{m} \left( 1 + \sum_{i=2}^{N_{l_0}-1} \left( \frac{l_{d_i}}{l_{a_0}} \right)^2 \right) \frac{d^2 U_1(x_1, t)}{dt^2} + \bar{c} \left( 1 + \sum_{i=2}^{N_{l_0}-1} \left( \frac{l_{d_i}}{l_{a_0}} \right)^2 \right) \frac{dU_1(x_1, t)}{dt} \\
 & + \bar{k} \left( 1 + \sum_{i=1}^{N_{l_0}-1} \left( \frac{l_{d_i}}{l_{a_0}} \right)^2 \right) U_1(x_1, t) = \frac{1}{2} (F_{fluide}(t) + F_{répul} - F_{vdw})
 \end{aligned} \tag{III-55}$$

Dans le cas de la rupture de la fibre  $j$ , cette dernière équation peut s'écrire comme suit :

$$\begin{aligned}
 & \bar{m} \left[ \sum_{i=j+1}^{N_{l_0}-1} \left( \frac{l_{a_0} - (i-1)d_0}{l_{a_0}} \right)^2 \right] \frac{d^2 U_j(x_j, t)}{dt^2} + \bar{c} \left[ \sum_{i=j+1}^{N_{l_0}-1} \left( \frac{l_{a_0} - (i-1)d_0}{l_{a_0}} \right)^2 \right] \frac{dU_j(x_j, t)}{dt} + \\
 & \bar{k} \left[ \sum_{i=j+1}^{N_{l_0}-1} \left( \frac{l_{a_0} - (i-1)d_0}{l_{a_0}} \right)^2 \right] U_j(x_j, t) = \frac{1}{2} F(t)
 \end{aligned}$$

Sous une forme plus condensée, nous avons:

$$\tilde{m} \frac{d^2 U_j(x_j, t)}{dt^2} + \tilde{c} \frac{dU_j(x_j, t)}{dt} + \tilde{k} U_j(x_j, t) = \frac{1}{2} F(t) \tag{III-56}$$

avec  $\tilde{m}, \tilde{k}, \tilde{c}$  représentant respectivement la masse, la raideur et l'amortissement généralisés.

En posant :  $\Omega^2 = \frac{\tilde{k}}{\tilde{m}}$ , nous pouvons alors écrire (III-56) sous la forme :

$$\frac{d^2 U_j(t)}{dt^2} + \left( \frac{\tilde{c}}{\tilde{m}} \right) \frac{dU_j(t)}{dt} + \tilde{\Omega}^2 U_j(t) = \frac{1}{2} F(t) \tag{III-57}$$

Nous optons pour une forme simple de la description de l'amortissement, à savoir la méthode de Rayleigh, qui consiste à exprimer l'amortissement en fonction de la raideur et de la masse, au moyen de coefficients correcteurs  $(\alpha, \beta)$  [IMB 91]:

$$c_i = \alpha k_i + \beta m_i$$

La valeur de ces coefficients est obtenue en utilisant une étude modale relative au comportement de la structure [IMB 91]. Cette étude est basée sur l'utilisation d'une loi qui établit le lien entre les facteurs d'amortissement et la fréquence de vibration :  $\frac{c_i}{2m_i\omega_i} = \frac{\alpha}{2\omega_i} + \frac{\beta\omega_i}{2}$ . Pour déterminer les valeurs des constantes  $\beta$  et  $\alpha$ , il suffit de choisir (par des considérations expérimentales) deux valeurs de l'amortissement  $c_i$  qui correspondent à deux modes de vibrations. Cette démarche permet aussi d'avoir la variation de l'amortissement sur tout le spectre de fréquences,  $c_i = f(\omega_i)$ .

La forme de la réponse en déplacement de la liaison d'extrémité (solution de l'équation III.57) dépend de la valeur de l'amortissement généralisé.

Le premier cas correspond à un amortissement dit *critique*  $\tilde{c} = 2\tilde{\Omega}\tilde{m}$ , conduisant à une réponse en déplacement de la forme :

$$U_j(x_j, t) = e^{\frac{-\tilde{c}t}{2\tilde{m}}} \left( \frac{1}{2} + \frac{\tilde{c}^2}{2\tilde{m}} \frac{F_0 \omega}{\omega^2 \left(\frac{\tilde{c}}{\tilde{m}}\right)^2 + \left(\frac{\tilde{k}}{\tilde{m}} - \omega^2\right)^2} - \frac{1}{\tilde{k}} F_{stat} - \frac{F_0 \tilde{c} \left(\frac{\tilde{k}}{\tilde{m}} - \omega^2\right)}{\left[\omega \left(\frac{\tilde{c}}{\tilde{m}}\right)^2 + \left(\frac{\tilde{k}}{\tilde{m}} - \omega^2\right)\right] \left(\frac{\tilde{c}}{\tilde{m}}\right)} \right) t$$

$$+ e^{\frac{-\tilde{c}t}{2\tilde{m}}} \left( \frac{F_0 \omega}{\omega^2 \left(\frac{\tilde{c}}{\tilde{m}}\right)^2 + \left(\frac{\tilde{k}}{\tilde{m}} - \omega^2\right)^2} - \frac{1}{\tilde{k}} F_{stat} \right) + \frac{F_0 \tilde{c} \left(\frac{\tilde{k}}{\tilde{m}} - \omega^2\right)}{\left[\omega^2 \left(\frac{\tilde{c}}{\tilde{m}}\right)^2 + \left(\frac{\tilde{k}}{\tilde{m}} - \omega^2\right)^2\right] \left(\frac{\tilde{c}}{\tilde{m}}\right)} \sin(\omega t)$$

$$- \frac{F_0 \omega \tilde{c}}{\left[\omega^2 \left(\frac{\tilde{c}}{\tilde{m}}\right)^2 + \left(\frac{\tilde{k}}{\tilde{m}} - \omega^2\right)^2\right]} \cos(\omega t)$$

(III-58)

Le second cas est représenté par un taux d'amortissement appelé *sur-amortissement*  $\tilde{c} > 2\tilde{\Omega}\tilde{m}$ , d'où:

$$\begin{aligned}
 U_j(x_j, t) = & \frac{F_0 \tilde{c} \left( \frac{\tilde{k}}{\tilde{m}} - \omega^2 \right)}{\left[ \omega^2 \left( \frac{\tilde{c}}{\tilde{m}} \right)^2 + \left( \frac{\tilde{k}}{\tilde{m}} - \omega^2 \right)^2 \right] \left( \frac{\tilde{c}}{\tilde{m}} \right)} e^{\left[ \left( -\frac{\tilde{c}}{2\tilde{m}} + \frac{1}{2} \sqrt{\left( \frac{\tilde{c}}{\tilde{m}} \right)^2 - 4\Omega^2} \right) t \right]} \\
 & + \frac{1}{\sqrt{\left( \frac{\tilde{c}}{\tilde{m}} \right)^2 - 4\Omega^2}} \left[ \frac{1}{2} + \frac{F_0 \omega \tilde{c}}{\omega^2 \left( \frac{\tilde{c}}{\tilde{m}} \right)^2 + \left( \frac{\tilde{k}}{\tilde{m}} - \omega^2 \right)^2} \right] e^{\left[ \left( -\frac{\tilde{c}}{2\tilde{m}} + \frac{1}{2} \sqrt{\left( \frac{\tilde{c}}{\tilde{m}} \right)^2 - 4\Omega^2} \right) t \right]} \\
 & - \frac{1}{\omega^2 \left( \frac{\tilde{c}}{\tilde{m}} \right)^2 + \left( \frac{\tilde{k}}{\tilde{m}} - \omega^2 \right)^2} e^{\left[ \left( -\frac{\tilde{c}}{2\tilde{m}} - \frac{1}{2} \sqrt{\left( \frac{\tilde{c}}{\tilde{m}} \right)^2 - 4\Omega^2} \right) t \right]} \left[ F_0 \omega \tilde{c} \left( -\frac{\tilde{c}}{2\tilde{m}} + \frac{1}{2} \sqrt{\left( \frac{\tilde{c}}{\tilde{m}} \right)^2 - 4\Omega^2} \right) - F_0 \tilde{c} \left( \frac{\tilde{k}}{\tilde{m}} - \omega^2 \right)^2 \omega \right] \\
 & + \frac{1}{2\sqrt{\left( \frac{\tilde{c}}{\tilde{m}} \right)^2 - 4\Omega^2}} e^{\left[ \left( -\frac{\tilde{c}}{2\tilde{m}} - \frac{1}{2} \sqrt{\left( \frac{\tilde{c}}{\tilde{m}} \right)^2 - 4\Omega^2} \right) t \right]} + \frac{F_0 \tilde{c} \left( \frac{\tilde{k}}{\tilde{m}} - \omega^2 \right)}{\left[ \omega^2 \left( \frac{\tilde{c}}{\tilde{m}} \right)^2 + \left( \frac{\tilde{k}}{\tilde{m}} - \omega^2 \right)^2 \right] \left( \frac{\tilde{c}}{\tilde{m}} \right)} \sin(\omega t) \\
 & - \frac{F_0 \omega \tilde{c}}{\left[ \omega^2 \left( \frac{\tilde{c}}{\tilde{m}} \right)^2 + \left( \frac{\tilde{k}}{\tilde{m}} - \omega^2 \right)^2 \right]} \cos(\omega t)
 \end{aligned} \tag{III-59}$$

et le dernier cas, dit *sous-amortissement*  $\tilde{c} < 2\tilde{\Omega}\tilde{m}$ , conduit au déplacement:

$$\begin{aligned}
 U_j(x_j, t) = & e^{\left( \frac{-\tilde{c}}{2\tilde{m}} t \right)} \left[ \frac{F_0 \omega \tilde{c}}{\omega^2 \left( \frac{\tilde{c}}{\tilde{m}} \right)^2 + \left( \frac{\tilde{k}}{\tilde{m}} - \omega^2 \right)^2} - \frac{1}{\tilde{k}} F_{stat} \right] \cos\left( \frac{1}{2} \sqrt{\left( \frac{\tilde{c}}{\tilde{m}} \right)^2 - 4\Omega^2} t \right) \\
 & + \frac{2 e^{\left( \frac{-\tilde{c}}{2\tilde{m}} t \right)}}{\sqrt{\left( \frac{\tilde{c}}{\tilde{m}} \right)^2 - 4\Omega^2}} \left[ \frac{1}{2} - \frac{F_0 \tilde{c} \left( \frac{\tilde{k}}{\tilde{m}} - \omega^2 \right) \omega}{\left[ \omega^2 \left( \frac{\tilde{c}}{\tilde{m}} \right)^2 + \left( \frac{\tilde{k}}{\tilde{m}} - \omega^2 \right)^2 \right] \left( \frac{\tilde{c}}{\tilde{m}} \right)} \right] \sin\left( \frac{1}{2} \sqrt{\left( \frac{\tilde{c}}{\tilde{m}} \right)^2 - 4\Omega^2} t \right) \\
 & + \frac{F_0 \tilde{c} \left( \frac{\tilde{k}}{\tilde{m}} - \omega^2 \right)}{\left[ \omega^2 \left( \frac{\tilde{c}}{\tilde{m}} \right)^2 + \left( \frac{\tilde{k}}{\tilde{m}} - \omega^2 \right)^2 \right] \left( \frac{\tilde{c}}{\tilde{m}} \right)} \sin(\omega t) - \frac{F_0 \omega \tilde{c}}{\left[ \omega^2 \left( \frac{\tilde{c}}{\tilde{m}} \right)^2 + \left( \frac{\tilde{k}}{\tilde{m}} - \omega^2 \right)^2 \right]} \cos(\omega t)
 \end{aligned} \tag{III-60}$$

Les déplacements verticaux des liaisons (nœuds) permettent aussi la détermination de la variation de l'angle de rolling :



$$\theta(t) = \sin^{-1} \left[ \frac{U_j(x_j, t)}{l_{a_0} - (j-1)d_0} \right]$$

Le comportement d'une interface composée de 60 liaisons conduit à des réponses d'allures différentes, selon le taux d'amortissement (Fig III. 28).

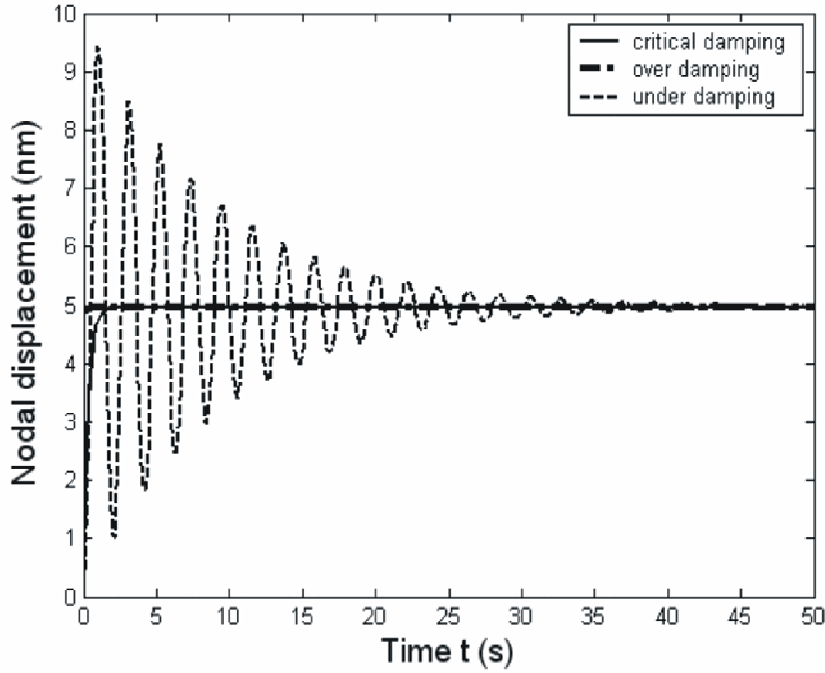


Fig. III. 28. Vibration des noeuds en régime amorti pour  $\tilde{c} = 0.0223 / 0.03 / 0.01 \text{ nN/nm}$ .

La forme de la vibration, se compose dans ce cas, de deux phases : la première dite *transitoire*, correspond à la prépondérance de l'effet dynamique, tandis que la seconde est caractérisée par une dissipation de l'énergie dynamique.

Dans le cas des amortissements critiques et sur-critiques, la réponse en déplacement est composée d'une étape transitoire courte (2s et 0.5s respectivement) suivie d'une stabilisation de la réponse, parce que l'effet dynamique est très rapidement épuisé par la dissipation de l'énergie (Fig. III. 29).

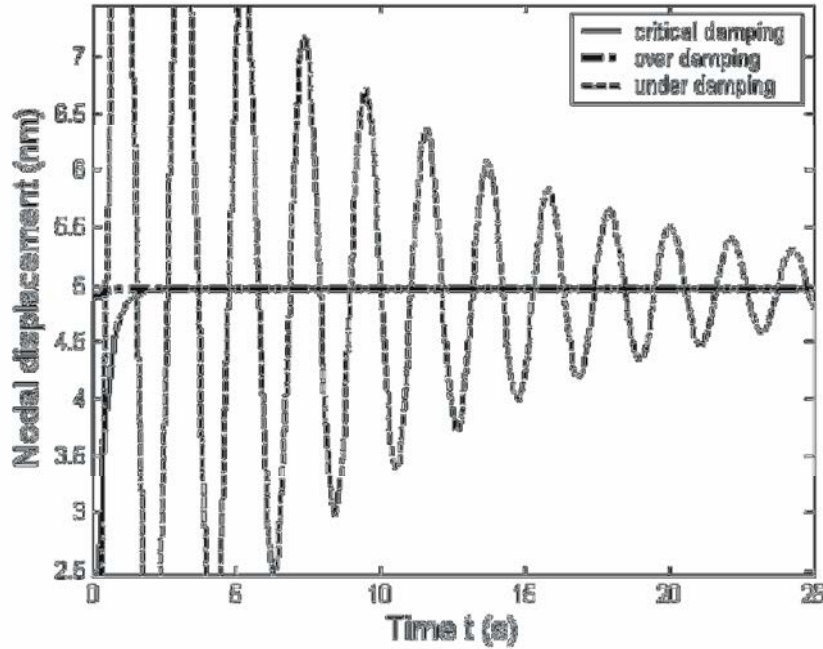


Fig. III. 29. Amortissement critique et sur critique.

L'étape transitoire est plus longue pour un faible amortissement (35s) à cause d'un épuisement plus lent de l'énergie dynamique, ne laissant part ensuite qu'à la réponse statique (interactions de Van der Waals et répulsion électrostatique).

### III. 3. 1. 2. Influence de la rupture des liaisons sur le mouvement de l'interface

La description de la rupture des liaisons se fait par l'utilisation du même critère que dans le cas de l'absence d'amortissement, à savoir (Fig. III. 30) :

$$F_j(x_j, t) \geq \tilde{F}_j^{rupt}(x_j) \tag{III-61}$$

et

$$\tilde{F}_j^{rand}(x_j) = \tilde{F}_0 \left( 1 + F_{max} \frac{\Delta f_i^{rand}(x_i)}{\Delta f_{max}^{rand}} \right) \tag{III-62}$$

La distribution des forces extérieures sur les fibres dans une configuration donnée se fait d'une manière analogue au cas sans amortissement, c'est à dire que dans le cas de la rupture de la liaison  $j$ , la redistribution sur les fibres restantes se fait suffisamment rapidement pour considérer un phénomène statique, d'où :

$$\bar{k} \Delta U_j(t + \Delta t) \delta U'_j + \dots + \bar{k} \Delta U_{N_{l_0}-1}(t + \Delta t) \delta U'_{N_{l_0}-1} = \Delta F_j(t + \Delta t) \delta U'_j + \dots + \Delta F_{N_{l_0}-1}(t + \Delta t) \delta U'_{N_{l_0}-1} \quad (\text{III-63})$$

D'une manière identique, nous aboutissons à l'expression du saut de force ainsi que du saut de déplacement généré sur les fibres restantes  $i$  (variant de  $j+1$  à  $N_{l_0} - 1$ ):

$$\Delta F_{j+1}(t + \Delta t, x_i) = \frac{1}{1 + \sum_{i=j+2}^{N_{l_0}-1} \left( \frac{l_{d_i}}{l_{d_{j+1}}} \right)} F_j(x_j, t) \quad (\text{III-64})$$

et

$$\Delta U_i(t + \Delta t, x_i) = \frac{\Delta F_i(t + \Delta t, x_i)}{\bar{k}} \quad (\text{III-65})$$

Le comportement de la zone de rupture est analysé dans le cas de la prise en compte de l'amortissement, plus précisément en régime de sur-amortissement, avec une interface comportant 60 liaisons, une limite de rupture de 0.07nN et un taux de fluctuation maximal de 14%. Ce comportement est différent du cas caractérisé par la non prise en compte de l'amortissement.

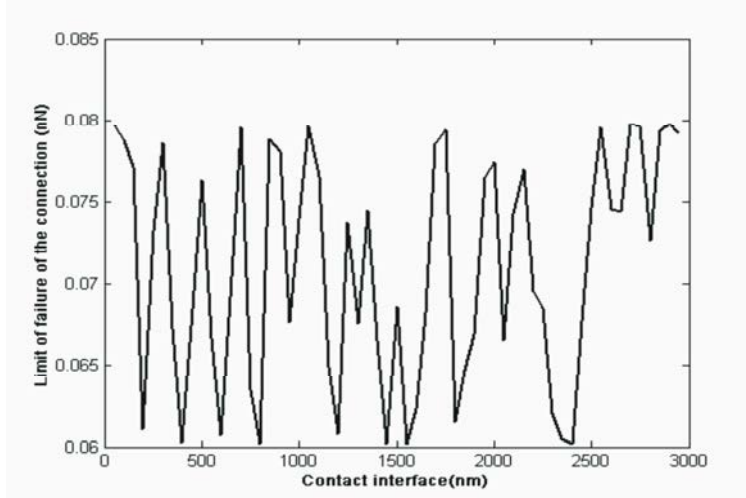


Fig. III. 30. Distribution spatiale des limites de rupture des fibres pour  $N=100$ .

L'aspect vibratoire est très faiblement représenté à cause de la forte dissipation de l'énergie dynamique pendant le processus de rupture (Fig. III. 31), ce qui conduit à une courbe plus lisse. La pente de la courbe augmente rapidement sur la phase de rupture (angle de rolling) à cause des ruptures successives qui augmentent l'intensité des forces appliquées aux liaisons restantes, qui rompent d'une manière plus rapide; ceci correspond à un phénomène d'avalanche de ruptures [DEL 00].

Précisons que ce phénomène est étudié de façon plus étendue d'un point de vue théorique par Delaplace [DEL 00].

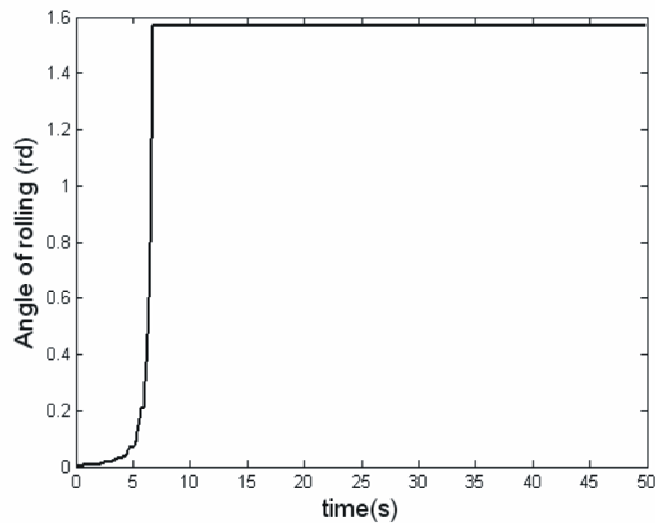


Fig. III. 31. Influence de la rupture sur la vibration en régime de sur-amortissement  $\tilde{c} = 0.03nN / nm$ .

Nous pouvons remarquer que l'amortissement n'a que peu d'influence sur la durée nécessaire à la rupture totale de l'interface (7s) (voir Fig. III. 20b et 32) tandis qu'il influe fortement sur la forme des vibrations, lissant l'allure de la courbe en épuisant les effets dynamiques (Fig. III. 21 a et 32).

L'évolution du nombre de liaisons rompues présente de petits paliers avec une augmentation de pente à la fin du processus de rupture (voir Fig. III. 32), ce qui caractérise aussi un phénomène d'avalanche de rupture.

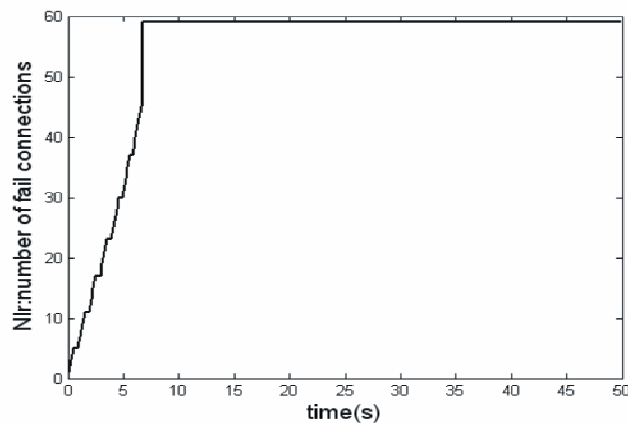


Fig. III. 32. Evolution du nombre de liaisons rompues.

Nous pouvons ainsi constater que les courbes décrivant l'évolution du nombre de liaisons rompues sont caractérisées par des allures semblables (avec et sans amortissement).

### III. 3. 2. Modélisation de la création de nouvelles liaisons

La création de nouvelles liaisons obéit aux mêmes considérations et hypothèses que dans la section (III. 2. 4.), à la différence près que l'amortissement est pris en compte au moyen de l'approche de Rayleigh. Les sollicitations extérieures ainsi que les paramètres cinématiques sont identiques ; la différence réside donc au niveau des équations d'équilibre:

$$\begin{cases} F_{r_{xi}} + F_{a_{xi}} + F_{v_{xi}} = F_{Brow} + F_{aff} \\ F_{r_{yi}} + F_{a_{yi}} + F_{v_{yi}} = F_{Brow} + F_{aff} \end{cases} \quad (III-66)$$

qui peuvent s'écrire sous une forme plus explicite :

$$\begin{cases} \frac{k_i}{m_i} U_i(t) + \frac{d^2 U_i(t)}{dt^2} + \frac{c_i}{m_i} \frac{dU_i(t)}{dt} = \frac{1}{m_i} \left[ F_0 \sin(\omega_{brow} t) + \frac{4}{k_b T} \left( \frac{\mu_a \mu_b}{4\pi \xi_0} \right) \frac{1}{S^7} \right] \cos(\beta_{brow}) \\ \frac{k_i}{m_i} V_i(t) + \frac{d^2 V_i(t)}{dt^2} + \frac{c_i}{m_i} \frac{dV_i(t)}{dt} = \frac{1}{m_i} \left[ F_0 \sin(\omega_{brow} t) + \frac{4}{k_b T} \left( \frac{\mu_a \mu_b}{4\pi \xi_0} \right) \frac{1}{S^7} \right] \sin(\beta_{brow}) \end{cases} \quad (III-67)$$

Etant donné la difficulté d'une résolution par une approche analytique, nous optons pour une résolution utilisant un schéma aux différences finies [NOU 89]:

$$\begin{cases} U_i(t) = \frac{1}{\left( \frac{m_i}{\Delta t^2} + \frac{c_i}{2 \Delta t} \right)} \left[ F_i(t - \Delta t) - \left( k_i - \frac{2m_i}{\Delta t^2} \right) U_i(t - \Delta t) - \left( \frac{c_i}{2 \Delta t} - \frac{2m_i}{\Delta t^2} \right) U_i(t - \Delta t) \right] \\ V_i(t) = \frac{1}{\left( \frac{m_i}{\Delta t^2} + \frac{c_i}{2 \Delta t} \right)} \left[ F_i(t - \Delta t) - \left( k_i - \frac{2m_i}{\Delta t^2} \right) V_i(t - \Delta t) - \left( \frac{c_i}{2 \Delta t} - \frac{2m_i}{\Delta t^2} \right) V_i(t - \Delta t) \right] \end{cases} \quad (III-68)$$

Les évolutions de l'angle  $\beta_{rand}$  et de la pulsation  $\omega_{rand}$  sont obtenues de la même façon que dans la section précédente (III- 49'), d'où les résultats des simulations (Fig. III. 33).

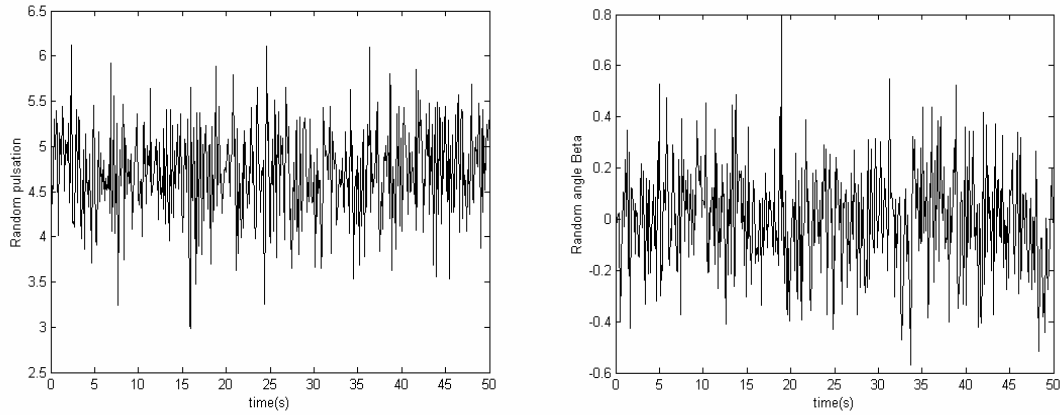


Fig. III. 33. Allures des quantités décrites par des processus Gaussiens pour  $\omega_u = 12.6rd / s$ .

Le comportement d'une zone d'adhésion, composée d'une quarantaine (20) de ligands et de récepteurs libres, conduit à la jonction de 19 des 20 couples potentiels (Fig. III. 34) pour un régime d'amortissement sur-critique.

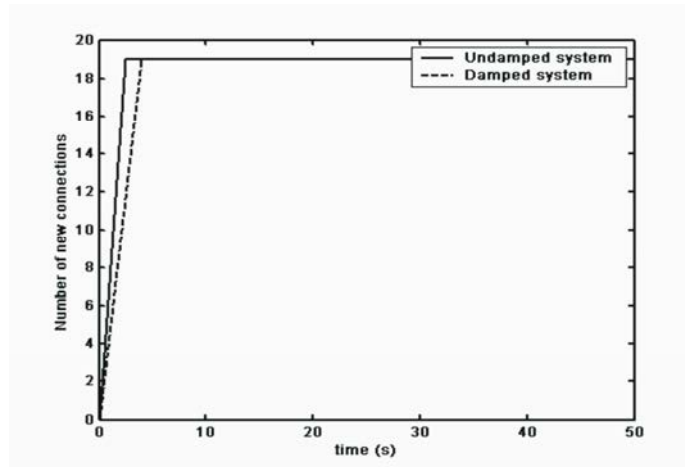


Fig. III. 34. Evolution temporelle du nombre de liaisons créées avec ou sans amortissement.

Nous constatons que l'amortissement joue un rôle de retardateur du fait de l'utilisation d'un critère cinématique influencé par les dissipations d'énergie dynamique.

L'ordre de grandeur des *données* du problème est tel que la moindre fluctuation peut conduire à des instabilités numériques.

$D_0 = 7nm$	$\varepsilon = 2 nm$
$m_i = 10^{-6} nkg$	$\tau = 10nm$ [BEL 84]
$k_i = 10^{-3} nN / nm$	$\chi = 10^{-11} N$ [BEL 84]
$\varepsilon_0 = 80$	$h = 10nm$
	$\mu_a = \mu_b = 1$
	<i>Debye</i>

Tableau. III. 1. Valeurs de certains paramètres de calcul.

### III. 4. Influence de la maturation des liaisons

Jusqu'à présent, les propriétés des fibres ont été considérées constantes dans le temps (rigidité, limites de rupture. etc..). Dans cette partie, nous nous proposons d'étudier l'influence de propriétés (dans notre cas les raideurs) variables dans le temps sur la réponse du système. Cette augmentation des raideurs jusqu'à une valeur définitive peut correspondre physiquement à une phase de maturité de la liaison, c'est-à-dire qu'une liaison qui vient de se former n'acquiert ses propriétés (élastiques) définitives qu'au bout d'une certaine période transitoire.

Nous étudions dans ce qui suit le comportement d'une interface de contact cellule-paroi dans le cas d'une traction mécanique (équivalente par exemple à une aspiration par micro pipette), en prenant en compte les interactions physico-chimiques (Fig. III. 35) et la maturation des liaisons

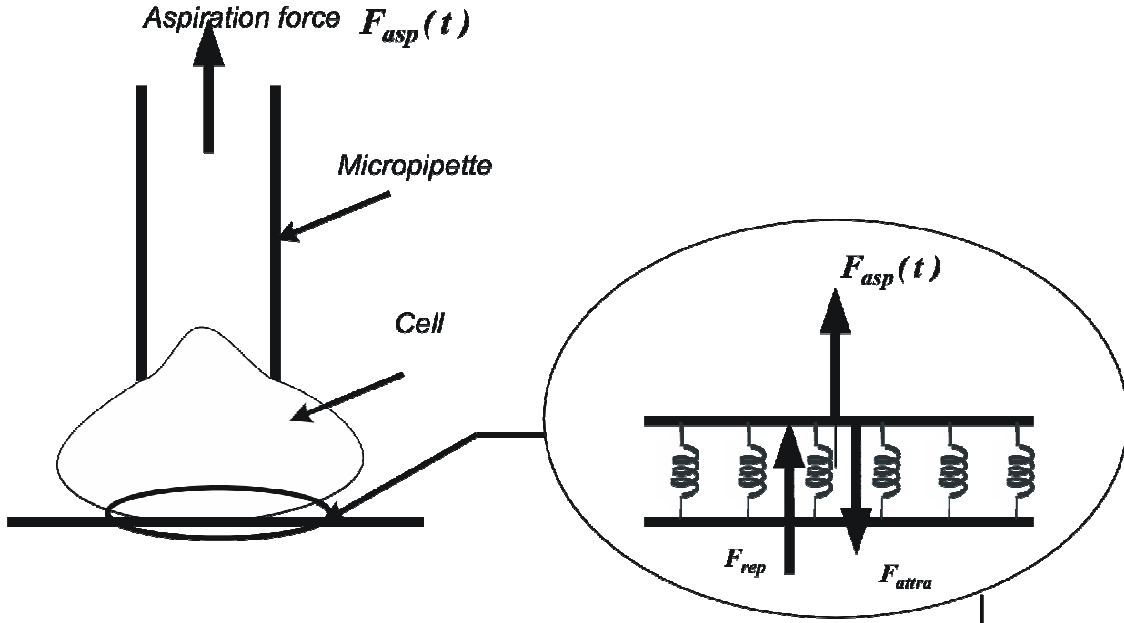


Fig. III. 35. Modélisation de l'arrachement avec prise en compte des interactions au niveau de la zone de contact.

Nous supposons donc que la rigidité d'une fibre évolue jusqu'à sa valeur définitive, de manière linéaire, durant un laps de temps que nous appelons « *temps de relaxation* »  $\tau_{relax}$  (Fig. III. 36).

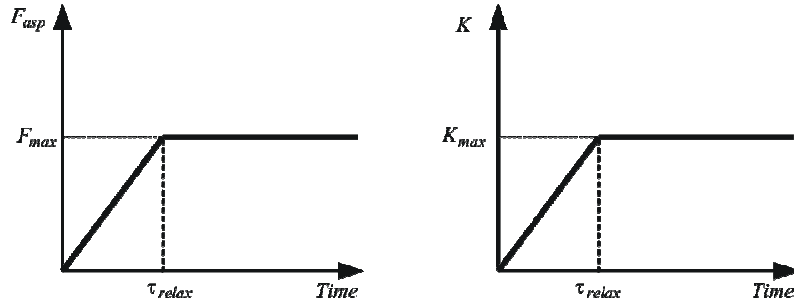


Fig. III. 36. Evolution de la raideur des fibres et de la force appliquée.

L'application du principe des travaux virtuels conduit à l'équation différentielle suivante:

$$N_{l_0} m \frac{d^2 U(t)}{dt^2} + N_{l_0} K(t) U(t) = F_{asp} + F_{rep} - F_{attrac} \quad (III-69)$$

Sachant que  $K(t) = \frac{K_{max}}{\tau_{relax}} t$

nous aboutissons donc à :



$$N_{l_0} m \frac{dU(t)}{dt^2} + N_{l_0} \frac{K_{max} t}{\tau_{relax}} U(t) = F_{asp} + F_{rep} - F_{attrac} \quad (III-70)$$

(III-70) représente une équation différentielle du second ordre à coefficients variables. La force d'aspiration est supposée avoir la forme suivante (pour  $t \leq \tau_{relax}$ )

$$F(t) = \frac{F_{max}}{\tau_{relax}} t$$

Ainsi, nous aboutissons à l'équation d'équilibre dynamique:

$$\frac{d^2 U(t)}{dt^2} + \frac{K_{max} t}{m N_{l_0} \tau_{relax}} U(t) = \left( \frac{F_{max}}{m N_{l_0} \tau_{relax}} \right) t + \frac{\chi}{2.S} e^{-\frac{S}{\tau}} \left( \frac{1}{S} + \frac{1}{\tau} \right) - \frac{A l_{a_0}}{12\pi} \left( \frac{1}{(S + D_0)^3} - \frac{1}{S^3} \right) \quad (III-71)$$

La résolution analytique de cette équation n'est pas possible, parce que la solution sans second membre est constituée des fonctions d'Airy. L'utilisation d'une approche numérique conduit à un déplacement nodal vertical (extrémité des fibres) décrit par l'allure suivante:

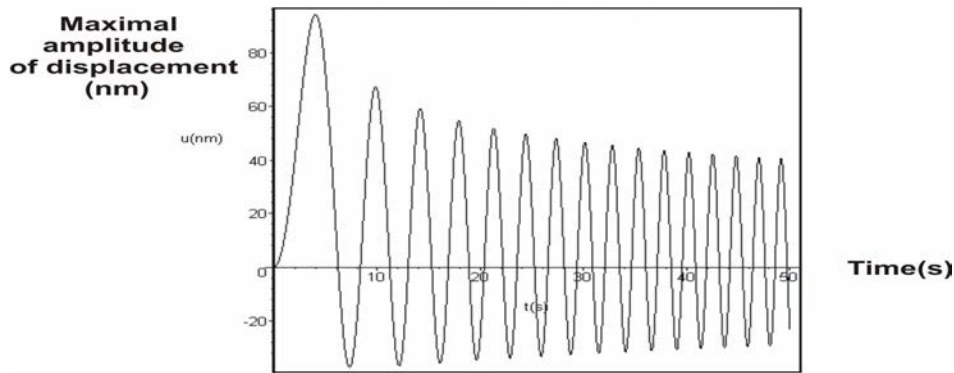


Fig. III. 37. Réponse en déplacement de la fibre d'extrémité pour  $F_{max} = 0.1nN$ ;  $K_{max} = \bar{k}$ ;  $\tau_{relax} = 50s$ .

La réponse du système est de forme pseudo périodique, même si la sollicitation n'est pas de forme périodique. Physiquement, cette allure résulte de la compétition entre l'augmentation linéaire des deux facteurs principaux que sont la sollicitation extérieure et la rigidité des fibres (qui correspond à des forces de résistance). Soulignons que cette augmentation se fait dans des proportions différentes, en raison des pentes des deux paramètres (force, raideur), d'où l'allure de la courbe.

### III. 5. Comportement de l'interface : sens de propagation de rupture non imposé

Nous considérons dans cette partie comme précédemment la vibration de l'interface dans le cas du rolling, mais avec des hypothèses différentes. Ainsi, nous n'imposons plus de sens particulier à la propagation des ruptures des fibres. De plus, les effets du fluide sur la cellule sont modélisés par une résultante représentée par une force concentrée inclinée comportant une composante horizontale et verticale (voir Fig. III. 38). De même, les fibres (complexes ligands-récepteurs) sont aussi supposées rester parallèles durant le mouvement.

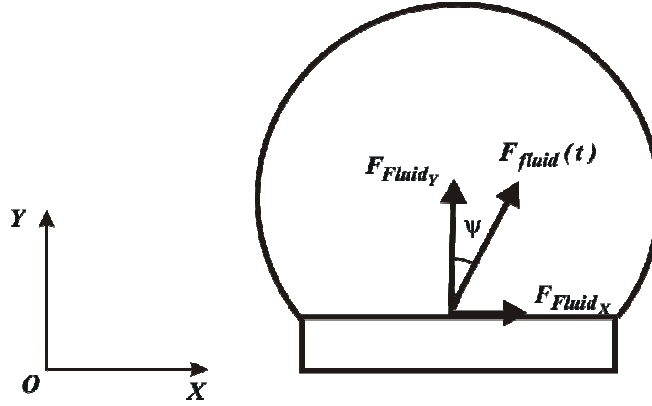


Fig. III.38. Modélisation de l'action du fluide sur la cellule.

Ecrivons le principe des travaux virtuels dans le cas de *la rupture de la fibre j* :

$$\begin{aligned} & \left[ f_{a_1} \delta U_1 + \dots + f_{a_{j-1}} \delta U_{j-1} + f_{a_{j+1}} \delta U_{j+1} + \dots + f_{a_{N_{l_0}-1}} \delta U_{N_{l_0}-1} \right] + \\ & \left[ f_{r_1} \delta U_1 + \dots + f_{r_{j-1}} \delta U_{j-1} + f_{r_{j+1}} \delta U_{j+1} + \dots + f_{r_{N_{l_0}-1}} \delta U_{N_{l_0}-1} \right] = F_{fluide}(t) \cos(\psi_{fluide}) \delta F_f \quad \text{(III-72)} \\ & \quad + F_{repulsion} \delta F_f - F_{attraction} \delta U_f \end{aligned}$$

où  $\psi$  représente l'angle formé par la force du fluide et l'axe vertical. En appliquant la même approche que précédemment, nous aboutissons à :

$$\begin{aligned} & m \left[ \sum_{i=1}^{j-1} \left( \frac{l_{d_i}}{l_{d_1}} \right)^2 + \sum_{i=j+1}^{N_{l_0}-1} \left( \frac{l_{d_i}}{l_{d_1}} \right)^2 \right] \frac{d^2 U_j(x_j, t)}{dt^2} + k \left[ \sum_{i=1}^{j-1} \left( \frac{l_{d_i}}{l_{d_1}} \right)^2 + \sum_{i=j+1}^{N_{l_0}-1} \left( \frac{l_{d_i}}{l_{d_1}} \right)^2 \right] U_j(x_j, t) = \\ & \quad \frac{1}{2} (F_{fluide}(t) \cos(\psi_{fluide}) + F_{repulsion} - F_{attraction}) \end{aligned} \quad \text{(III-73)}$$

dans le cas général d'une fibre  $j$  qui casse et d'une fibre d'extrémité et  $l_{d_i}$  la distance du nœud considéré par rapport à l'extrémité. Dans le cas où la liaison d'extrémité est  $k_{ex}^{ème}$ , l'équation (III. 73) s'écrit:

$$m \left[ \sum_{i=k_{ex}}^{j-1} \left( \frac{l_{d_i}}{l_{d_1}} \right)^2 + \sum_{i=j+1}^{N_{l_0}-1} \left( \frac{l_{d_i}}{l_{d_1}} \right)^2 \right] \frac{d^2 U_{k_{extr}}(x_{k_{extr}}, t)}{dt^2} + k \left[ \sum_{i=k_{ex}}^{j-1} \left( \frac{l_{d_i}}{l_{d_1}} \right)^2 + \sum_{i=j+1}^{N_{l_0}-1} \left( \frac{l_{d_i}}{l_{d_1}} \right)^2 \right] U_{k_{extr}}(x_{k_{extr}}, t) = \frac{1}{2} (F_{fluide}(t) \cos(\psi_{fluide}) + F_{repulsion} - F_{attraction}) \quad (III.74)$$

Cette expression peut être mise sous une forme plus condensée :

$$\frac{d^2 U_{k_{ex}}}{dt^2} + \frac{k^{**}}{m^{**}} U_{k_{ex}}(t) = \left( \frac{F_0}{2m^{**}} \right) \cos(\theta_{t-\Delta t}) \sin(\omega t) + F_{stat} \cos(\psi_{fluide}) \quad (III-75)$$

Dans cette expression, l'amortissement mécanique est négligé. Dans les deux expressions précédentes,  $m, k$  sont les masses des nœuds et les raideurs des liaisons tandis que  $m^{**}, k^{**}$  sont la masse et raideur généralisés du système. Les expressions de  $m^{**}, k^{**}$  qui décrivent les termes de masse et de raideur généralisées (équations III. 73 et III. 74) correspondent à une interface avec une liaison rompue. Dans le cas de la rupture de plusieurs liaisons, les expressions de  $m^{**}, k^{**}$  doivent être redéfinies à partir de l'équation d'équilibre PTV.

Les expressions de la masse et de la rigidité généralisée diffèrent de celles obtenues dans le cas d'un sens de propagation de la rupture imposé (voir eq III- 74 et III-11), en raison d'un enchaînement différent des évènements de rupture.

La résolution de l'équation (III-75) conduit à l'expression de la réponse en déplacement de la fibre d'extrémité  $k_{ex}$  :

$$U_{k_{ex}}(x_{k_{ex}}, t) = - \left( \frac{m^{**}}{k^{**}} \right) F_{stat} \cos(\psi_{fluide}) \cos \left( \sqrt{\frac{k^{**}}{m^{**}}} t \right) + \left[ \frac{1}{2} \sqrt{\frac{m^{**}}{k^{**}}} - \frac{F_0 \omega}{2(k^{**} - m^{**} \omega^2)} \sqrt{\frac{m^{**}}{k^{**}}} \right] \sin \left( \sqrt{\frac{k^{**}}{m^{**}}} t \right) + \frac{F_0 \cos(\psi_{fluide})}{2(k^{**} - m^{**} \omega^2)} \sin(\omega t) + \left( \frac{m^{**}}{k^{**}} \right) F_{stat} \cos(\psi_{fluide}) \quad (III-76)$$

L'approche générale de la rupture des fibres et son influence sur l'aspect vibratoire de l'interface est basée aussi sur le même raisonnement. La rupture de la fibre  $j$  à l'instant  $t$  entraîne la distribution de la force appliquée à cette fibre sur les autres fibres restantes. Ce saut de force génère à son tour une brusque augmentation des déplacements nodaux. En

repreant l'hypothèse d'une distribution des forces de forme triangulaire, nous pouvons écrire :

$$\left\{ \begin{array}{l} \Delta F_{k_{extr}+1}(t + \Delta t) = \left( \frac{l_{d_{k_{extr}+1}}}{l_{d_{extr}}} \right) \Delta F_{k_{extr}}(t + \Delta t) \\ \Delta F_{k_{extr}+2}(t + \Delta t) = \left( \frac{l_{d_{k_{extr}+2}}}{l_{d_{extr}}} \right) \Delta F_{k_{extr}}(t + \Delta t) \\ \dots\dots\dots \\ \Delta F_{k_{j-1}}(t + \Delta t) = \left( \frac{l_{d_{j-1}}}{l_{d_{extr}}} \right) \Delta F_{k_{extr}}(t + \Delta t) \\ \Delta F_{k_{j+1}}(t + \Delta t) = \left( \frac{l_{d_{kj+1}}}{l_{d_{extr}}} \right) \Delta F_{k_{extr}}(t + \Delta t) \\ \dots\dots \\ \Delta F_{k_{N_{l_0}-1}}(t + \Delta t) = \left( \frac{l_{d_{N_{l_0}-1}}}{l_{d_{extr}}} \right) \Delta F_{k_{extr}}(t + \Delta t) \end{array} \right. \quad (III-77)$$

La relation entre la valeur de la force à répartir sur les fibres restantes et les sauts de forces générés est obtenue par l'équilibre :

$$F_j(x_i, t) = \sum_{k_{extr}}^{j-1} \Delta F_i + \sum_{j+1}^{N_{l_0}-1} \Delta F_i \quad (III-78)$$

en reportant (III-77) dans (III-78), nous aboutissons à

$$\Delta F_{k_{extr}}(t + \Delta t) = \frac{l_{d_{k_{extr}}}}{\left( \sum_{k_{extr}}^{j-1} l_{d_i} + \sum_{j+1}^{N_{l_0}-1} l_{d_i} \right)} F_j(t) \quad (III-79)$$

Les valeurs des autres sauts de force sont obtenues en utilisant (III-77). Les sauts en déplacement sont obtenus en écrivant le PTV, nous aboutissons alors à :

$$m \left[ \sum_{k_{extr}}^{j-1} \left( \frac{l_{d_i}}{l_{d_{k_{extr}}}} \right)^2 + \sum_{j+1}^{N_{l_0}-1} \left( \frac{l_{d_i}}{l_{d_{k_{extr}}}} \right)^2 \right] \delta \ddot{U}_{k_{extr}+k} \left[ \sum_{k_{extr}}^{j-1} \left( \frac{l_{d_i}}{l_{d_{k_{extr}}}} \right)^2 + \sum_{j+1}^{N_{l_0}-1} \left( \frac{l_{d_i}}{l_{d_{k_{extr}}}} \right)^2 \right] \delta U_{k_{extr}} = \sum_{k_{extr}}^{j-1} \Delta F_i(t + \Delta t) \delta U'_i + \sum_{j+1}^{N_{l_0}-1} \Delta F_i(t + \Delta t) \delta U'_i \quad (III-80)$$

En considérant que la répartition de la charge se fait suffisamment rapidement pour considérer le phénomène comme statique, nous pouvons donc négliger les effets de l'inertie, ce qui nous conduit à un saut en déplacement de la fibre d'extrémité de la forme:

$$\Delta U_{k_{extr}}(t + \Delta t) = \frac{\Delta F_{k_{extr}}}{k} \quad (III-81)$$

Nous pouvons remarquer que cette expression du saut en déplacement ne diffère pas de celle relative à la propagation imposée de la rupture d'une manière explicite, mais elle en diffère implicitement par l'intermédiaire du saut de force qui est différent.

La forme de la vibration de deux interfaces initialement identiques (composées de 60 liaisons) et ayant perdu une liaison chacune (à l'extrémité pour le cas sens de rupture imposé et à 100 nm dans le cas d'un sens de rupture non imposé) est représentée dans la figure suivante.

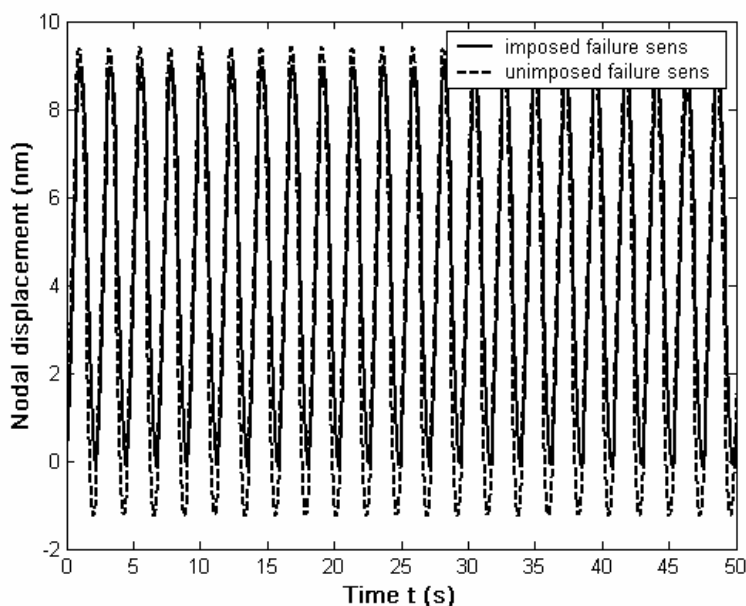


Fig. III. 39. Réponse en déplacement de la fibre d'extrémité.

Nous constatons qu'à nombre de liaisons égal, le comportement est légèrement différent (de l'ordre de 5%), ceci est le résultat d'une contribution différente aux raideurs et masses généralisées, qui sont fonction des positions des liaisons qui composent l'interface à un instant donné. La différence devient d'autant plus importante que la position des liaisons rompues est différente.

L'influence de l'inclinaison de la résultante de l'action du fluide sur l'interface de contact (équation III-75) est étudié au moyen de simulations dont les résultats sont présentés dans le tableau III. 2.

$\psi(rd)$	0	0.2	0.4	0.6
$U_{max} (nm)$	9	8.8	8.6	8.4

Tableau III. 2. Evolution de l'amplitude maximale en fonction de l'angle d'inclinaison de la force du fluide  $\psi$  (Fig. III. 38).

Nous pouvons remarquer que la variation d'amplitude de vibration maximale n'excède pas 6% pour une inclinaison de  $0.6rd$ , ce qui ne représente pas une variation très importante.

### III. 6. Conclusion

L'adhésion dans un cadre général, mais aussi spécifiquement durant le *rolling*, est un phénomène qui met en jeu les mécanismes cinétiques d'adhésion au niveau de l'interface de contact par la *création* et la *rupture* de liaisons. Le système, dans sa globalité, peut être soumis à l'écoulement du fluide autour de la cellule adhérente, en plus des interactions de nature physico-chimique.

La modélisation du comportement local bidimensionnel de l'adhésion dans le cas particulier du mouvement de la cellule par *rolling* concerne deux aspects essentiels, à savoir la cinétique de création et de rupture des liaisons. La modélisation locale consiste donc à étudier le comportement mécanique de la zone de contact, en l'assimilant à deux poutres rectilignes et rigides. Ces poutres sont reliées par des liaisons modélisées au moyen de ressorts (dans le cas élastique) et d'éléments viscoélastiques (dans les cas de la prise en compte des phénomènes dissipatifs). Les effets de l'écoulement du fluide autour de la cellule, qui représentent un problème complexe d'interaction fluide-structure, sont ainsi simplifiés et remplacés par une force résultante concentrée, appliquée directement à cette interface.

Une sollicitation périodique du fluide, couplée aux effets statiques des interactions conduit à un mouvement vibratoire (en *rolling*) de type périodique dans le cas de phénomènes dissipatifs négligés, tandis qu'il est de nature pseudo périodique dans le cas de la prise en compte des amortissements. Le degré d'amortissement a tendance à diminuer la part dynamique de la réponse (déplacement), au détriment de la partie statique, par dissipation d'énergie dynamique. L'évolution du *rolling* (couplage vibration-rupture) est aussi très sensible au degré d'amortissement, puisque l'intensité de ce dernier a tendance à éliminer les aspects périodiques ou pseudo périodiques. Nous avons aussi étudié l'influence de propriétés élastiques variables sur le comportement d'une interface soumise à une sollicitation de traction. Cette variation des propriétés peut correspondre à la durée nécessaire aux liaisons pour atteindre leur pleine maturité, donc leurs propriétés élastiques définitives. Dans ce cas, la sollicitation croissante en traction couplée aux interactions génère une réponse en déplacement des nœuds de forme pseudo périodique, en raison de la compétition entre la force

croissante (traction) et une raideur elle aussi croissante. Le sens de la rupture a aussi une influence d'autant plus importante que la position des liaisons rompues est différente, c'est-à-dire qu'une rupture des liaisons progressant dans le sens de l'écoulement conduit à un comportement différent de celui d'une rupture des connections en des points quelconques de l'interface, étant donné que les valeurs des raideurs, masses et amortissements généralisés sont fonction de la distribution des liaisons constituant l'interface pour une configuration à un instant donnée. Ce modèle décrit donc l'évolution dans le temps du nombre de liaisons rompues et créées mais aussi, d'une manière explicite, leurs coordonnées spatiales, paramètre qui n'est pas pris en compte dans les modèles présentés dans la littérature.

Le développement de ce modèle probabiliste avec l'utilisation d'hypothèses simplificatrices a permis l'observation locale de l'adhésion et plus spécifiquement le rolling, par la description de l'évolution dans le temps et dans l'espace des événements de création et de rupture des liaisons.

Le modèle a aussi permis la description de l'évolution de l'angle d'inclinaison de la cellule, tout en vérifiant que la force ayant conduit à la rupture s'insérait bien dans la fourchette des résultats fournis par Bongrand et *al.* [BON 84].

Il serait nécessaire, en vue d'une amélioration du modèle, de mettre en place une expression de la Densité Spectrale de Puissance spécifique à ce problème d'adhésion cellulaire, afin de gagner en réalisme et en précision des résultats. Ceci est possible par une combinaison de résultats expérimentaux (traitement du signal) et de produit de convolution (technique FFT), ou bien par l'utilisation d'autres estimateurs [LEE 97].

# Chapitre IV

## Modélisation tridimensionnelle locale de l'interface adhésive

### IV. 1. Introduction

Le chapitre précédent traitait du comportement local *bidimensionnel* de l'interface de contact (interface adhésive), composée de la partie de la région de la cellule en contact avec la paroi extracellulaire et reliée à cette dernière par des molécules d'adhésion (Fig. IV. 1). Le système est assimilé à deux poutres rectilignes et rigides, reliées par des ressorts élastiques ou bien par des éléments rhéologiques prenant en compte les effets dissipatifs (amortissement).

La présente section s'intéresse au même problème, soit le couplage vibration rupture de l'interface ainsi que la création de nouvelles liaisons (jonctions ligands-récepteurs), mais cette fois-ci dans le cadre d'une modélisation 3D (Fig. IV. 2). Les hypothèses précédentes sont en partie reprises dans cette section, à savoir des liaisons parallèles et sans interactions transversales, un comportement élastique linéaire de la membrane cellulaire. Les effets des interactions fluide structure (action de l'écoulement sur la cellule) sont remplacés par une résultante représentée par une force concentrée. Cet effet est couplé à des interactions de nature physico-chimiques : l'attraction de Van der Waals et la répulsion électrostatique.

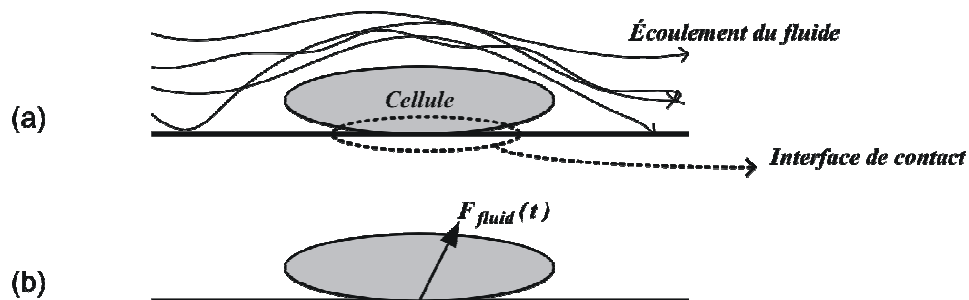


Fig. IV. 1. Simplification de la prise en compte de l'action de l'écoulement du fluide autour de la cellule.



L'interface de contact est aussi supposée rectiligne et de forme circulaire, comportant des liaisons (Fig. VI. 2), elle est donc assimilée à une plaque circulaire, reliée au substrat (paroi vaisseau sanguin) au moyen de ressorts élastiques dans le cas d'un amortissement négligé ou bien d'éléments rhéologiques viscoélastiques dans le cas de la prise en compte des effets dissipatifs (Fig. IV. 4).

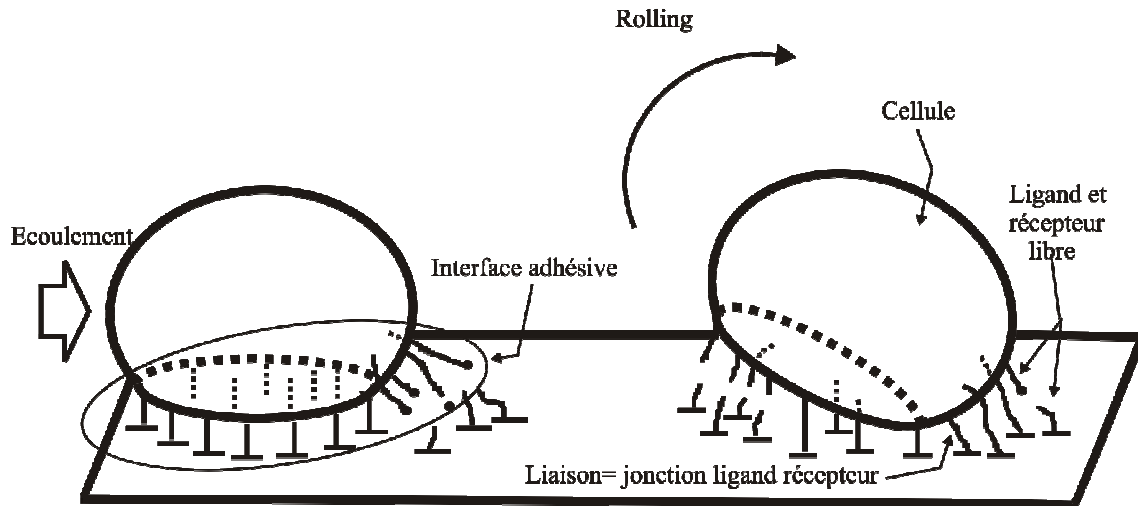


Fig. IV. 2. Représentation du rolling en 3D.

Les mouvements de la plaque sous l'effet des sollicitations extérieures sont modélisés grâce à l'utilisation des principes variationnels en dynamique, à savoir une écriture énergétique représentée par les équations de Lagrange.

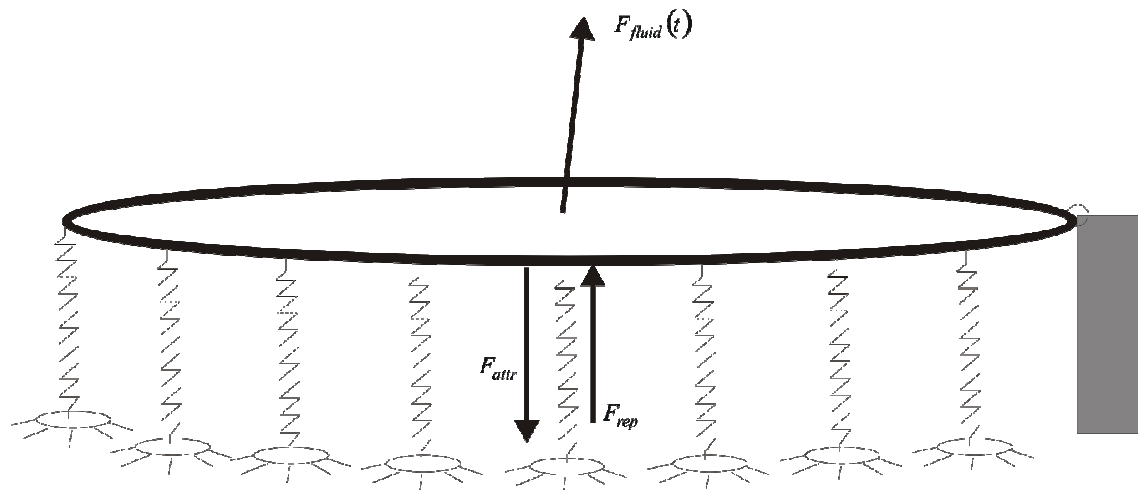


Fig. IV. 3. Modélisation de l'interface adhésive (de contact) en 3D : phénomènes dissipatifs négligés.

Le plan du chapitre est le suivant :

la première partie présente la modélisation du mouvement de la plaque (zone de contact) supposée de forme circulaire (Fig. IV. 3-4), en prenant en compte les déformations de flexion et d'extension ; les cisaillements sont négligés à ce stade de l'étude. La plaque est modélisée par l'extension au cas dynamique du modèle statique masse-ressort mis en place par Ben Boubaker et al [BEN 04]. Dans une deuxième partie, nous abordons la rupture de certaines liaisons par traction sous l'effet des sollicitations extérieures, dont la valeur dépasse localement la limite que peuvent supporter certaines de ces fibres. La dernière étape consiste en l'étude des cinétiques de jonctions entre ligands et récepteurs libres (sous l'effet de sollicitations extérieures). Ce phénomène correspond à la création de nouvelles liaisons, déjà modélisé en 2D dans le chapitre précédent.

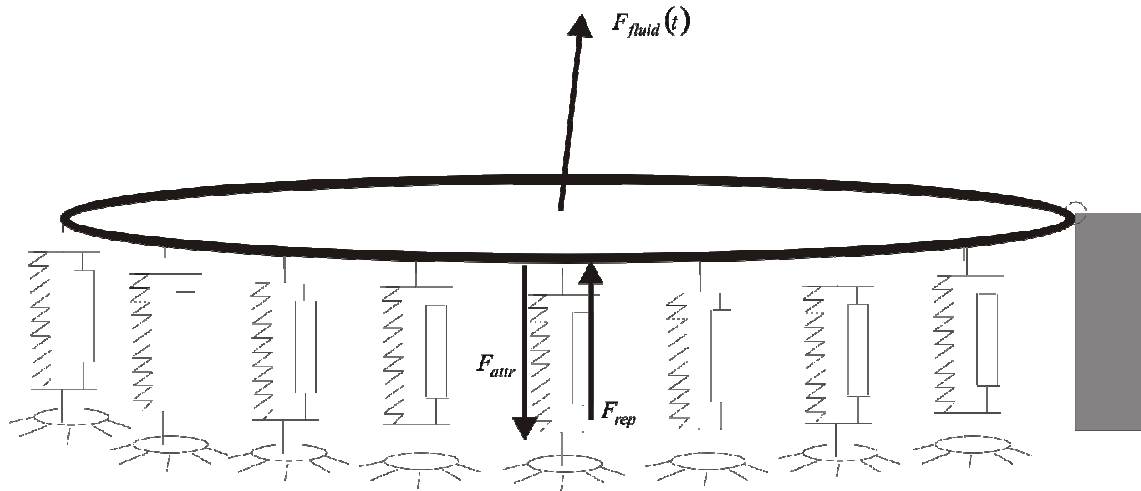


Fig. IV. 4. Modélisation de l'interface de contact en 3D : prise en compte des amortissements mécaniques.

## IV. 2. Description générale du modèle

Dans ce paragraphe, nous étendons le modèle mis en place dans le chapitre précédent à un cadre tridimensionnel. La zone de contact est ainsi assimilée à une plaque circulaire reliée au substrat au moyen de liaisons (des ressorts en première approche) et soumise aux effets de l'écoulement du fluide et aux forces d'interaction (Fig. IV. 5).

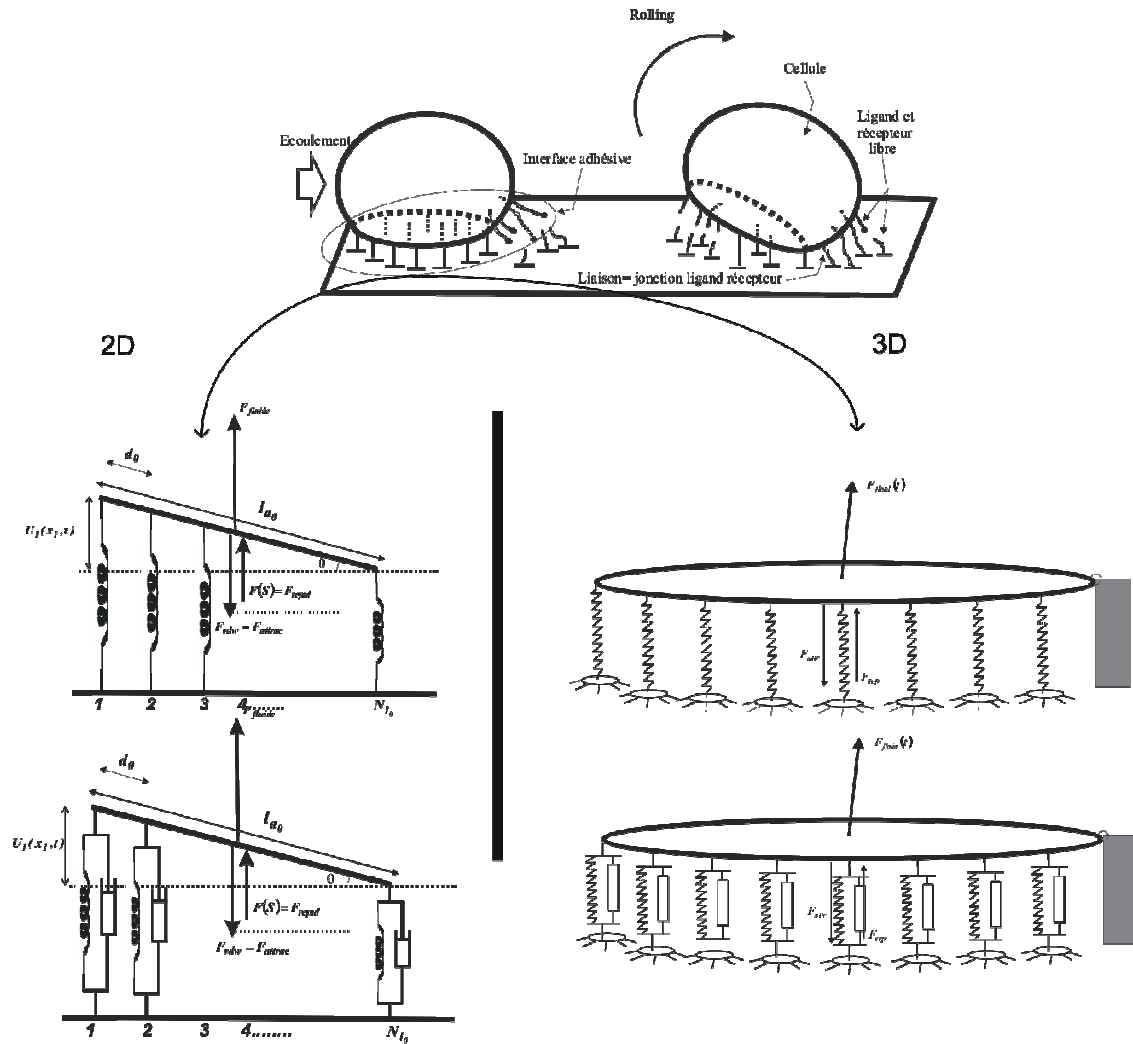


Fig. IV. 5. Analogie 2D–3D dans la modélisation de l'interface adhésive.

D'une manière analogue au cas 2D (Fig. IV. 5), le modèle décrit les événements de rupture et de création de liaisons, sans puis avec prise en compte des effets dissipatifs.

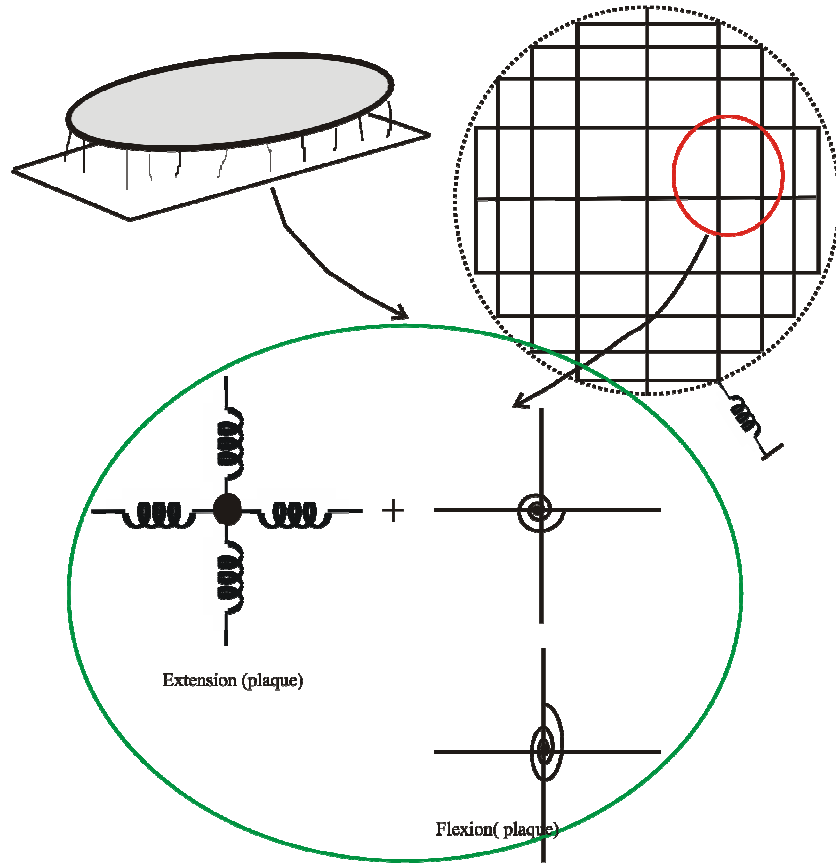


Fig. IV. 6. Discrétisation de la zone adhésive au moyen d'un modèle masses-ressorts.

### IV. 3. Description des phénomènes dynamiques

Les chargements variables dans le temps, appelés aussi chargements dynamiques, génèrent des forces d'inertie au niveau de la structure. La description du comportement d'un solide dans un contexte dynamique se fait au moyen des équations de Lagrange dans un cadre discret ou par l'utilisation du principe de Hamilton dans un cadre général. D'un point de vue énergétique, cette approche fait appel à l'énergie de déformation et à l'énergie cinétique du système. Dans le cas de phénomènes dissipatifs négligés, l'équation de Lagrange s'écrit selon [IMB 91]:

$$\frac{\partial}{\partial t} \left( \frac{\partial T}{\partial \dot{a}_i} \right) - \frac{\partial T}{\partial a_i} + \frac{\partial \bar{U}}{\partial a_i} = Q_i \quad (\text{IV-1})$$

avec  $T, \bar{U}$  respectivement l'énergie cinétique et l'énergie de déformation et  $a_i$  les coordonnées généralisées du système. Dans le cas où les amortissements sont pris en compte, (IV-1) s'écrit sous la forme :

$$\frac{\partial}{\partial t} \left( \frac{\partial T}{\partial \dot{a}_i} \right) - \frac{\partial T}{\partial a_i} + \frac{\partial \bar{U}}{\partial a_i} = Q_i + Q_i^* \quad (\text{IV-2})$$

$Q_i, Q_i^*$  : représentent respectivement le travail des forces non dissipatifs et dissipatifs.

L'objectif, dans une première étape, est de déterminer les expressions des diverses composantes d'énergie du système englobant les déformations de flexion et d'extension pour la plaque et d'extension pour les liaisons.

D'une manière identique au cas 2D, les sollicitations extérieures prises en compte dans le modèle sont les effets de l'écoulement du fluide autour de la cellule ainsi que les interactions physico-chimiques (Fig. IV. 1 et IV. 5).

#### IV. 4. Discrétisation du système- modèle masses ressorts

Le système, composé de la zone de contact cellule-paroi et des liaisons (couples ligands-récepteurs) est discrétisé en utilisant le modèle masses-ressorts développé par El Nashie [ELN 90] dans un cadre général, et appliqué aux structures tissées par Ben Boubaker [BEN 04] dans un cadre statique.

Cette méthode est basée sur l'assimilation des structures continues déformées à des éléments discrets rigides reliés entre eux par des ressorts (voir Fig. IV. 7).

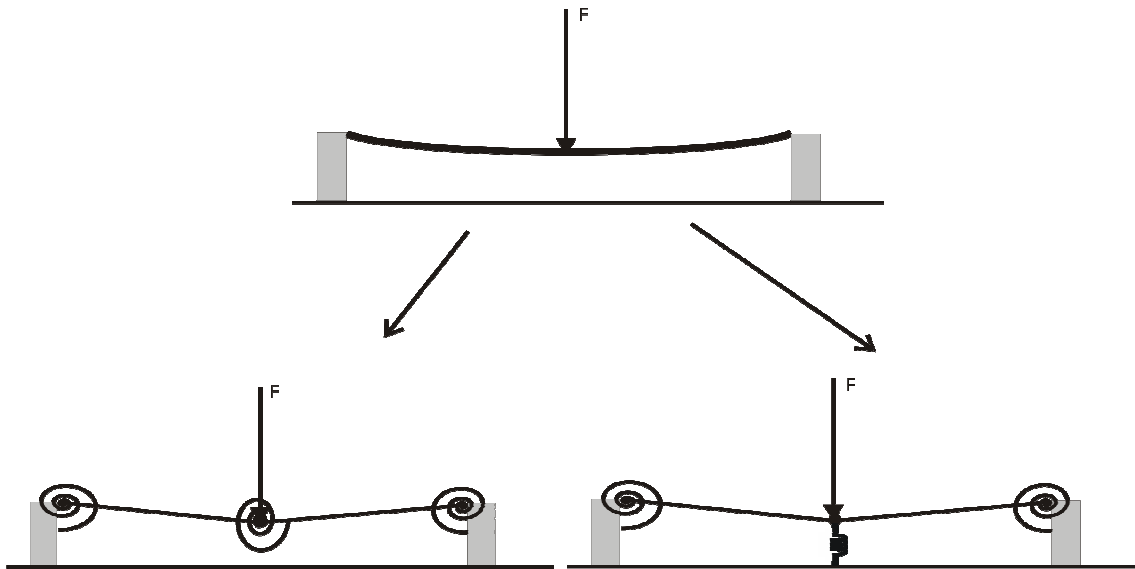


Fig. IV. 7. Description du modèle masses ressorts par l'assimilation du milieu à un assemblage d'éléments rigides et de ressorts.

La zone de contact cellule-paroi qui est supposée avoir une forme circulaire, est assimilée à une plaque élastique circulaire englobant des déformations de type flexion (hors plan) et

d'extension (dans le plan). Cette plaque est reliée à la paroi du vaisseau (supposée infiniment rigide) en première approche, au moyen de ressorts (effets dissipatifs négligés), et dans une seconde étape au moyen d'éléments rhéologiques prenant en compte les amortissements mécaniques, selon un amortissement de type Rayleigh [IMB 91].

Les éléments d'énergie discrets sont associés à chaque nœud (ressorts), puis par superposition, assemblés pour l'évaluation de l'énergie totale. Deux types de ressorts sont associés aux nœuds : des ressorts de rotation pour la prise en compte de la flexion, et des ressorts longitudinaux pour les déformations d'extension (voir Fig. IV. 8, IV. 9).

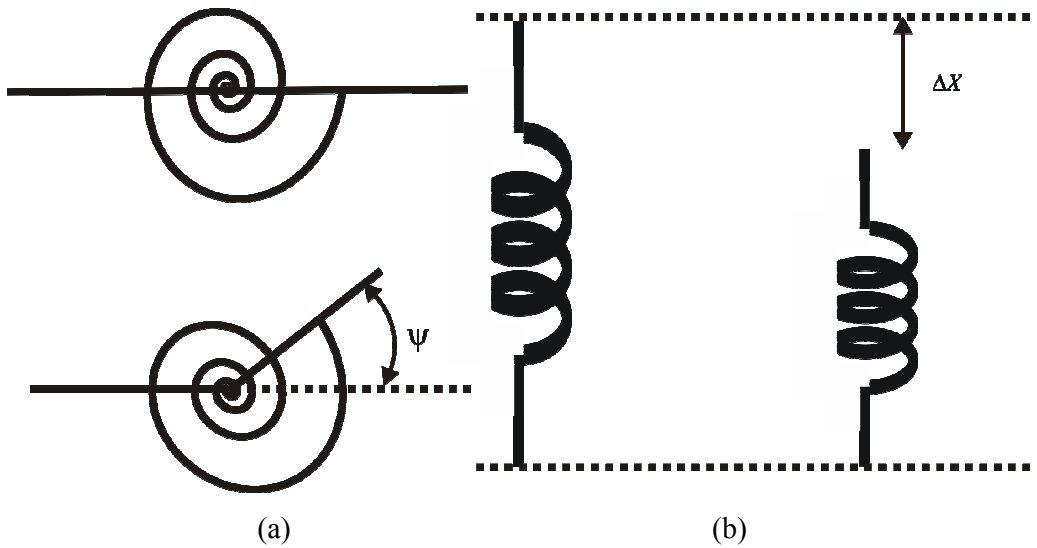


Fig. IV. 8. Ressort de rotation (a) et d'extension (b).

D'un autre coté, nous optons pour une concentration de la masse totale de la cellule au niveau des nœuds du système, ce qui revient à avoir un assemblage de masses reliées entre elles par des ressorts de divers types (Fig. IV. 9).

#### IV. 5. Mouvement de l'interface de contact

Dans cette partie, nous présentons en détail la construction du modèle servant à décrire le mouvement de l'interface de contact sous l'effet de l'écoulement du fluide et des interactions. Cette description se fait par l'utilisation du principe des équations de Lagrange, laquelle nécessite la mise en place des expressions des énergies de déformation et cinétique du système.

**IV. 5. 1. Energie de déformation du système**

L'énergie de déformation d'un solide est par définition le travail nécessaire pour déformer ce corps. Elle correspond aux différentes composantes de déformation possibles dans une configuration donnée. Dans un cadre de modélisation par ressorts, l'énergie de déformation d'un ressort d'extension est donnée par:

$$\bar{U} = \frac{1}{2} k \Delta x^2 \tag{IV-3}$$

Cette expression peut être écrite sous la forme :

$$\bar{U} = \frac{1}{2} k \Delta x \Delta x$$

ce qui correspond à :

$$\bar{U} = \frac{1}{2} F_x \Delta x \tag{IV-4}$$

où  $F_x$  est la force appliquée au ressort.

Ce raisonnement est appliqué de façon similaire à un ressort de rotation, et conduit à :

$$\bar{U} = \frac{1}{2} C \Delta \psi^2 \tag{IV-5}$$

Par convention, nous appelons cellule de base le système composé des ressorts reliés entre eux au niveau des masses discrètes, et ce pour chaque type de déformation (mouvement).

Une subdivision de base est donc constituée de masses reliées entre elles par des ressorts, quatre pour le cas de l'extension de la plaque et deux pour la flexion (Fig. IV. 9).

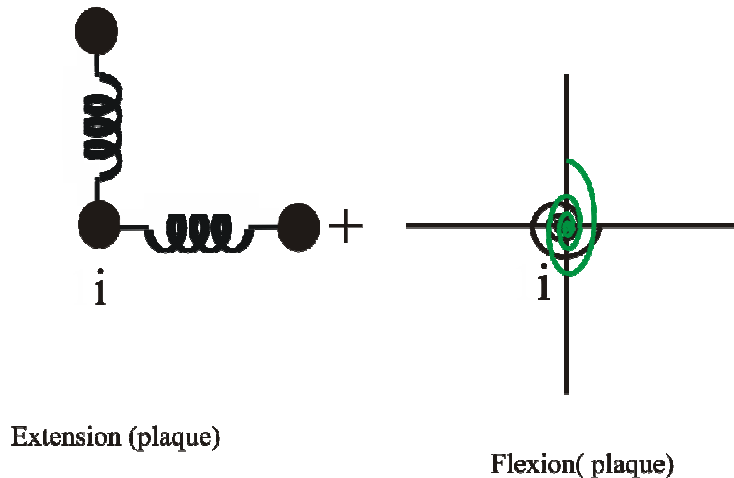


Fig. IV. 9. Schématisation des cellules et des ressorts dans les deux directions  $x$  et  $y$ .

Les variables cinématiques du problème sont  $u, v$  pour les déformations en extension de la plaque et  $w$  pour la flexion de la plaque et l'extension des ressorts de liaisons (liaison plaque-substrat).

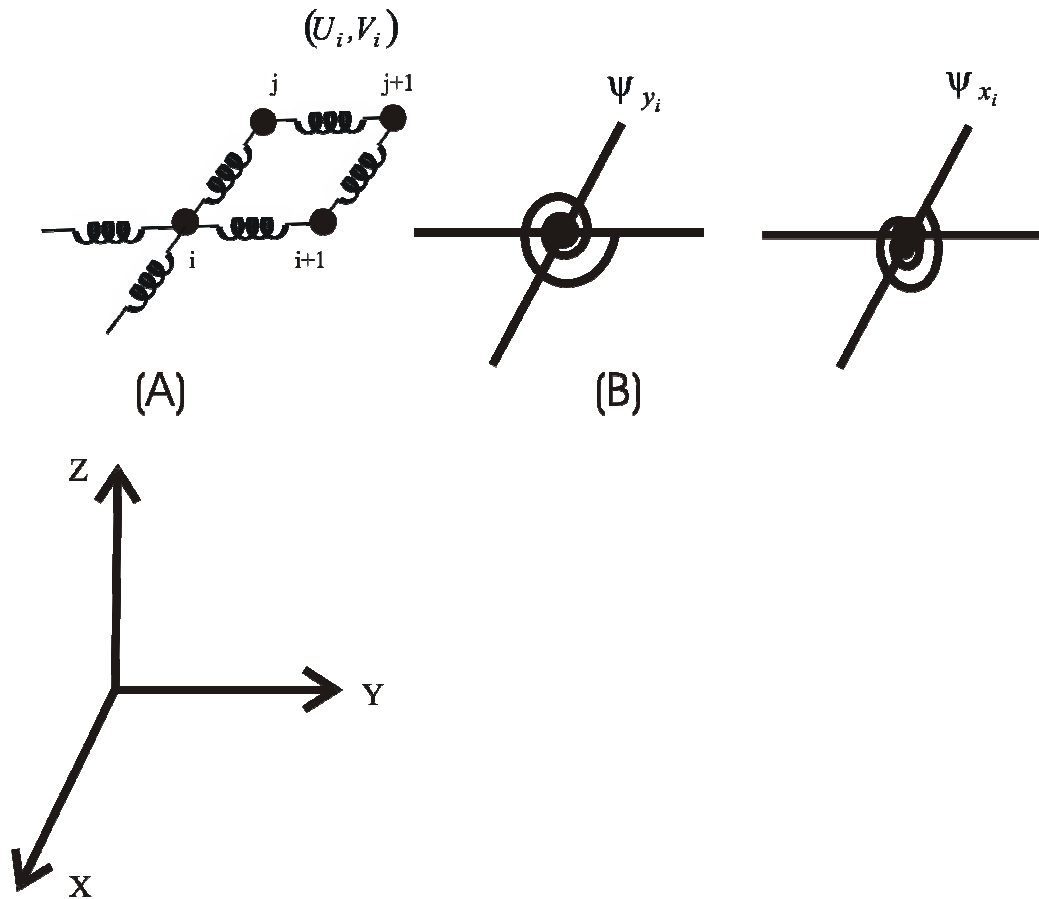


Fig. IV. 10. Variables cinématiques en extension (A) et en flexion (B).

L'énergie de déformation totale du système représente donc la contribution de chaque cellule de base.

#### IV. 5. 1. 1. Energie de déformation d'une cellule de base en extension (plaque)

L'énergie de déformation d'une cellule de base est proportionnelle aux allongements des ressorts (Fig. IV. 11) et à l'effort interne appliqué, dans les deux directions, puisque une cellule est composée de deux ressorts.

La déformation, comporte dans ce cas, les allongements des deux extrémités de chaque ressort.



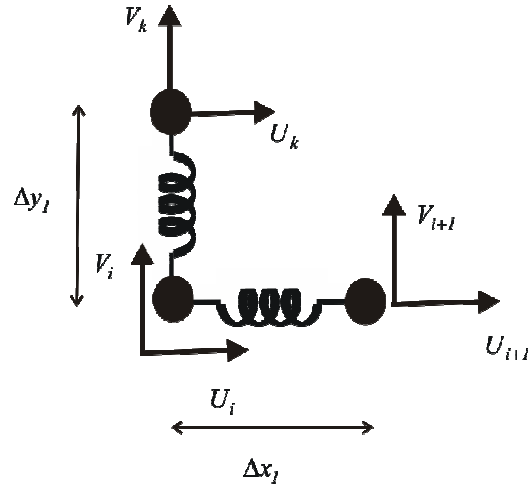


Fig. IV. 11. Variables cinématiques dans une cellule de base.

En utilisant (IV-4), nous pouvons écrire l'expression de l'énergie de déformation de la cellule  $i$  selon :

$$\bar{U}_i^{ext} = \frac{1}{2} F_{x_i} \Delta U_i + \frac{1}{2} F_{y_i} \Delta V_i \quad (IV-6)$$

qui représente les contributions longitudinale et transversale. En introduisant les efforts internes normaux  $(N_x, N_y)$ , nous aboutissons à :

$$\bar{U}_i^{ext} = \frac{1}{2} N_{x_i} \Delta y_i \Delta U_i + \frac{1}{2} N_{y_i} \Delta x_i \Delta V_i \quad (IV-7)$$

avec :

$$\begin{cases} \Delta U_i = U_i - U_{i+1} \\ \Delta V_i = V_i - V_{i+1} \end{cases} \quad (IV-8)$$

#### IV. 5. 1. 2. Energie de déformation d'une cellule de base en flexion (plaque)

Un raisonnement analogue au précédent est utilisé, à savoir une composante d'énergie est introduite pour chaque mode de déformation au niveau de la cellule de base, composée de deux ressorts de flexion (Fig. IV. 12).

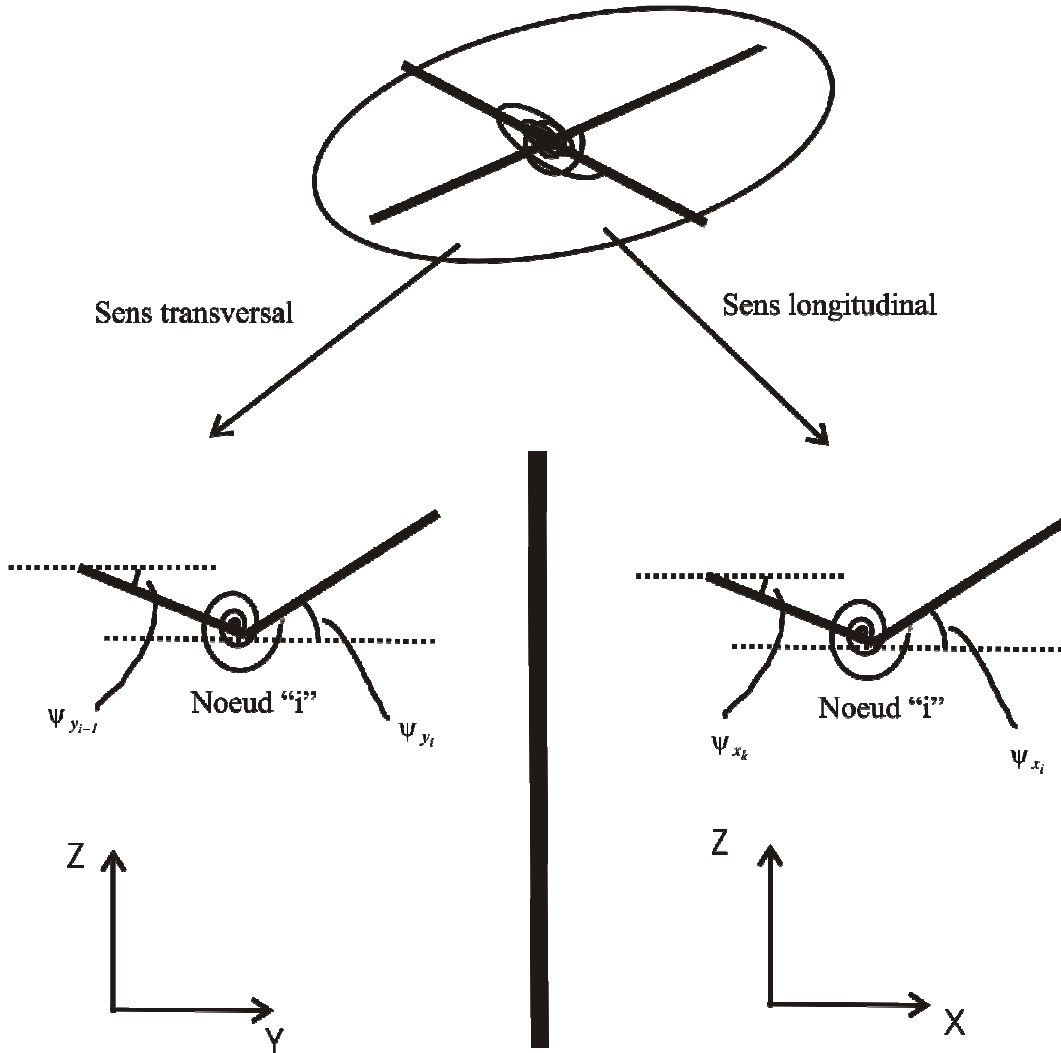


Fig. IV. 12. Variables cinématiques en flexion (plaque).

L'approche consiste donc, de la même manière qu'en extension, à remplacer les éléments déformés par des éléments rigides couplés à des ressorts [ELN 90]. L'énergie de déformation est donc de la forme :

$$\bar{U}_i^{flex} = \frac{1}{2} M_{x_i} \Delta y_i \Delta \psi_{x_i} + \frac{1}{2} M_{y_i} \Delta x_i \Delta \psi_{y_i} \quad (IV-9)$$

avec :

$$\begin{cases} \Delta \psi_{x_i} = \psi_{x_i}^g - \psi_{x_i}^d = \psi_{x_i} - \psi_{x_{i-1}} \\ \Delta \psi_{y_i} = \psi_{y_i}^g - \psi_{y_i}^d = \psi_{y_i} - \psi_{y_{i-1}} \end{cases} \quad (IV-10)$$

Avec  $\psi_i^d, \psi_i^g$  les angle de rotations des termes situés à droite et à gauche du nœud  $i$ .

L'équation (IV-10) signifie que la rotation au niveau d'un nœud  $\Delta \psi$  est constituée des deux contributions des rotations des deux barres adjacentes.

IV. 5. 1. 3. Energie de déformation d'une cellule de base en extension (liaisons d'interface)

La cellule de base dans ce cas est composée d'un ressort d'extension (liaison) liées aux deux extrémités, soit le substrat (paroi extracellulaire) considéré infiniment rigide et la membrane cellulaire au niveau des masses nodales. L'énergie de déformation est donc donnée par :

$$\bar{U}_i^{liais} = \frac{1}{2} k_i w_i^2 \quad (IV-11)$$

$w_i$  représente le déplacement et  $k_i$  la raideur du ressort de liaison.

En résumé, l'énergie de déformation du système comporte donc les contributions de l'ensemble des cellules de base associées aux trois modes de déformation :

$$\begin{aligned} \bar{U} = & \frac{1}{2} \left[ \sum_{i=1}^{NTN} (M_{x_i} \Delta y_i (\psi_{x_i} - \psi_{x_{i-1}}) + M_{y_i} \Delta x_i (\psi_{y_i} - \psi_{y_{i-1}})) \right] + \\ & \frac{1}{2} \left[ \sum_{i=1}^{NTN} (N_{x_i} \Delta y_i (U_i - U_{i+1}) + N_{y_i} \Delta x_i (V_i - V_k)) \right] + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{NTL} k_i w_i^2 \end{aligned} \quad (IV-12)$$

avec  $NTN$  le nombre total de nœuds de l'interface et  $NTL$  le nombre total de liaisons.

L'expression (IV-12) est fonction des efforts internes de flexion et d'extension, ces derniers sont explicités en utilisant les principes de la théorie de l'élasticité linéaire.

Les composantes  $M_x, M_y, N_x, N_y$  représentent ainsi les efforts internes générés à l'intérieur du milieu en réponse aux sollicitations extérieures appliquées. Ces efforts internes sont responsables de l'apparition de déformations hors plan (flexion) dus aux moments  $M_x, M_y$  et de déformation dans le plan dues aux efforts normaux  $N_x, N_y$ . Ils sont donc fonctions des contraintes internes, qui sont responsables de la cohésion entre les particules internes formant le solide.

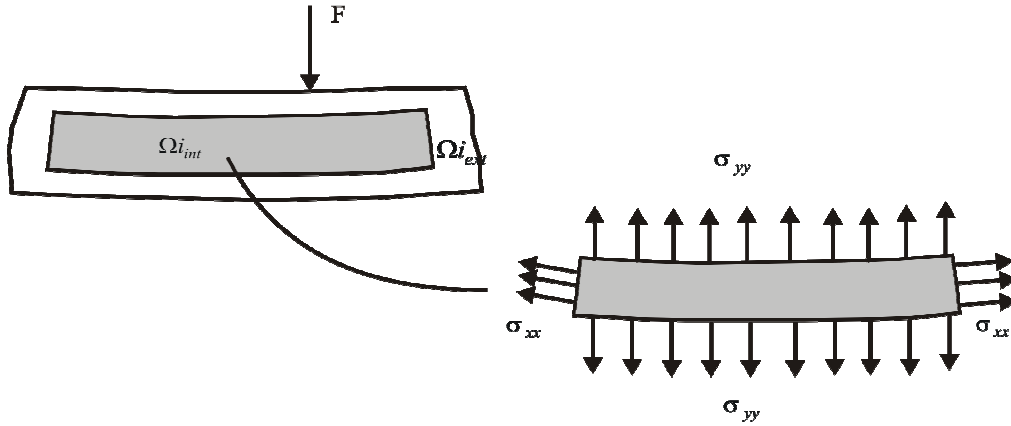


Fig. IV. 13. Contraintes internes de cohésion entre facettes.

Les efforts  $M$  et  $N$  sont donc la résultante suivant l'épaisseur des contraintes internes (Fig. IV.13) :

$$N_{\alpha\beta} = \int_{-h/2}^{+h/2} \sigma_{\alpha\beta} dz \quad \text{avec } \alpha, \beta = x, y \quad (\text{IV-13})$$

et

$$M_{\alpha\beta} = \int_{-h/2}^{+h/2} \sigma_{\alpha\beta} z dz \quad \text{avec } \alpha, \beta = x, y \quad (\text{IV-14})$$

Avec  $h$  l'épaisseur de la membrane.

Les contraintes internes  $\sigma_{ij}$  permettent donc la cohésion entre les différentes facettes  $\Omega_{int}$  et  $\Omega_{ext}$  du solide soumis à un chargement extérieur tandis que  $M$  et  $N$  représentent les effets d'extension et de flexion [IMB 91].

Les contraintes internes génèrent des déformations, qui représentent physiquement l'allongement de la distance séparant deux particules proches l'une de l'autre dans la configuration initiale (Fig. IV. 14).

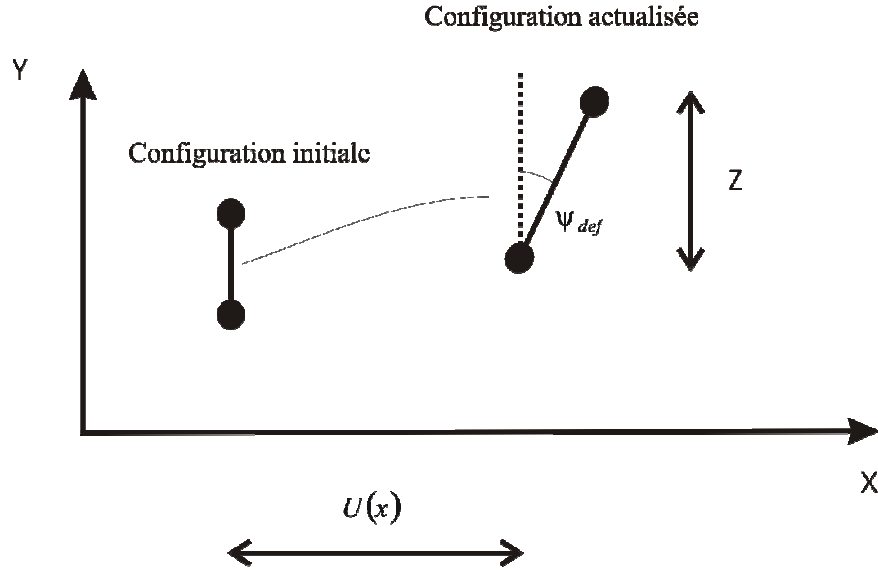


Fig. IV. 14. Schématisation de la déformation.

Pour des variations d'angle peu importantes, nous avons

$$U_x = U(x) + z \psi_{def} \quad (IV-15)$$

$U_x$  : représente le déplacement du point de la facette soumis à la rotation (voir Fig. IV 14).

En reportant (IV-15) dans l'expression générale des déformations, nous aboutissons à :

$$\begin{cases} \varepsilon_x = \frac{\partial U}{\partial x} - z \frac{\partial^2 w}{\partial x^2} \\ \varepsilon_y = \frac{\partial V}{\partial y} - z \frac{\partial^2 w}{\partial y^2} \\ \gamma_{xy} = \frac{\partial U}{\partial x} + \frac{\partial V}{\partial x} - 2z \frac{\partial^2 w}{\partial x \partial y} \end{cases} \quad (IV-16)$$

La loi de Hooke, qui relie les contraintes aux déformations, est présentée sous la forme suivante :

$$\begin{pmatrix} \sigma_x \\ \sigma_y \\ \tau_{xy} \end{pmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{E}{1-\nu^2} & \frac{\nu E}{1-\nu^2} & 0 \\ \frac{\nu E}{1-\nu^2} & \frac{E}{1-\nu^2} & 0 \\ 0 & 0 & G \end{bmatrix} \begin{pmatrix} \varepsilon_x \\ \varepsilon_y \\ \gamma_{xy} \end{pmatrix} \quad (IV-17)$$

$E$ ,  $\nu$ ,  $G$  représentent respectivement le module de Young, le coefficient de poisson et le module de cisaillement.

En reportant (IV-17), (IV-16) dans (IV-13) et (IV-14), nous aboutissons à une expression des efforts internes en fonction des déplacements :

$$\begin{cases} N_x = \frac{E}{1-\nu^2} h \left( \frac{\partial U}{\partial x} + \nu \frac{\partial V}{\partial y} \right) \\ N_y = \frac{E}{1-\nu^2} h \left( \frac{\partial V}{\partial y} + \nu \frac{\partial U}{\partial x} \right) \\ N_{xy} = Gh \left( \frac{\partial U}{\partial y} + \frac{\partial V}{\partial x} \right) \end{cases} \quad (\text{IV-18})$$

et :

$$\begin{cases} M_x = \frac{Eh}{1-\nu^2} \left( \frac{\partial \psi_x}{\partial x} + \nu \frac{\partial \psi_y}{\partial y} \right) \\ M_y = \frac{Eh}{1-\nu^2} \left( \frac{\partial \psi_y}{\partial y} + \nu \frac{\partial \psi_x}{\partial x} \right) \\ M_{xy} = M_{yx} = 2G \frac{h^3}{12} \frac{\partial \psi_{xy}}{\partial x} \end{cases} \quad (\text{IV-19})$$

Etant donné que nous notre modèle est composé d'éléments discrets, nous pouvons utiliser un schéma aux différences finies pour décrire l'énergie de déformation du système :

$$\begin{aligned} \bar{U} = & \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{NTN} \left[ D \left( \frac{\Delta \psi_{x_i}}{\Delta x} + \nu \frac{\Delta \psi_{y_i}}{\Delta y} \right) \Delta y_i (\psi_{x_i} - \psi_{x_{i-1}}) + D \left( \frac{\Delta \psi_{y_i}}{\Delta y} + \nu \frac{\Delta \psi_{x_i}}{\Delta x} \right) \Delta x_i (\psi_{y_i} - \psi_{y_{i-1}}) \right] \\ & + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{NTL} k_i w_i^2 \\ & + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{NTN} \left[ D \left( \frac{\Delta U_i}{\Delta x} + \nu \frac{\Delta V_i}{\Delta y} \right) \Delta y_i (U_i - U_{i+1}) + D \left( \frac{\Delta V_i}{\Delta y} + \nu \frac{\Delta U_i}{\Delta x} \right) \Delta x_i (V_i - V_{i+1}) \right] \end{aligned} \quad (\text{IV-20})$$

où

$$D = \frac{E}{1-\nu^2}$$

$E, \nu$  : représentent respectivement le module de Young et le coefficient de poisson.

Cette expression est donc la représentation de l'énergie de déformation totale du système discret composé de la plaque et des liaisons.

#### IV. 5. 2. Energie cinétique du système

L'énergie cinétique est un travail relatif le mouvement d'une masse, soit ici l'ensemble des masses discrètes du système. Dans un cadre général, l'énergie cinétique correspond au travail nécessaire au déplacement d'une masse, ce qui revient à écrire [ELN 90]:

$$T = \int F du \quad (\text{IV-21})$$

En utilisant la loi fondamentale de la dynamique puis en la reportant dans (IV-21), nous aboutissons à :

$$T = \frac{1}{2} m \left( \frac{du(t)}{dt} \right)^2 \quad (IV-22)$$

D'une manière identique à l'énergie potentielle, l'énergie cinétique du système est calculée pour une cellule de base puis assemblée sur l'ensemble de la structure discrète par sommation.

#### IV. 5. 2. 1. Energie cinétique en flexion (plaque)

Le mouvement en flexion fait appel aux variables cinématiques  $\psi$ ,  $w$ , ce pour chaque nœud (Fig. IV. 15).

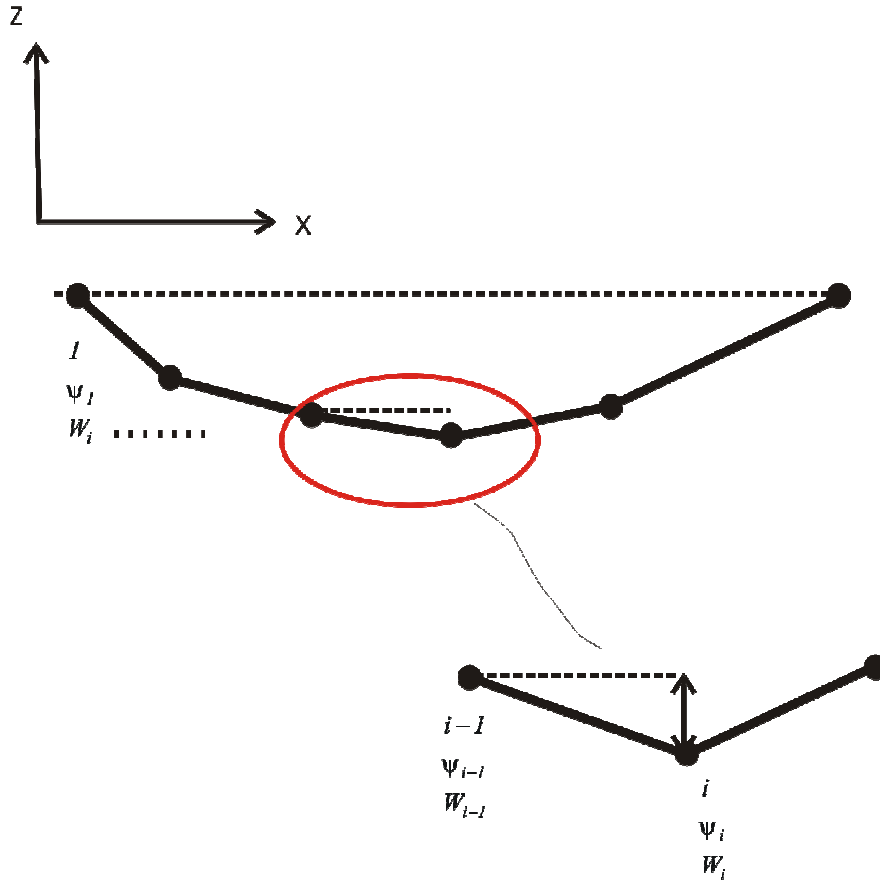


Fig. IV. 15. Relation entre les flèches des nœuds adjacents.

Pour un nœud  $i$  quelconque, nous avons :

$$w_i = w_{i-1} + l_{i,i-1} \sin \psi_{i-1} \quad (IV-23)$$

où  $l_{ij}$  est la distance entre les nœuds  $i$  et  $j$ .

Pour le cas de rotations faibles, nous pouvons écrire :

$$w_i \approx w_{i-1} + l_{i,i-1} \psi_{i-1}^x \quad (IV-24)$$

En appliquant ce raisonnement à toutes les flèches des nœuds, nous aboutissons au système:

$$\begin{cases} w_i = w_{i-1} + l_{i,i-1} \psi_{i-1}^x \\ w_{i-1} = w_{i-2} + l_{i-1,i-2} \psi_{i-2}^x \\ \dots\dots\dots \\ w_1 = w_1 \end{cases} \quad (IV-25)$$

En reportant les expressions récurrentes les unes par rapport aux autres, nous obtenons :

$$w_i = w_1 + \sum_{k=2}^i l_{k,k-1} \psi_{k-1}^x \quad (IV-26)$$

avec  $l_{ii-1}$  la distance entre les nœuds  $i$  et  $i-1$ .

La détermination de l'expression de l'énergie cinétique du nœud  $i$  nécessite le calcul de la dérivée par rapport au temps du déplacement vertical (flèche) :

$$\frac{dw_i}{dt} = \frac{dw_1}{dt} + \sum_{k=2}^i l_{k,k-1}^x \frac{d\psi_k^x}{dt} \quad (IV-27)$$

L'énergie cinétique est relative au mouvement et à une masse tandis que l'énergie de déformation fait appel à la notion de déformation, donc à tous les modes de déformation représentés par les ressorts (dans les diverses directions), ce qui conduit à :

$$T_i^{flex} = \frac{1}{2} m_i \left[ \frac{dw_1}{dt} + \sum_{k=2}^i l_{k,k-1}^x \frac{d\psi_k^x}{dt} \right]^2 \quad (IV-28)$$

#### IV. 5. 2. 2. Energie cinétique en extension (plaque)

L'énergie cinétique en extension pour une cellule composée d'une masse reliée à deux ressorts comporte les deux contributions relativement aux deux directions :

$$T_i^{ext} = \frac{1}{2} m_i \left[ \left( \frac{dU_i}{dt} \right)^2 + \left( \frac{dV_i}{dt} \right)^2 \right] \quad (IV-28')$$

#### IV. 5. 2. 3. Energie cinétique en extension (liaisons)

Les liaisons plaque- paroi sont sujettes à un seul mode de déformation : l'extension dans le sens  $z$ . L'énergie cinétique dans ce cas est donc donnée par:



$$T_i^{liais} = \frac{1}{2} m_i \left( \frac{dw_i}{dt} \right)^2 \quad (IV-29)$$

L'énergie cinétique totale du système est alors égale à la contribution de toutes les cellules de base, et ce relativement aux différents modes de déformations :

$$T = \frac{1}{2} \left( \sum_{i=1}^{NTN} m_i \left[ \frac{dw_1}{dt} + \sum_{k=2}^i l_{k,k-1}^x \frac{d\psi_k^x}{dt} \right]^2 + \sum_{i=1}^{NTN} m_i \left[ \left( \frac{dU_i}{dt} \right)^2 + \left( \frac{dV_i}{dt} \right)^2 \right] + \sum_{i=1}^{NTL} m_i \left( \frac{dw_i}{dt} \right)^2 \right) \quad (IV-29')$$

Dans le but de résoudre numériquement le système, nous passons à un schéma aux différences finies, soit:

$$T = \frac{1}{2} \left( \sum_{i=1}^{NTN} m_i \left[ \frac{\Delta w_1}{\Delta t} + \sum_{k=2}^i l_{k,k-1}^x \frac{\Delta \psi_k^x}{\Delta t} \right]^2 + \sum_{i=1}^{NTN} m_i \left[ \left( \frac{\Delta U_i}{\Delta t} \right)^2 + \left( \frac{\Delta V_i}{\Delta t} \right)^2 \right] + \sum_{i=1}^{NTL} m_i \left( \frac{\Delta w_i}{\Delta t} \right)^2 \right) \quad (IV-30)$$

#### IV. 6. Modélisation de la rupture des liaisons moléculaires

Cette section donne une généralisation du modèle de rupture développé en 2D (chapitre III), avec une distribution spatiale de la force limite de rupture qui repose sur l'utilisation de la théorie des processus stochastiques. Cette partie fait donc appel à une généralisation des processus aléatoires unidimensionnels au cas bidimensionnel. De manière identique au cas plan, nous supposons que la rupture d'une fibre ne peut survenir que par traction, dans le cas où la force de traction appliquée à la liaison considérée dépasse la valeur maximale de force que peut supporter cette dernière. Cette dernière est appelée « force limite de rupture », et peut fluctuer par hypothèse d'une fibre à une autre. Cette variation peut être forte ou bien faible, et peut être expliquée de la manière suivante : les liaisons (jonction ligands récepteurs) sont souvent générées à des périodes différentes, donc sous des conditions extérieures variables (par exemple température pression d'écoulement et pH,..etc.), ce qui peut conduire à des différences au niveau des caractéristiques intrinsèques. Vue la complexité des phénomènes mis en cause, nous optons (comme au chapitre III) pour la description de cette fluctuation spatiale des limites de rupture par une méthode probabiliste basée sur les processus aléatoires.

La description de la propagation de la rupture sur les liaisons de l'interface met en jeu deux paramètres : la force appliquée à chaque liaison ainsi que sa limite de rupture. La première grandeur est purement déterministe puisqu'elle est basée sur une distribution des forces extérieures appliquées aux différentes liaisons dans une configuration donnée (Fig. IV. 16). Cette distribution est supposée linéaire décroissante dans le sens de l'écoulement, ce qui a un

sens physique évident : la fibre d'extrémité est la plus sollicitée, et cette action va en diminuant jusqu'à l'autre extrémité (Fig. IV. 16). La rupture de la fibre  $i$  a lieu si:

$$F(x_i, y_i, t) \geq \tilde{F}_{rupt}^{rand}(x_i, y_i) \quad (IV-31)$$

avec  $F(x_i, y_i, t)$  et  $\tilde{F}_{rupt}^{rand}(x_i, y_i)$  respectivement la force appliquée à la fibre  $i$  et sa force limite de rupture.

#### IV. 6. 1. Forces appliquées aux liaisons moléculaires

La première étape nécessaire à l'étude de la rupture est la détermination de la force appliquée à chaque liaison, sous l'effet des chargements extérieurs (Van der Waals, fluide et répulsion). Elle nécessite donc la mise en place d'hypothèses sur la forme de cette distribution basées sur des constatations visuelles relatives au rolling. Ces hypothèses représentent donc une certaine schématisation de la distribution de la force extérieure (Fig. IV. 16).

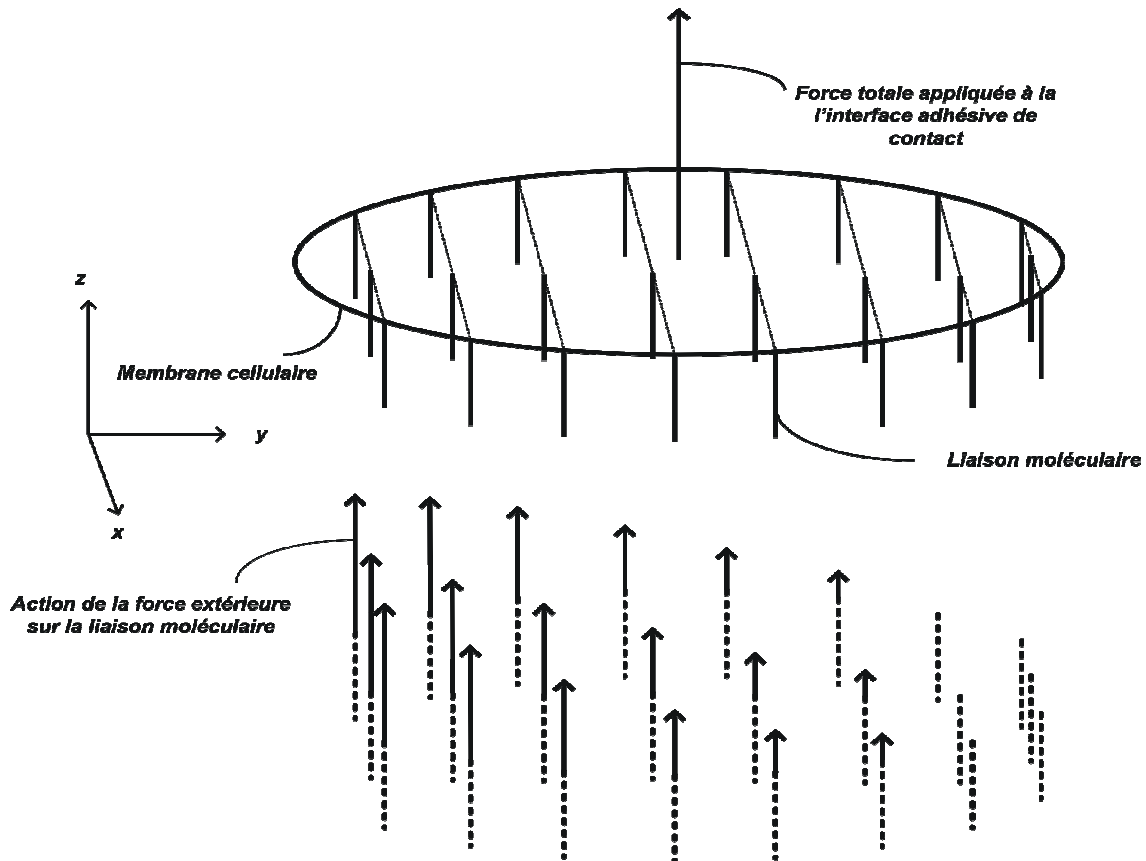


Fig. IV. 16. Distribution des forces extérieures sur les liaisons plaque-paroi.

Cette schématisation est caractérisée par un nombre donné de liaisons pour chaque rangée transversale  $j$  :  $n^{(j)}$  ainsi qu'une distribution décroissante linéaire dans le sens longitudinal et

uniforme dans le sens transversal. L'équilibre entre les forces extérieures et les forces appliquées aux nœuds, par rangées (Fig. IV. 16), se traduit par:

$$F_{tot} = \sum_{(1)} F_i^{(1)} + \sum_{(2)} F_j^{(2)} + \dots + \sum_{(NR-1)} F_k^{(NR-1)} \quad (IV-32)$$

$NR$  : représente le nombre total de rangées (voir Fig. IV. 17).

Sachant que dans le sens transversal, les forces reprises par les nœuds sont supposées égales (distribution uniforme), on peut écrire:

$$\left\{ \begin{array}{l} \sum_{(1)} F_i^{(1)} = n^{(1)} F_i^{(1)} \\ \sum_{(2)} F_i^{(2)} = n^{(2)} F_i^{(2)} \\ \dots\dots\dots \\ \sum_{NR-1} F_k^{(NR-1)} = n^{(NR-1)} F_k^{(NR-1)} \end{array} \right. \quad (IV-33)$$

Nous aboutissons donc à:

$$F_{tot} = n^{(1)} F_i^{(1)} + n^{(2)} F_2^{(2)} + \dots + n^{(NR-1)} F_{NR-1}^{(NR-1)} \quad (IV-34)$$

qui représente la relation entre la force totale extérieure et les forces appliquées aux liaisons (Fig. IV. 16-17).

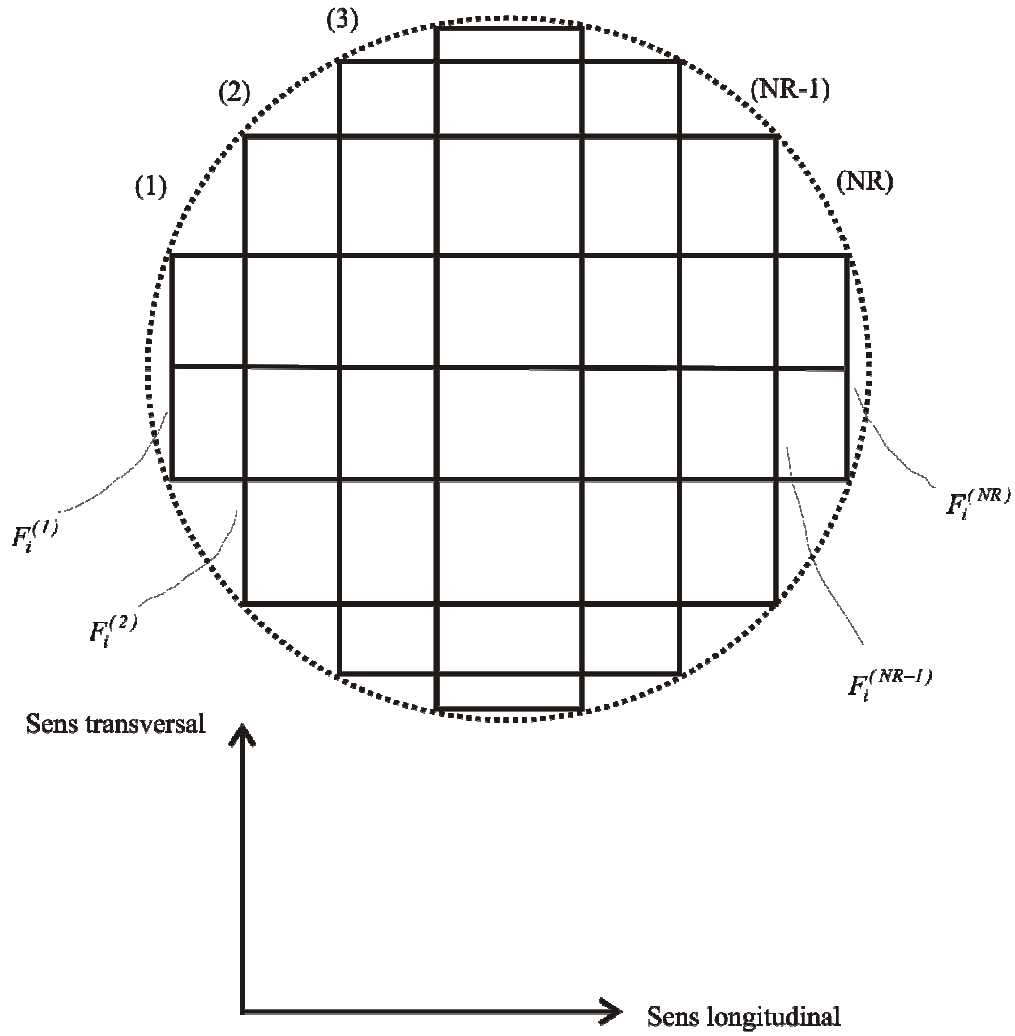


Fig. IV. 17. Vue de haut des forces reprises par les liaisons par rangées transversales.

La relation de proportionnalité entre les forces sur une rangée longitudinale centrale (Fig. IV. 18) donne :

$$\left\{ \begin{array}{l} F_i^{(2)} = \left( \frac{l_2}{l_1} \right) F_i^{(1)} \\ F_i^{(3)} = \left( \frac{l_3}{l_1} \right) F_i^{(1)} \\ \dots\dots\dots \\ F_i^{(NR-1)} = \left( \frac{l_{NR-1}}{l_1} \right) F_i^{(1)} \end{array} \right. \quad (IV-35)$$

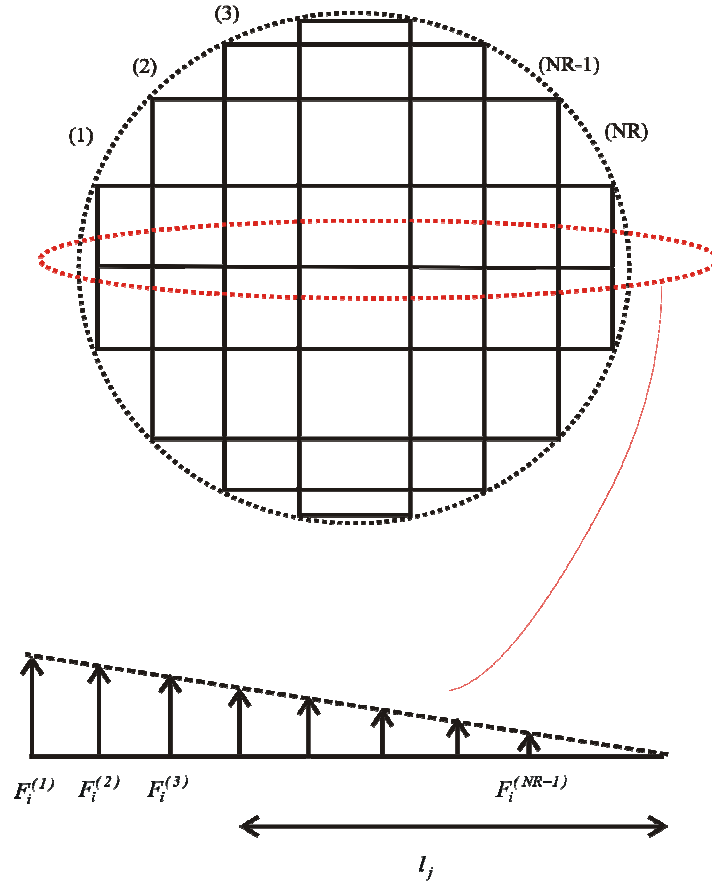


Fig. IV. 18. Relation de proportionnalité longitudinale entre forces appliquées à la même rangée.

En prenant en compte (IV-33), (IV-34) et la distribution uniforme à l'instant  $t$  dans le sens transversal, nous aboutissons à :

$$F_{tot}(t) = n^{(1)}F_i^{(1)}(t) + n^{(2)}\left(\frac{l_2}{l_1}\right)F_i^{(1)}(t) + \dots + n^{(NR-1)}\left(\frac{l_{NR-1}}{l_1}\right)F_i^{(NR-1)}(t) \quad (IV-36)$$

Ce qui nous permet d'exprimer la force d'extrémité de la rangée centrale :

$$F_i^{(1)}(t) = \frac{F_{tot}(t)}{n^{(1)} + \sum_{j=1}^{NR-1} n^{(j)}\left(\frac{l_{j+1}}{l_j}\right)} \quad (IV-37)$$

L'expression des autres forces est obtenue ensuite par proportionnalité (IV-34).

#### IV. 6. 2. Limites de rupture des liaisons moléculaires

Le deuxième paramètre nécessaire à la description du mécanisme de rupture en traction d'une fibre quelconque est la force maximale que peut supporter cette liaison avant de rompre. Ce

paramètre représente ce qu'on appelle la force limite de rupture de la fibre considérée. En utilisant une approche analogue à celle du chapitre III (approche probabiliste), nous déterminons la limite de rupture de chaque liaison à partir de la limite de la rupture de l'ensemble de l'interface. Cette dernière est une quantité déterministe (qu'on considère comme une donnée pour notre modèle) et peut être déterminée expérimentalement par exemple au moyen d'un essai de traction par micro pipette. Le modèle ne sert donc qu'à faire une distribution spatiale probabiliste d'une quantité déterministe connue a priori. Décrire la propagation du phénomène de rupture nécessite aussi la mise en place d'hypothèses. Nous supposons que le phénomène de propagation des ruptures est analogue à une avalanche, c'est à dire qu'il peut s'arrêter à tout moment ou bien aller jusqu'au bout. Dans cette optique, nous généralisons les concepts utilisés et développés dans le chapitre précédent. La distribution se fait par la génération d'un processus aléatoire normé qui est rapporté à la moyenne :

$$\tilde{F}_{rupt}^{rand}(x_i, y_i) = F_0 \left( 1 + \delta_p \frac{f_{rand}(x_i, y_i)}{f_{max}} \right) \quad (IV-38)$$

$F_0$  est la force moyenne de rupture d'une fibre, rapportée à la valeur globale (expérimentale) de rupture de l'interface,  $\delta_p$  le pourcentage maximal de fluctuation du processus stochastique,  $f_{rand}(x_i, y_i)$  le processus gaussien généré au moyen de l'approche spectrale de Shinozuka [SHI 99] et  $f_{max}$  la valeur maximale de ce processus. Le processus est généré par :

$$f_{rand}(x_i, y_i) = \sqrt{2} \operatorname{Re} \left\{ \sum_{m=0}^{M_1-1} \sum_{n=0}^{M_2-1} \sqrt{4 S_{f_0 f_0}(k_{1m}, k_{2n}) \Delta k_1 \Delta k_2} e^{i\phi_{mn}} e^{i(k_{1m}x + k_{2n}y)} \right\} \quad (IV-39)$$

où  $\Delta k_1$  et  $\Delta k_2$  sont les pas de discrétisation des nombres d'onde,  $(k_{1m}, k_{2n})$  les nombres d'onde dans les deux directions,  $(x_i, y_i)$  les positions coordonnées ( $x_i = i\Delta x$ ;  $y_i = i\Delta y$ ). Ces dernières sont fonction du nombre de points de discrétisation spectrale,  $(M_1, M_2)$  [SHI 99]. Les pas de discrétisation spatiale sont donnés par :

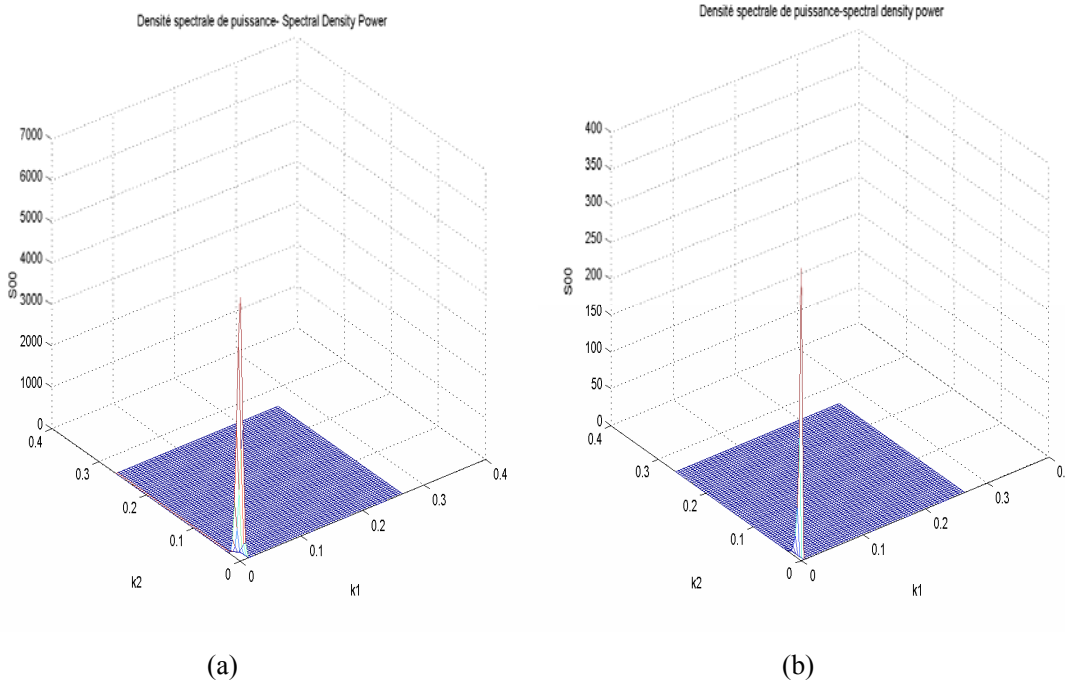
$$\begin{cases} \Delta x = \frac{L_x}{M_1} \\ \Delta y = \frac{L_y}{M_2} \end{cases} \quad (IV-40)$$

$L_x$  et  $L_y$  sont les périodes de répétition du processus dans les directions  $x$  et  $y$  respectivement et  $\Delta k_1 = k_{1u}/N_1$ ;  $\Delta k_2 = k_{2u}/N_2$  sont les pas de discrétisation du nombre d'ondes.

Par souci de simplicité, nous utilisons en première approche une expression de densité spectrale de puissance (DSP) de la forme [SHI 99- SHI 72] :

$$S_{f_0 f_0}(k_1, k_2) = \sigma^2 \frac{b_1 b_2}{4\pi} e^{-\left[ \left( \frac{b_1 k_1}{2} \right)^2 + \left( \frac{b_2 k_2}{2} \right)^2 \right]} \quad (\text{IV-41})$$

Avec  $\sigma$  l'écart type,  $b_1$  et  $b_2$  sont les distances de corrélation dans les deux directions  $x$  et  $y$ ,  $k_1$  et  $k_2$  sont les nombres d'ondes dans ces deux directions. La forme de la DSP dépend de divers paramètres (voir annexe) dont la valeur limite du nombre d'onde  $k_u$ . En faisant varier ce paramètre dans les deux directions, nous aboutissons à :



(a) (b)  
 Fig. IV. 19. Forme de la DSP pour  $k_{1u} = k_{2u} = 0.06699 \text{ rd/nm}$  (a) et  $k_{1u} = k_{2u} = 0.10467 \text{ rd/nm}$  (b) (voir annexe).

Lorsqu'une fibre casse, la force qui lui était appliquée est redistribuée sur les fibres restantes sous une forme décroissante (par hypothèse) linéaire (voir Fig. IV 19). Cette rupture conduit donc à une augmentation de la force supportée par les liaisons qui sont adjacentes à la liaison rompue et qui sont contenues dans un domaine circulaire de rayon  $R_D$  dont le centre correspond à la liaison rompue (Fig. IV. 20). Cette augmentation (saut) de force sur certaines liaisons conduit à un saut de déplacement qu'il faut aussi déterminer.

A l'instant  $t$ , si la fibre  $i$  de la rangée  $j$  casse, ceci génère un saut de force  $\Delta F(t + \Delta t)$  sur les fibres restantes (Fig. IV. 20), si on considère la numérotation comprenant successivement le numéro de la rangée horizontale  $j$  et celui de la rangée verticale  $i$ , et dans le cas d'un domaine composé de huit (8) liaisons, nous avons:

$$F_i^j(t) = \Delta F_i^{j-1} + \Delta F_i^{j+1} + \Delta F_{i-1}^{j-1} + \Delta F_{i-1}^j + \Delta F_{i-1}^{j+1} + \Delta F_{i+1}^{j-1} + \Delta F_{i+1}^j + \Delta F_{i+1}^{j+1} \quad (IV-42)$$

Nous supposons que la distribution de la force est symétrique, d'où l'expression des sauts de force (voir Fig. IV. 20):

$$\begin{cases} \Delta F_{i+1}^{j+1} = \Delta F_{i+1}^j \\ \Delta F_{i+1}^{j+1} = \Delta F_{i+1}^j \\ \Delta F_{i+1}^{j+1} = \Delta F_{i+1}^j \end{cases} \quad (IV-43)$$

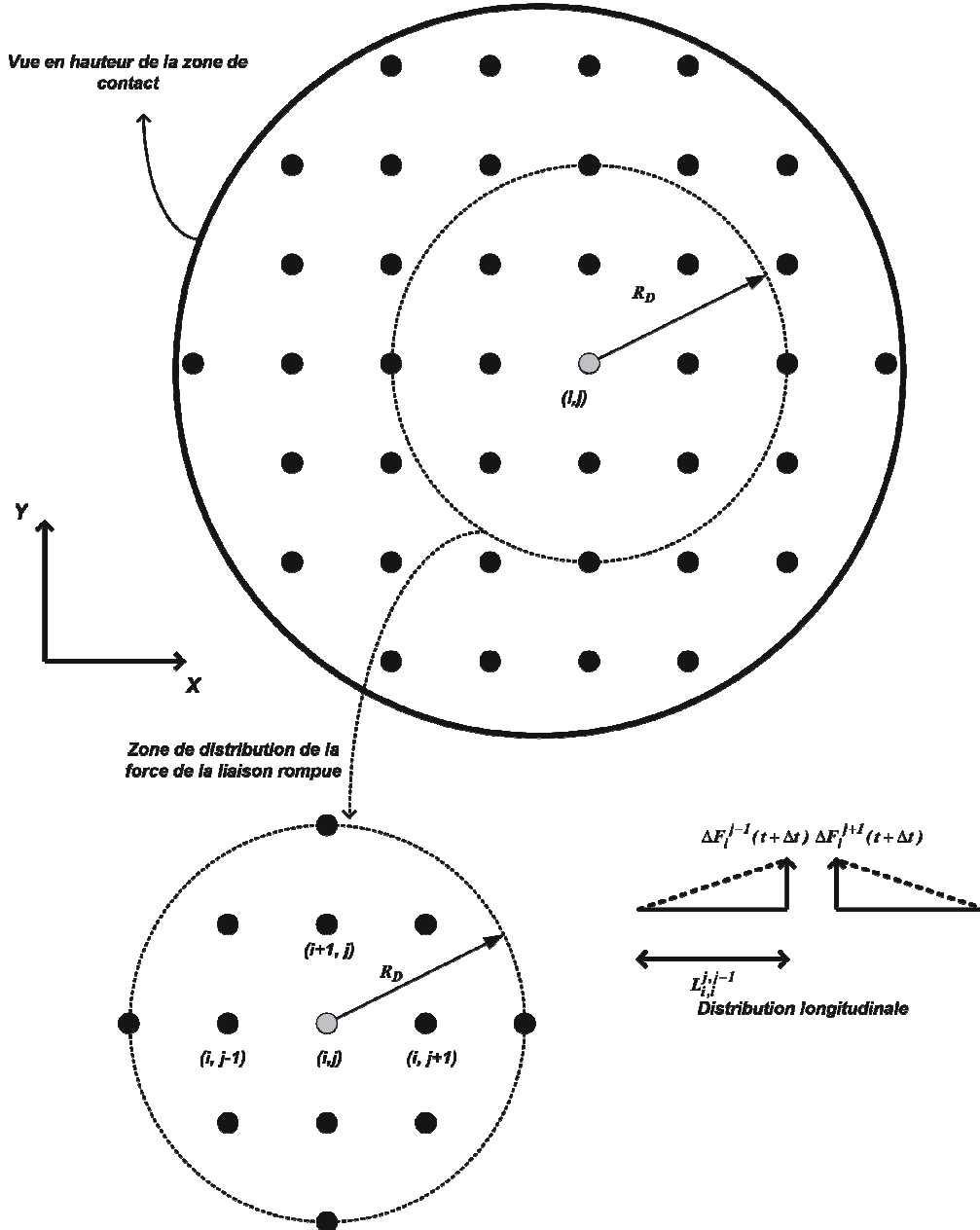


Fig. IV. 20. Répartition de la force appliquée à  $(i,j)$  sur les liaisons restantes dans la zone de répartition de rayon  $R_D$ .



Nous pouvons donc écrire :

$$F_i^j(t) = 4\Delta F_{T+1}^j + \Delta F_{i-1}^{j-1} + \Delta F_{i-1}^{j+1} + \Delta F_{i+1}^{j-1} + \Delta F_{i+1}^{j+1} \quad (\text{IV-44})$$

En utilisant la linéarité de la distribution et l'équation (IV-44), nous aboutissons à :

$$\Delta F_{i+1}^j(t + \Delta t) = \frac{F_i^j(t)}{4 + (R_D - L_{i,i+1}^{j,j})} \times \frac{1}{(4R_D - 4L_{i,i+1}^{j,j} - L_{i+1,i-1}^{j,j-1} - L_{i+1,i-1}^{j,j+1} - L_{i+1,i+1}^{j,j-1} - L_{i+1,i+1}^{j,j+1})} \quad (\text{IV-45})$$

Les autres sauts de force sont obtenus par :

$$\left\{ \begin{array}{l} \Delta F_{i+1}^{j+1} = \left( \frac{R_D - L_{i,i+1}^{j,j} - L_{i+1,i+1}^{j,j+1}}{R_D - L_{i,i+1}^{j,j}} \right) \Delta F_{i+1}^j \\ \Delta F_{i+1}^{j-1} = \left( \frac{R_D - L_{i,i+1}^{j,j} - L_{i+1,i+1}^{j,j-1}}{R_D - L_{i,i+1}^{j,j}} \right) \Delta F_{i+1}^j \\ \Delta F_{i-1}^{j-1} = \left( \frac{R_D - L_{i,i+1}^{j,j} - L_{i+1,i-1}^{j,j-1}}{R_D - L_{i,i+1}^{j,j}} \right) \Delta F_{i+1}^j \\ \Delta F_{i-1}^{j+1} = \left( \frac{R_D - L_{i,i+1}^{j,j} - L_{i+1,i-1}^{j,j+1}}{R_D - L_{i,i+1}^{j,j}} \right) \Delta F_{i+1}^j \\ \Delta F_{i+1}^{j+1} = \Delta F_{i+1}^j \\ \Delta F_{i+1}^{j-1} = \Delta F_{i+1}^j \\ \Delta F_{i+1}^{j+1} = \Delta F_{i+1}^j \end{array} \right. \quad (\text{IV-46})$$

Les autres sauts de force sont déduits par relations de proportionnalité résultant des principes de redistribution de la force appliquée à la liaison rompue.

Paramètre
$\delta_p = 14\%$
$b_1 = 100; b_2 = 200 \text{ nm}$
$F_0 = 0.07 \text{ nN}$ ;
$K_{1u} = K_{2u} = 0.06699 \text{ rd / nm}$

Tableau IV. 1. Valeurs des paramètres de calcul.

Rappelons que la DSP (densité spectrale de puissance) est un paramètre qui caractérise la distribution fréquentielle du signal étudié, c'est-à-dire qu'elle renseigne sur les fréquences prépondérantes qui constituent le processus. Nous remarquons sur les figures 19 (a) et (b) que la DSP est sensible aux paramètres qui la caractérisent, par exemple les limites supérieures des nombres d'onde. En utilisant la DSP présentée par (IV-41) pour une interface de contact cellule-paroi de forme circulaire composée de 100 liaisons, de force limite de rupture totale de 0.07 nN, et un écart maximal de fluctuation de 14%, nous obtenons une distribution des limites de rupture décrite dans la figure suivante (Tableau. IV. 1).

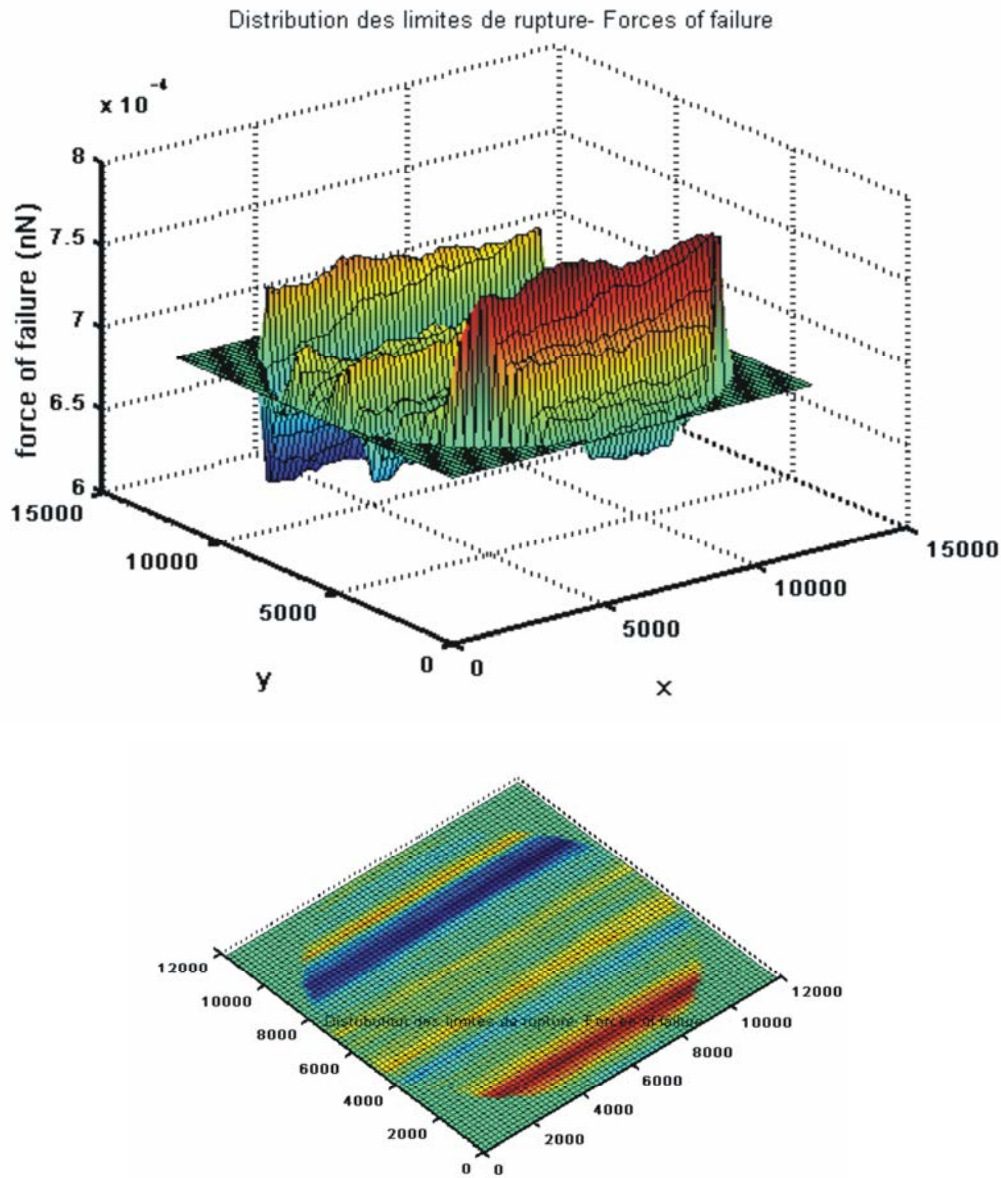


Fig. IV. 21. Fluctuation spatiale des limites de rupture des liaisons d'une interface de contact circulaire de forme circulaire de diamètres 12000nm et  $M_1 = M_2 = 64; N_1 = N_2 = 16, \sigma = 1, b_1 = 100 \text{ nm}, b_2 = 200 \text{ nm}$

Cette fluctuation (14%) apparaît dans les deux directions avec une valeur maximale identique (14%), en conséquence de la présence des angles de déphasage aléatoire dans l'équation (IV-39), ce qui apparaît dans la figure suivante:

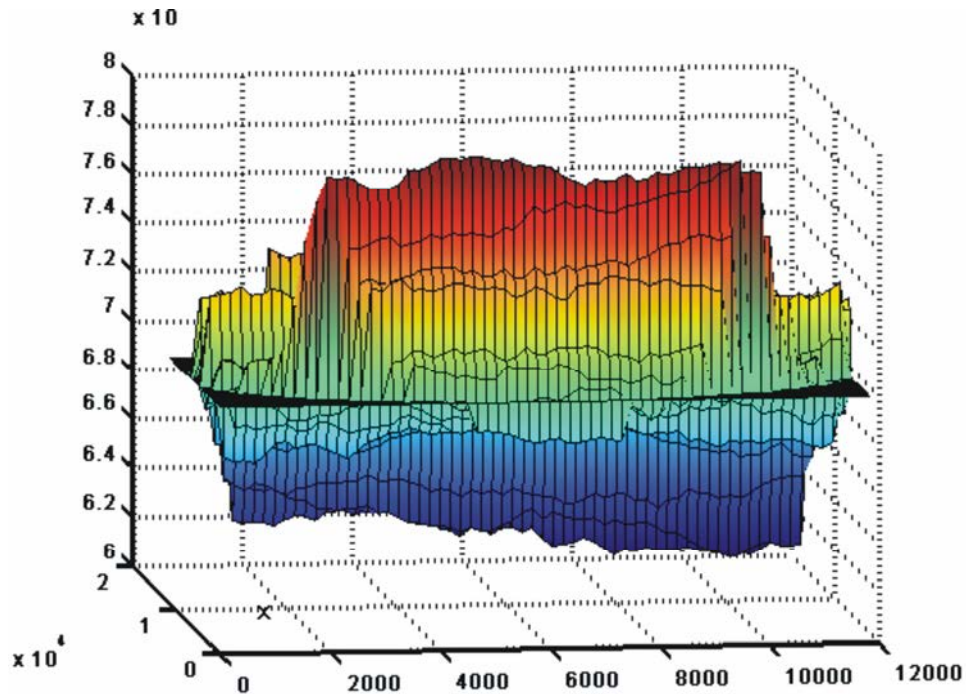


Fig. IV. 22. Fluctuation transversale des limites de rupture.

L'application d'une sollicitation périodique (fluide) de valeur maximale égale à  $0.1nN$  conduit à une évolution temporelle des évènements de rupture de la forme suivante:

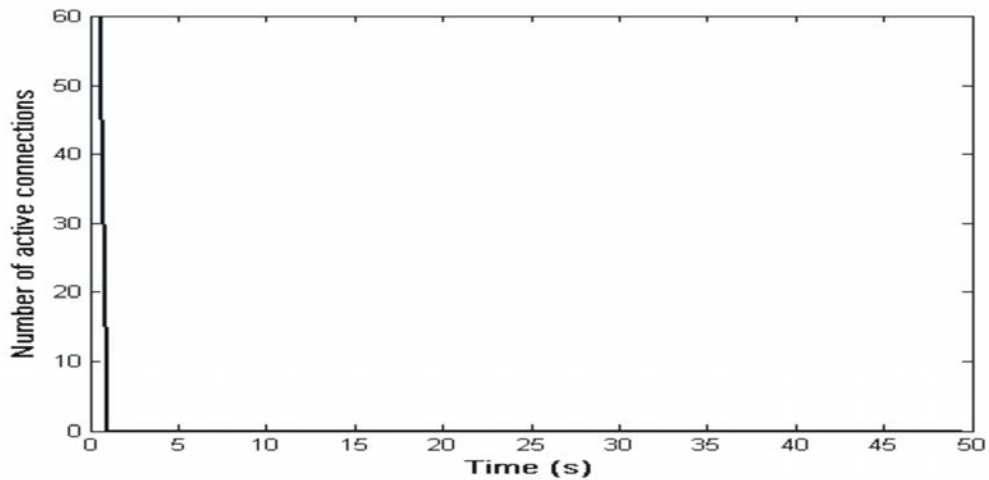
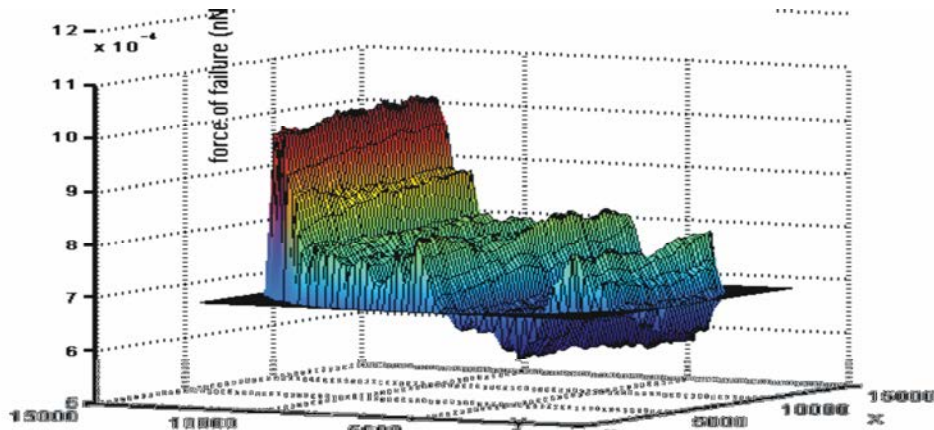


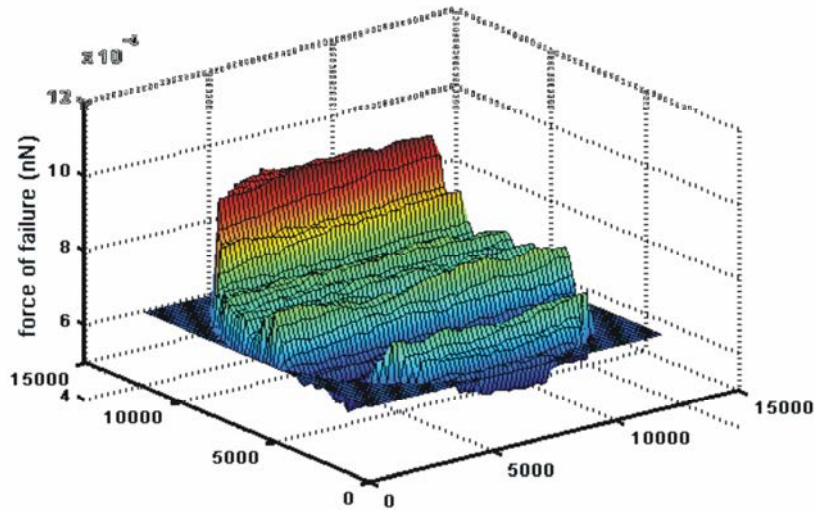
Fig. 23. Evolution temporelle des évènements de rupture des liaisons de l'interface.

Cette force extérieure, appliquée à une interface de contact cellule paroi circulaire composée initialement de 60 liaisons (jonctions ligand-récepteur) conduit à une rupture totale de l'interface au bout d'environ 1s de sollicitation. Le sens et la vitesse de rupture des liaisons dépendent fortement de la forme des fluctuations spatiales des limites de rupture de ces liaisons ainsi que de l'intensité des efforts extérieurs appliqués. La forme de la fluctuation des limites de rupture dépend à des degrés divers des valeurs des paramètres servant à la détermination du processus aléatoire (équation IV- 39).

Le facteur influant nettement sur cette distribution est le paramètre de proportionnalité  $\delta_p$ , qui agit nettement sur l'écart maximal entre la valeur moyenne de la limite de rupture de l'interface ( $0.07nN$  dans notre calcul) et la valeur maximale calculée (Fig. IV. 24).



(a)



(b)

Fig. IV. 24. Influence du paramètre de proportionnalité  $\delta_p$  : 14% (a) et 15% (b)

Nous pouvons remarquer que la valeur maximale de la limite de rupture est proportionnelle à l'augmentation de  $\delta_p$ , ce qui correspond à une augmentation variant d'environ  $8 \text{ nN}$  à  $10 \text{ nN}$ . Le second paramètre étudié concerne l'influence du nombre de discrétisation du domaine fréquentielle (nombre d'onde). Il agit ainsi sur le degré de variation de la force limite de rupture entre deux liaisons adjacentes. Nous pouvons remarquer en comparant la figure (IV. 25) avec la figure (IV. 21) que la variation est moins brusque pour  $(M_1 = M_2 = 20; N_1 = N_2 = 10)$  que pour  $M_1 = M_2 = 64; N_1 = N_2 = 16$ .

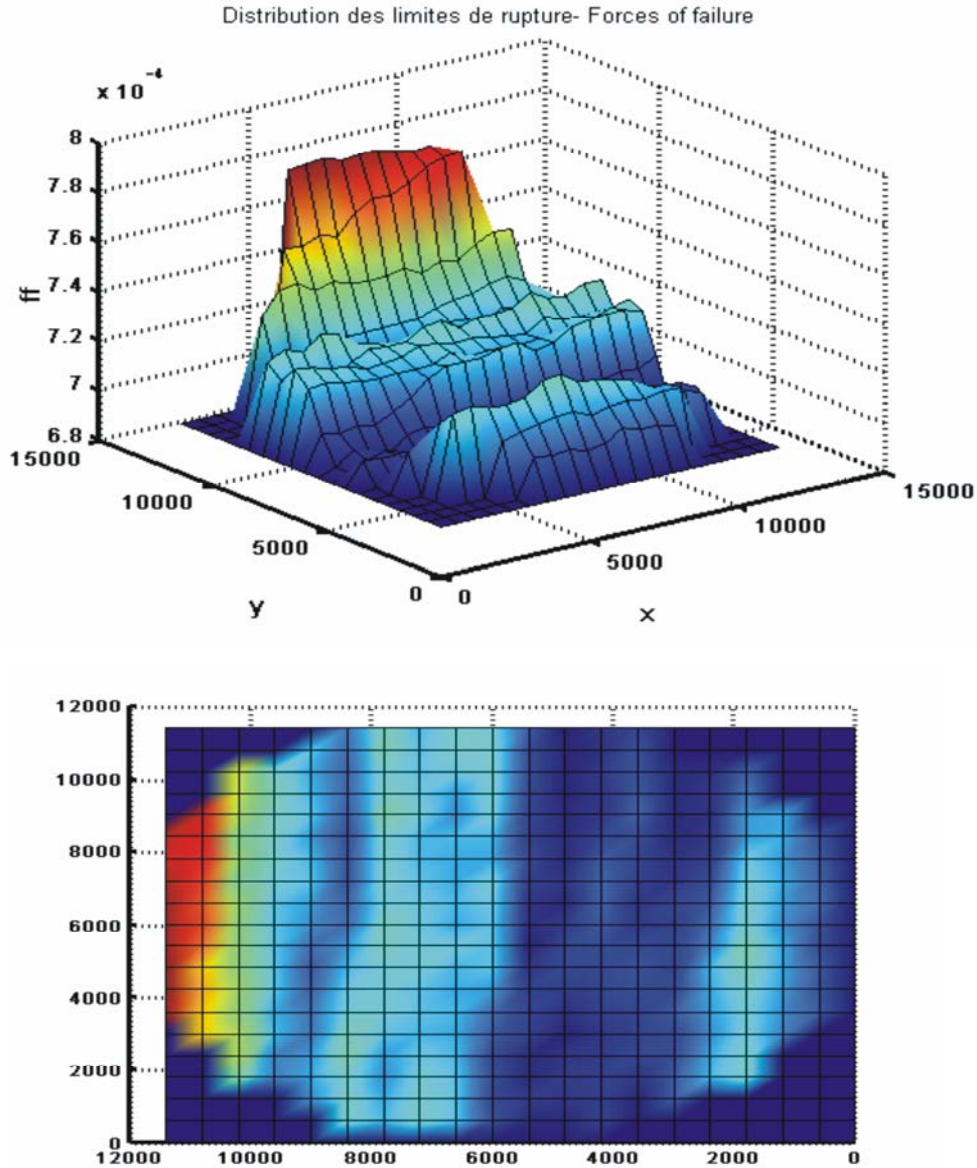


Fig. IV. 25. Fluctuation spatiale de la force de rupture pour  $(M_1 = M_2 = 20; N_1 = N_2 = 10)$ .

Le troisième facteur pouvant influencer est la valeur limite du nombre d'onde  $K_u$ . Ce dernier agit directement sur la périodicité du processus généré via la relation  $K_{1u} = \frac{2\pi \Delta x M_1}{L_x}$  qui est aussi valable pour la deuxième direction  $y$ . L'augmentation de  $K_{1u}$  et  $K_{2u}$  fait perdre cette périodicité ; ceci correspond au cas où l'égalité  $K_{1u} = \frac{2\pi \Delta x M_1}{L_x}$  n'est pas vérifiée. Les allures des distributions des limites de rupture de l'interface dépendent des valeurs des différents paramètres (de la Fig. IV. 21 à la Fig. IV. 26).

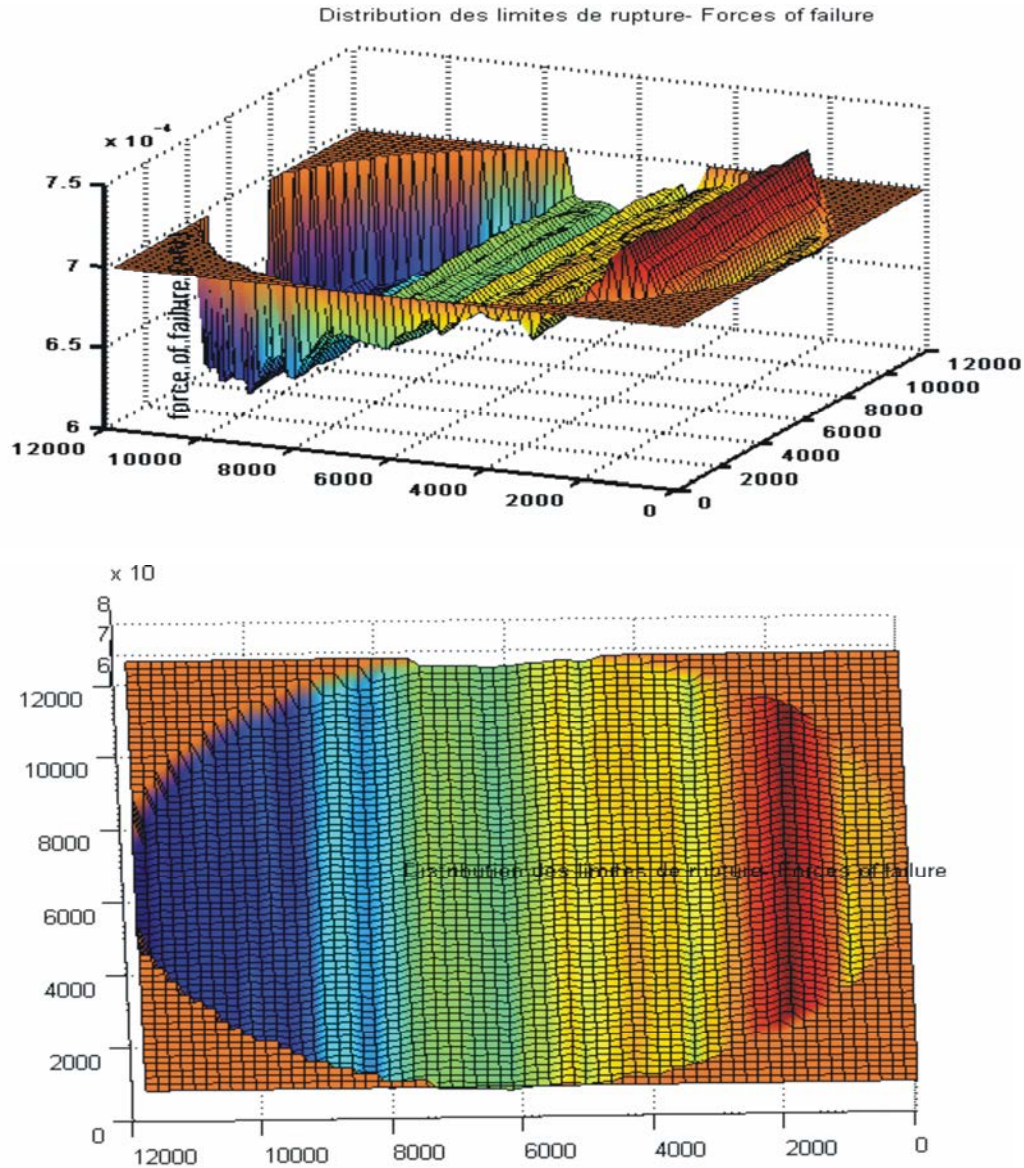


Fig. IV. 26. Fluctuation de la force limite dans le cas  $K_{1u} = K_{2u} = 1rd / nm$

#### IV. 7. Modélisation de la création de nouvelles liaisons moléculaires

Cette partie est une généralisation en 3D du concept de création de nouvelles liaisons présenté au chapitre précédent, selon un critère de rapprochement entre un ligand et un récepteur associé. De même que dans le chapitre précédent, les ligands sont assimilés en première approche, à des ressorts linéaires, soumis à des sollicitations extérieures représentées par l'agitation thermique (mouvement brownien des particules de fluide) ainsi qu'à l'affinité chimique (interaction spécifique) entre molécules d'adhésion spécifiques. Cette limitation du nombre de sollicitations agissant sur un ligand  $i$  a pour but la limitation du nombre de paramètres à introduire dans le modèle, dans un but de simplification, mais aussi parce que nombre de phénomènes restent mal expliqués. Le découplage latéral du comportement entre molécules d'adhésion de même nature permet de considérer séparément chaque couple de molécules. En conséquence, nous pouvons schématiser un couple  $i$  ligand-récepteur libre sous la forme donnée par la figure suivante :

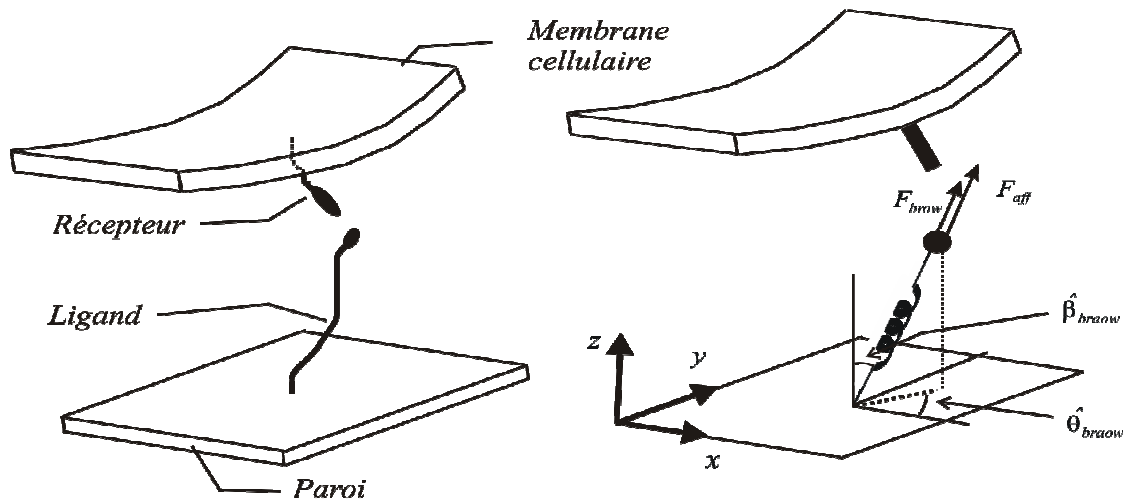


Fig. IV. 27. Schématisation du couple ligand- récepteur «  $j$  ».

Le critère de jonction d'un ligand et d'un récepteur est une extension de ce qui a été présenté dans le chapitre précédent, à savoir :

$$\begin{cases} |x_i^l - x_i^r| \leq \epsilon \\ |y_i^l - y_i^r| \leq \epsilon \\ |z_i^l - z_i^r| \leq \epsilon \end{cases} \quad (IV-47)$$

$(x_i^l, y_i^l, z_i^l), (x_i^r, y_i^r, z_i^r)$  étant respectivement les coordonnées du ligand et du récepteur. Ces dernières sont actualisées selon les expressions :

$$\begin{cases} x_i^r(t) = x_i^l(t - \Delta t) + U_i(t) \\ y_i^r(t) = y_i^l(t - \Delta t) + V_i(t) \\ z_i^r(t) = z_i^l(t - \Delta t) + W_i(t) \end{cases} \quad (\text{IV-47-bis})$$

Le mouvement des deux types de molécules d'adhésion est par hypothèse, le résultat du mouvement mécanique du rolling concernant le récepteur et de la déformation de l'espaceur pour le ligand. Le déplacement des récepteurs peut directement être déduit du rolling, c'est-à-dire que la vitesse de rapprochement des récepteurs de la paroi est égale à la vitesse de rolling. Le vecteur déplacement du ligand correspondant est donné par :

$$\vec{U}_j(t) = \begin{pmatrix} U_j \\ V_j \\ W_j \end{pmatrix} \quad (\text{IV-48})$$

D'une manière identique au chapitre précédent, en utilisant le principe des travaux virtuels, nous pouvons écrire l'équilibre, qui se traduit par des équations différentielles du second ordre :

$$\begin{cases} k_i U_j(t) + m_i \frac{d^2 U_j(t)}{dt^2} = F_{brow_j}^x + F_{aff_j}^x \\ k_i V_j(t) + m_i \frac{d^2 V_j(t)}{dt^2} = F_{brow_j}^y + F_{aff_j}^y \\ k_i W_j(t) + m_i \frac{d^2 W_j(t)}{dt^2} = F_{brow_j}^z + F_{aff_j}^z \end{cases} \quad (\text{IV-49})$$

Les expressions des forces d'affinité et d'agitation thermique sont identiques à celles utilisées pour le cas 2D. Par projection sur les axes du repère  $(x, y, z)$ , nous aboutissons à :

$$\begin{cases} k_i U_j(t) + m_i \frac{d^2 U_j(t)}{dt^2} = (F_{brow_j} + F_{aff_j}) \sin(\hat{\beta}_{rand}(t)) \cos(\hat{\theta}_{rand}(t)) \\ k_i V_j(t) + m_i \frac{d^2 V_j(t)}{dt^2} = (F_{brow_j} + F_{aff_j}) \sin(\hat{\beta}_{rand}(t)) \sin(\hat{\theta}_{rand}(t)) \\ k_i W_j(t) + m_i \frac{d^2 W_j(t)}{dt^2} = (F_{brow_j} + F_{aff_j}) \cos(\hat{\beta}_{rand}(t)) \end{cases} \quad (\text{IV-50})$$

Dans le cas d'un système comportant des phénomènes dissipatifs, l'équation (IV- 50) se généralise sous la forme suivante:



$$\begin{cases} k_i U_j(t) + c_i \frac{dU_j(t)}{dt} + m_i \frac{d^2 U_j(t)}{dt^2} = (F_{brow_j} + F_{aff_j}) \sin(\hat{\beta}_{rand}(t)) \cos(\hat{\theta}_{rand}(t)) \\ k_i V_j(t) + c_i \frac{dV_j(t)}{dt} + m_i \frac{d^2 V_j(t)}{dt^2} = (F_{brow_j} + F_{aff_j}) \sin(\hat{\beta}_{rand}(t)) \sin(\hat{\theta}_{rand}(t)) \\ k_i W_j(t) + c_i \frac{dW_j(t)}{dt} + m_i \frac{d^2 W_j(t)}{dt^2} = (F_{brow_j} + F_{aff_j}) \cos(\hat{\beta}_{rand}(t)) \end{cases} \quad (IV-50')$$

Les paramètres décrits par des processus aléatoires sont les angles d'orientation  $\hat{\beta}_{rand}$ ,  $\hat{\theta}_{rand}$  (Fig. IV. 27) ainsi que la fréquence de sollicitation de l'agitation thermique  $\omega_{Brow}$ . Les sollicitations extérieures correspondent à celles utilisées dans le Chap. III, à savoir:

$$\begin{cases} F_{aff_j} = \frac{4}{k_T T} \left( \frac{\mu_a \mu_b}{4\pi \epsilon_0} \right) \frac{1}{r^7} \\ F_{brow_j} = F_{0_j} \sin(\omega_{brow} t) \end{cases} \quad (IV-51)$$

Ces facteurs extérieurs stochastiques sont donnés par les expressions suivantes :

$$\begin{cases} \hat{\beta}_{rand}(t) = \hat{\beta}_{max} \frac{f_{\beta}^{rand}(t)}{f_{\beta}^{max}} \\ \hat{\theta}_{rand}(t) = \hat{\theta}_{max} \frac{f_{\theta}^{rand}(t)}{f_{\theta}^{max}} \\ \hat{\omega}_{brow}(t) = \hat{\omega}_{max} \frac{f_{\omega}^{rand}(t)}{f_{\omega}^{max}} \end{cases} \quad (IV-52)$$

où  $f_{\beta}^{rand}$ ,  $f_{\theta}^{rand}$ ,  $f_{\omega}^{rand}$  sont respectivement les processus aléatoires gaussien à moyenne nulle qui peuvent être déterminés à partir d'un développement spectral ou bien en utilisant la technique FFT moins gourmande en coût informatique. Ces trois processus sont obtenus par une approche analogue à (III-49') et (III-339), à savoir:

$$f^{rand}(t) = Re \left\{ \sum_{n=0}^M B_n \exp[i(n \Delta \omega)(p \Delta t)] \right\} \quad (IV-53)$$

où  $t$  est la variable temps.

Les différents paramètres de cette expression ont déjà été présentés dans le chapitre IV, il reste à déterminer les paramètres ajustables par rapport aux paramètres fixes. Le paramètre temps de la durée d'observation du phénomène étant fixée, nous obtenons une fréquence de coupure par rapport au nombre de pas de discrétisation spectral  $N$  donnée par :

$$\omega_u = \frac{2 \pi N}{T_{final}} \quad (IV-54)$$

La résolution des équations (IV-50 et IV-50') dans le cas de masses, raideurs et amortissement supposés constants, par des méthodes analytiques peut s'avérer fastidieuse, ce

qui nous conduit à utiliser la méthode des différences finies, d'où la version discrétisée de (IV-50 et IV-50'):

$$\begin{cases} U_i(t) = \frac{\Delta t^2}{m} \left( F_{x_i}(t - \Delta t) - \left(k - \frac{2m}{\Delta t^2}\right) U_i(t - \Delta t) - \frac{m}{\Delta t^2} U_i(t - 2\Delta t) \right) \\ V_i(t) = \frac{\Delta t^2}{m} \left( F_{y_i}(t - \Delta t) - \left(k - \frac{2m}{\Delta t^2}\right) V_i(t - \Delta t) - \frac{m}{\Delta t^2} V_i(t - 2\Delta t) \right) \\ W_i(t) = \frac{\Delta t^2}{m} \left( F_{z_i}(t - \Delta t) - \left(k - \frac{2m}{\Delta t^2}\right) W_i(t - \Delta t) - \frac{m}{\Delta t^2} W_i(t - 2\Delta t) \right) \end{cases} \quad (\text{IV-55})$$

Dans le cas de l'introduction des effets dissipatifs, nous aboutissons à :

$$\begin{cases} U_i(t) = \frac{1}{\left(\frac{m}{\Delta t^2} + \frac{c}{2\Delta t}\right)} \left[ F_{x_i}(t - \Delta t) - \left(k - \frac{2m}{\Delta t^2}\right) U_i(t - \Delta t) - \left(\frac{m}{\Delta t^2} - \frac{c}{2\Delta t}\right) U_i(t - \Delta t) \right] \\ V_i(t) = \frac{1}{\left(\frac{m}{\Delta t^2} + \frac{c}{2\Delta t}\right)} \left[ F_{y_i}(t - \Delta t) - \left(k - \frac{2m}{\Delta t^2}\right) V_i(t - \Delta t) - \left(\frac{m}{\Delta t^2} - \frac{c}{2\Delta t}\right) V_i(t - \Delta t) \right] \\ W_i(t) = \frac{1}{\left(\frac{m}{\Delta t^2} + \frac{c}{2\Delta t}\right)} \left[ F_{z_i}(t - \Delta t) - \left(k - \frac{2m}{\Delta t^2}\right) W_i(t - \Delta t) - \left(\frac{m}{\Delta t^2} - \frac{c}{2\Delta t}\right) W_i(t - \Delta t) \right] \end{cases} \quad (\text{IV-56})$$

La simulation de l'évolution temporelle des paramètres stochastiques du premier couple ligand-récepteur d'une zone composée de 25 liaisons libres dans la configuration initiale et sur une durée de 50s conduit aux allures suivantes des paramètres stochastiques en fonction du temps :

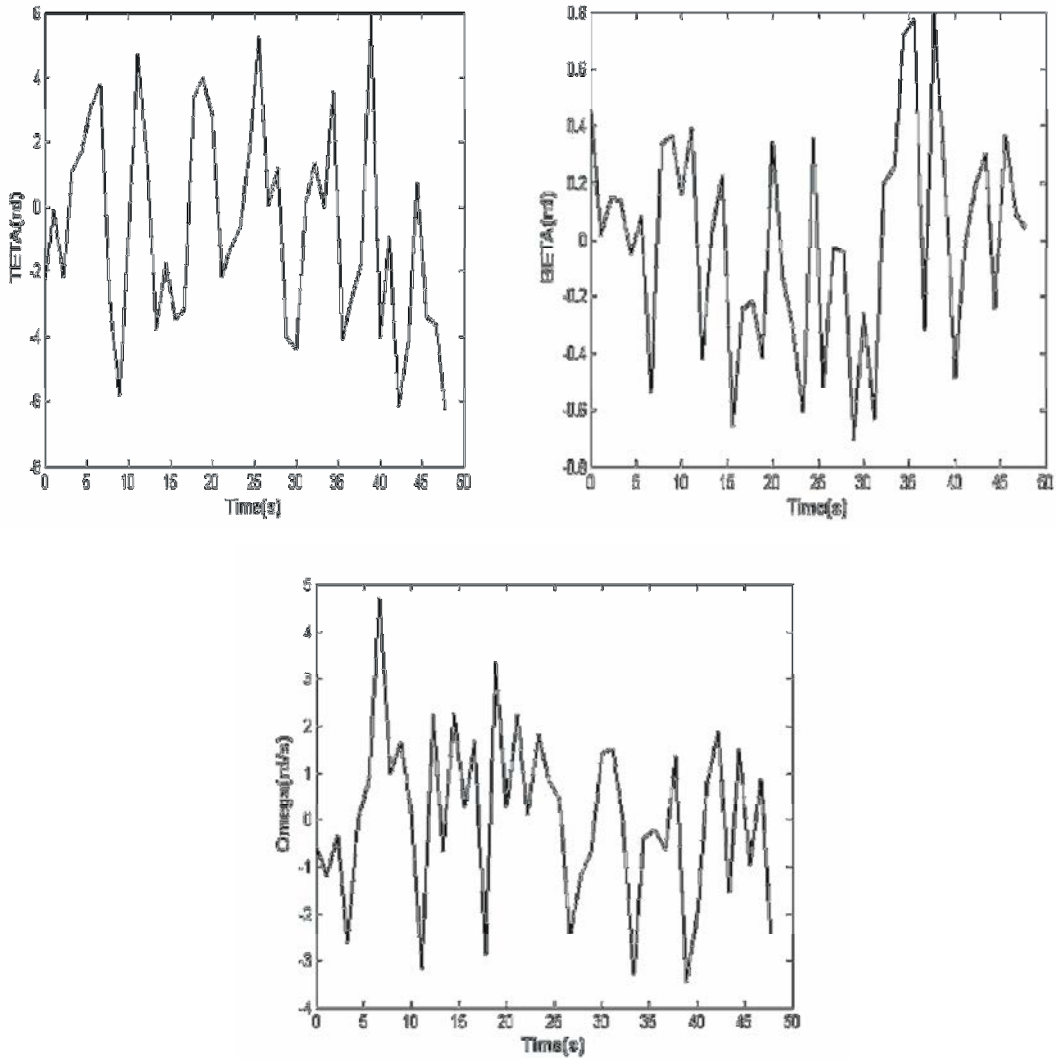


Fig. IV. 28. Evolution des trois paramètres  $\hat{\theta}_{rand}$ ,  $\hat{\beta}_{rand}$ ,  $\hat{\omega}_{brown}$  avec  $N = 50$ ;  $M = 20$ ;  $\sigma = 1$ ,  $b = 1s$  (se référer au Tableau. IV. 3. pour les autres paramètres)

Le paramètre  $b$ , qui correspond à la distance de corrélation, agit sur l'allure du processus par une fluctuation plus homogène sur l'ensemble du processus ( $50s$ ). Nous constatons que pour  $b=100s$ , une forte proportion des pics du processus  $\beta(t)$  se rapprochent de  $0.8 rd$  alors que l'inverse caractérise la fluctuation qui résulte de  $b=1s$  (Fig. IV. 29).

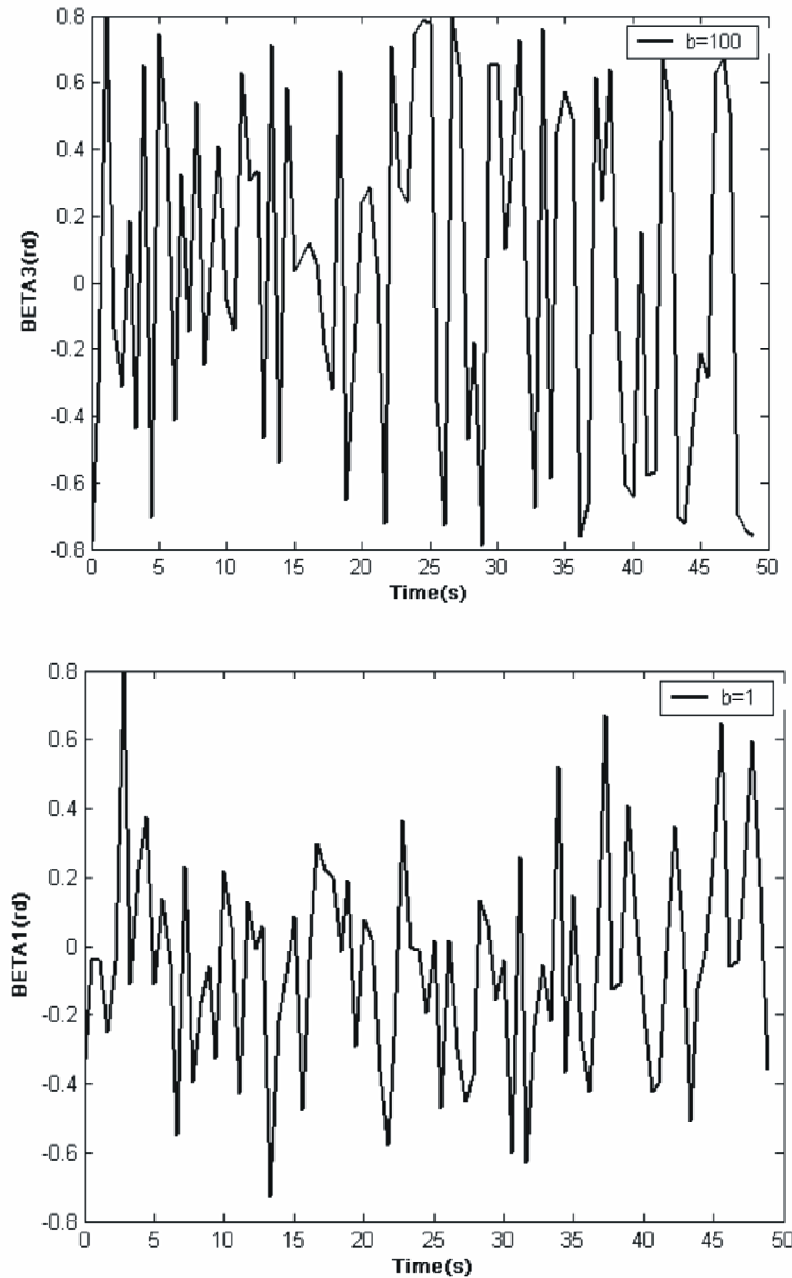


Fig. IV 29. Influence du paramètre  $b$  sur l'allure de  $\beta$  ( $b=1s$  et  $b=100s$ ).

L'étude de l'évolution des jonctions des molécules libres (25 initialement) par l'utilisation du critère de jonction et du schéma aux différences finies des déplacements est sensible à l'introduction des effets dissipatifs dans le modèle, comme le montrent les figures suivantes :

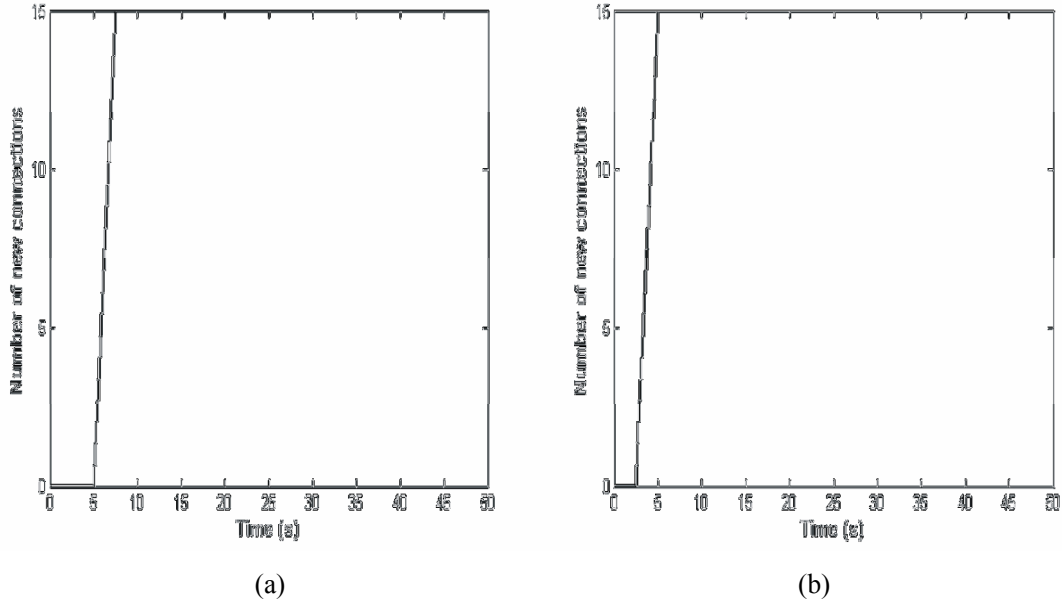


Fig. IV. 30. Evolution des créations des nouvelles liaisons avec (a) ou sans amortissement (b) pour un total de 25 couples ligands- récepteurs libres (Tableau IV. 2).

$\beta_{max} = 0.8rd$	$l_{a_0} = 6nm$
$\theta_{max} = 6.28rd$	$F_0 = 10^{-4} nN$
$\omega = 4.71rd / s$	$\epsilon = 2nm$

Tableau IV. 2. Valeurs des paramètres utilisés dans les simulations.

Nous pouvons constater que l'amortissement conduit à retarder le début du phénomène de jonction des liaisons libres. Ce retard est dû au fait que nous utilisons un critère de jonction cinématique et que le mouvement des molécules est retardé par l'épuisement de l'énergie dynamique, selon un phénomène analogue à celui observé dans le chapitre III.

#### IV. 8. Conclusion

La modélisation tridimensionnelle de l'interface de contact supposée de forme circulaire, en extension du modèle 2D du chapitre précédant, décrit les cinétiques de création et de rupture des liaisons cellule-paroi.

D'une manière analogue à la description 2D présentée dans la section précédente, la première partie décrit la rupture des liaisons existantes. L'utilisation d'un critère force de rupture dans un cadre dynamique conduit à la rupture totale de l'interface sous l'effet d'une force

équivalente à celle utilisée dans un cadre 2D. L'évolution des événements de rupture est très liée au degré de fluctuation des limites de ruptures des liaisons qui composent l'interface étudiée. Cette fluctuation est fonction des valeurs des paramètres utilisés pour la simulation du processus stochastique, d'où l'intérêt de faire une étude plus fine dans le but de construire une DSP spécifique à l'adhésion cellulaire.

La seconde partie concerne la description de l'évolution des jonctions entre les ligands et les récepteurs libres, permettant la création d'un lien adhésif composé d'un nombre de liaisons stable.

Les simulations montrent que le comportement de l'interface en terme de cinétique de création de liaisons est sensible aux effets dissipatifs, contrairement aux phénomènes de rupture des liaisons. Ceci est le résultat de l'utilisation d'un critère en déplacement pour la jonction des molécules libres d'adhésion et d'un critère en force pour la rupture des liaisons existantes. Les amortissements mécaniques qui dissipent l'énergie dynamique, agissent sur la composante dynamique des déplacements, ce qui explique leur influence sur les créations des liaisons et non sur les événements de rupture.

## Chapitre V

# Modélisation des changements de forme d'une cellule unique lors de la migration cellulaire

### V. 1. Introduction

L'adhésion cellulaire intervient dans divers mécanismes de la vie biologique dont la *migration* qui fait intervenir des déformations importantes et le *rolling* (Fig. V. 1). Ce dernier a été traité dans les chapitres III et VI dans un cadre bidimensionnel et tridimensionnel, selon une approche stochastique.

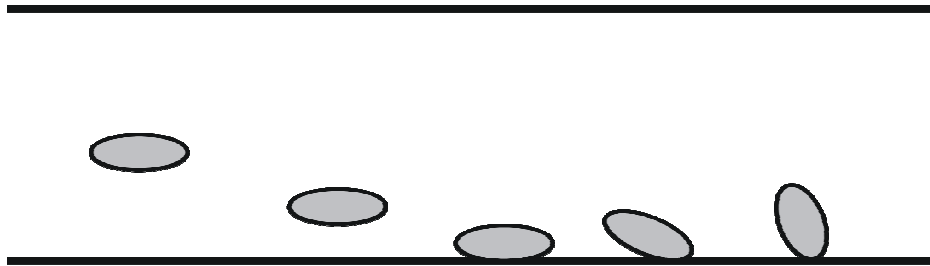


Fig. V. 1. Description générale du captage par rolling.

La modélisation a consisté en la description locale de phénomènes se déroulant au niveau de la zone de contact cellule- paroi durant le *rolling*, sans faire intervenir explicitement la cellule dans sa globalité.

Dans cette section, nous abordons un autre aspect du comportement de la cellule, relatif aux déformations actives se déroulant durant la migration cellulaire (Fig. V. 2).

D'une manière générale, les déformations actives de la cellule interviennent dans les interactions cellule-cellule et dans la migration cellulaire [STE 02-KAV 02-ALT 99-SAF 05-SMA 05-LAD 05]. Les observations expérimentales montrent que ces phénomènes sont très différents suivant le type de cellule observée. Par exemple, les cellules fibroblastes L929 ont spontanément un mouvement cyclique pulsant d'extension/ rétraction selon deux directions.

Cette dynamique spontanée est altérée par la présence d'une autre cellule, qui fait perdre cette configuration symétrique [STE 02].

La déformation de la cellule lors de la migration cellulaire est un phénomène très complexe, quasi probabiliste [REE 04, JAB 05], dont les causes et les mécanismes exacts restent sujets à discussion. Il est néanmoins établi que cette déformation est souvent le résultat de la présence d'un gradient de facteurs extracellulaires souvent représentés par des *particules chimiotactiques* (gradient chimiotactique) qui interagissent avec la cellule. Ces interactions génèrent une cascade de signalisation menant à une modification quasi aléatoire de la structure du cytosquelette [WAL 01]. Ce changement de forme du cytosquelette génère une pression interne (force de *protrusion*) appliquée à la membrane cellulaire, qui conduit à la formation de lamellipodes (points déformés de la cellule) [BAO 02]. Ces lamellipodes se rapprochent du point de concentration de ce gradient chimiotactiques, conduisant éventuellement à la création de points de contact focaux entre la cellule et le substrat [STE 02-DAW-SAF 05-LAD 05].

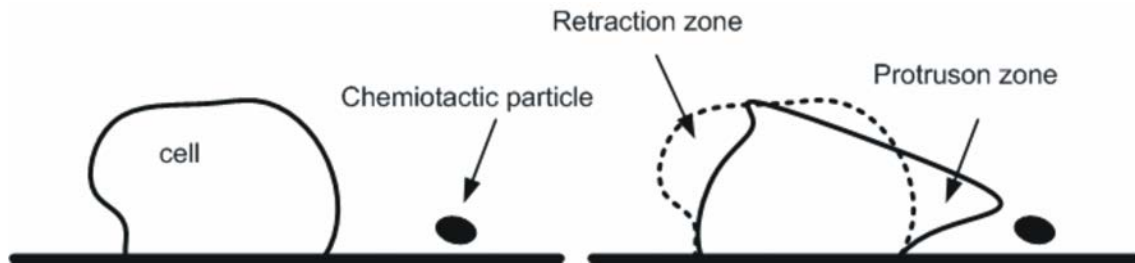


Fig. V. 2. Motilité cellulaire : description de la déformation active.

Le mouvement de la cellule représente le déplacement de son centre de masse lorsque la polarisation du cytosquelette est suffisante; ce seuil de force représente la force nécessaire à la cellule pour contrebalancer sa force d'adhésion [STE 02]. Des mesures et des calculs ont été menés pour divers types de cellules; elles présentent un écart résultant de la diversité des types de cellules et de comportement, des propriétés élastiques des différentes cellules. Ainsi, les forces de protrusion varient de  $0.1$  à  $6$  nN selon Ladam et *al.* [LAD 05] tandis qu'elles peuvent être de l'ordre de  $100$  nN pour Safran et *al.* [SAF 05]. Dans un cadre plus spécifique, le cytosquelette a été modélisé par Candas et *al.* [CAN 03] au moyen de tensegrités viscoélastiques, mais sans décrire le changement de structure de ce dernier lors de la protrusion.

L'objectif du modèle présenté dans cette section est la modélisation de la déformation active de la cellule sous l'effet de la pression interne générée par le changement de structure du



cytosquelette. La cellule adhérente est ainsi assimilée à une coque caractérisée *en première approche*, par une loi de comportement *élastique linéaire isotrope*. La pression interne (dite de polymérisation ou de protrusion) appliquée à la coque est supposée non uniforme, caractérisée par une fluctuation stochastique spatiale. Cette fluctuation est le résultat de la croissance quasi aléatoire du cytosquelette lors de la polymérisation [PEE 04], elle est décrite au moyen d'une approche basée sur la théorie des champs stochastiques. A cet effet, un bref rappel de la notion de champs aléatoire multidimensionnels est proposé dans la section suivante.

Dans un cadre général, nous considérons que le comportement mécanique de la cellule peut être décomposé en trois phénomènes distincts [EVA 87, EVAN 92]:

- L'effet de flexion (courbure): changement de la courbure à aire et forme constante (Fig. V. 3-c).
- Les effets membranaires (extension- compression): augmentation d'aire sans changement de forme (Fig. V. 3-a).
- Le cisaillement: changement de forme à aire constante (Fig. V. 3-b).

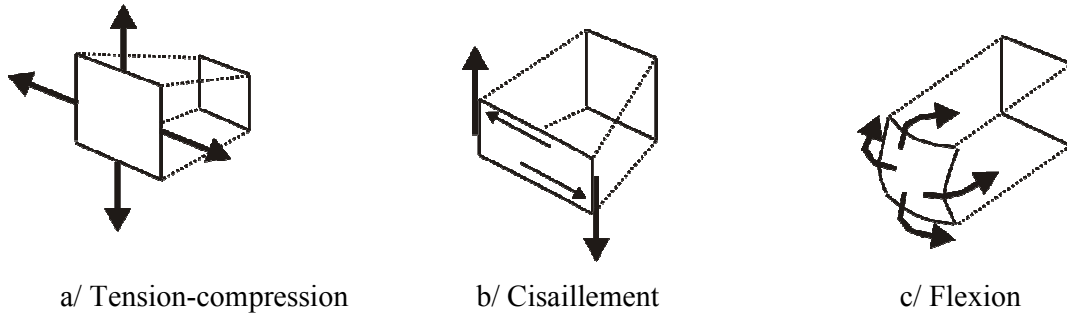


Fig. V. 3. Les trois modes de déformation de la cellule (coque)

## V. 2. Champs stochastiques multidimensionnels

Les champs aléatoires multidimensionnels sont une extension de la notion de processus aléatoires unidimensionnels. Ainsi, un processus (champ ou fonction) aléatoire à  $n$  dimensions correspond à la variation aléatoire d'une quantité en fonction de  $n$  paramètres différents. Ceci peut correspondre par exemple à la variation spatiale ou spatio-temporelle d'une propriété élastique d'un solide :  $X(u_1, u_2, \dots, u_n)$  (voir Fig. V. 4).

Il ne faut pas confondre la notion de variable aléatoire et la notion de fonctions stochastiques (appelés aussi processus ou fonctions stochastiques). Dans une expérience, une variable

aléatoire prend une valeur unique, inconnue d'avance alors que qu'une fonction stochastique peut dépendre d'un certain nombre de variables, telles que le temps, la position dans l'espace  $(x, y, z)$ , la pression ... etc..

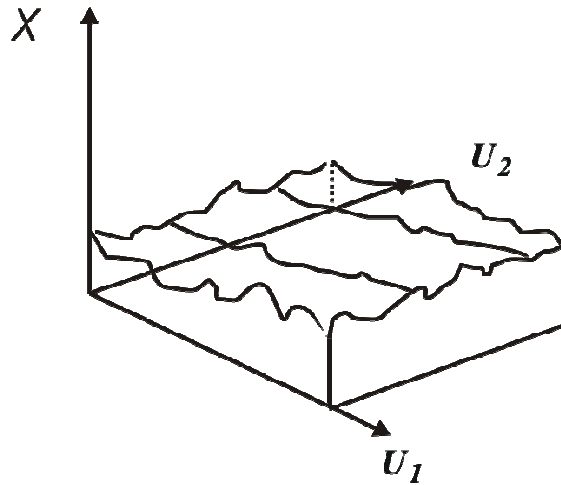


Fig. V. 4. Schématisation d'un processus stochastique bidimensionnel.

Les notions relatives aux processus aléatoires 1D peuvent être généralisées au cas multidimensionnel  $f_0(x_1, x_2, \dots, x_n)$ , caractérisés par les paramètres statistiques classiques, à savoir l'espérance, la fonction de corrélation et la DSP dans le cas d'une écriture spectrale.

La génération de champs aléatoires multidimensionnels est souvent utilisée en géotechnique pour étudier l'influence de la variabilité spatiale des propriétés élastiques du sol sur le comportement d'un profil. Divers travaux ont ainsi été réalisés avec des processus Gaussiens et non Gaussiens dans le domaine de la géotechnique par certains scientifiques, nous pouvons citer Nour et *al.* [NOU 04- NOU 03], Fenton [FEN 90], Deodatis et *al.* [DEO 89] et Shinozuka et *al.* [SHI 72, SHI 91, SHI 99- SHI 76]. Toutes les approches développées ont pour point commun la décomposition du paramètre étudié en un terme *déterministe* et un autre *probabiliste*, ce dernier caractérise le processus stochastique à déterminer. Le terme déterministe caractérise en général la propriété à long terme tandis que le terme probabiliste décrit les fluctuations à court terme [NOU 04].

Dans ce cadre là, nous pouvons présenter une liste non exhaustive de modèles et de méthodes permettant de simuler des processus aléatoires. Ainsi, le modèle de la moyenne mobile

(Moving Average M. A) [VAN 84] consiste à exprimer ce processus par un bruit blanc (processus stationnaire dont la DSP est constante) :

$$f(x) = \int_{-\infty}^{+\infty} F(\xi) dw(x + \xi) \quad (V-1)$$

où

$dw$  est le processus en bruit blanc à moyenne nulle et  $f(\xi)$  une fonction poids qui peut être déterminée par l'utilisation du moment du second ordre :

$$E[f(x)f(x + \tau)] = \int_{-\infty}^{+\infty} F(\xi - x)F(\xi - x - \tau)d\xi \quad (V-2)$$

Cette technique est peu maniable du fait de la difficulté de déterminer les fonctions poids [NOU 04]. Une autre approche appelée méthode auto-régressive (A.R) consiste à générer le processus le long d'une ligne basée sur les valeurs passées du processus :

$$f(x_i) = aW_i + \sum_{j=1}^p b_j f(x_{i-j}) \quad (V-3)$$

avec

$a$  et  $b_j$  des coefficients déterminés par les moments du premier et second ordre du processus.

$W_i$  est un processus blanc discret de moyenne nulle et de variance unitaire. Cette méthode est assez efficace dans les cas des processus 1D [FEN 90], néanmoins, elle présente des limitations concernant les processus multidimensionnels [NOU 04]. Naganuma et *al.* [NAG 87] ont pallié à ce problème en développant l'approche ARMA à partir des approches (M.A) et (A.R).

Matheron et *al.* [MAT 73] a développé une approche dite de la « bande tournante » (Turned band method) pour les processus bidimensionnels ou d'ordre plus important par l'utilisation d'une séquence de processus aléatoires unidimensionnels le long d'une ligne traversant l'espace. L'algorithme permettant de simuler ce type de processus est présenté d'une manière détaillée par Fenton [FEN 90]. Les fonctions aléatoires unidimensionnelles nécessaires à cette méthode peuvent être déterminées par des approches telles que AR, MA ou ARMA ainsi que la FFT :

$$f(x_k) = \frac{1}{\sqrt{L}} \sum_{i=1}^L f_i(x_k u_i) \quad (V-4)$$

où

$u_i$  : sont les vecteurs désignant l'orientation de la droite dans l'espace.

$f_i$  : sont les processus 1D.

Une autre méthode largement utilisée, la technique de la moyenne locale subdivisée (Local Average Subdivision LAM) résulte des travaux de Fenton [FEN 90]. Elle permet de réaliser des champs aléatoires discrets, en partant d'un raisonnement local. Cette approche est basée sur le fait que dans diverses applications pratiques, les mesures sont réalisées dans un domaine fini. Cette technique trouve sa source dans les travaux de Carpenter [CAR 80] et Fournier et *al.* [FOU 83] relatifs aux algorithmes de subdivision stochastique. Ils ont l'avantage d'être précis mais difficiles à implémenter d'un point de vue numérique [NOU 04]. Dans la même philosophie, la méthode du processus à moyenne locale (Local Average) permet d'étudier un processus sur une petite partie, en faisant le lien entre les caractéristiques locales et globales [VAN 84].

### V. 3. Description du modèle stochastique

Dans le cas du phénomène des déformations actives générées par la modification de la structure du cytosquelette, il peut s'avérer difficile de quantifier *in-vivo* les conséquences de la polymérisation et de la dépolymérisation de ce dernier, en raison de l'échelle et de la nature du phénomène. Le manque de données expérimentales locales sur les déformations rend difficile le développement de modèles déterministes. Ceci nous conduit donc à opter pour une approche de type probabiliste.

#### V. 3. 1. Paramètres décrits par la théorie des champs stochastiques

Dans le cas de la déformation active de la cellule (motilité cellulaire), la fluctuation spatiale de la pression interne générée est obtenue par l'utilisation de processus aléatoires Gaussiens. Cette distribution de pression est appliquée localement sur les parties de la cellule soumises aux phénomènes internes de polymérisation et dépolymérisation. L'hypothèse consiste à supposer qu'à l'état initial (avant le début des déformations actives), les pressions internes et externes sont en équilibre (pression du cytosquelette et du fluide externe). A partir de l'activation de ce phénomène (déformation active), la polymérisation ainsi que la dépolymérisation (conséquences locales) vont générer une fluctuation de la pression interne (augmentation pour la polymérisation et diminution pour la dépolymérisation). Précisons que la polymérisation et la dépolymérisation consistent en la création et la disparition de fibres monomères qui constituent le cytosquelette.

### V. 3. 2. Simulation de champs aléatoires bidimensionnels par une approche fréquentielle

Shinozuka et *al.* [SHI 72, SHI 91, SHI 71, SHI 76] présentent une généralisation au cas bidimensionnel de l'approche spectrale présentée dans le chapitre III. Ils représentent ainsi un processus aléatoire au moyen d'un ensemble d'harmoniques, et ce dans un cadre 2D. Cette approche a été utilisée par le même auteur dans le cadre de l'étude de la propagation des ondes sismiques dans les profils de sol. Un processus stochastique bidimensionnel est donné par:

$$f(x_1, x_2) = \sqrt{2} \sum_{n_1}^{N_1-1} \sum_{n_2}^{N_2-1} \sqrt{2S_{f_0 f_0}(\kappa_{1n_1}, \kappa_{2n_2}) \Delta\kappa_1 \Delta\kappa_2} \left( \cos(\kappa_{1n_1} x_1 + \kappa_{2n_2} x_2 + \phi_{n_1 n_2}^{(1)}) + \cos(\kappa_{1n_1} x_1 - \kappa_{2n_2} x_2 + \phi_{n_1 n_2}^{(2)}) \right) \quad (V-5)$$

$x_1, x_2$  sont les variables spatiales.

$S_{f_0 f_0}, \kappa_1, \kappa_2$  représentent respectivement la DSP et les nombres d'ondes dans les directions 1 et 2.

Plus spécifiquement, nous utilisons l'expression du processus stationnaire bidimensionnel [SHI 76] qui est de la forme :

$$f(x_1, x_2) = \sqrt{2} \sum_{m=1}^{N_1} \sum_{n=1}^{N_2} \sqrt{4S_{f_0 f_0} \Delta\kappa_1 \Delta\kappa_2} \cos(\kappa_{1m} x_1 + \kappa_{2m} x_2 + \phi_{mn}) \quad (V-6)$$

$\Delta\kappa_1 = \frac{\kappa_{1u}}{N_1}; \Delta\kappa_2 = \frac{\kappa_{2u}}{N_2}$  sont les pas de discrétisation fréquentielle,  $\kappa_{1u}$  et  $\kappa_{2u}$  représentent respectivement la fréquence haute de coupure dans la direction 1 et la fréquence de coupure haute dans la deuxième direction.  $\phi_{mn}$  sont les angles probabilistes de phase dans les directions 1 et 2.

Le coût informatique de cette approche conduit souvent à l'utilisation de l'extension 2D de la transformée de Fourier Rapide FFT, à savoir:

$$f(x_1, x_2) = \sqrt{2} \operatorname{Re} \left\{ \sum_{m=0}^{M_1-1} \sum_{n=0}^{M_2-1} \sqrt{4S_{f_0 f_0} \Delta\kappa_1 \Delta\kappa_2} e^{i\phi_{mn}} e^{i(\kappa_{1m} x_1 + \kappa_{2m} x_2)} \right\} \quad (V-7)$$

avec

$$\begin{aligned} x_1 &= p \Delta x_1 & p &= 0; M_1 - 1 \\ x_2 &= q \Delta x_2 & q &= 0; M_2 - 1 \end{aligned}$$

et

$$\Delta x_1 \leq \frac{2\pi}{M_1 \Delta \kappa_1}$$

$$\Delta x_2 \leq \frac{2\pi}{M_2 \Delta \kappa_2}$$

D'autre part, un processus possède une certaine périodicité spatiale (reproduction du processus selon les mêmes dimensions), dont les dimensions sont fonction de la discrétisation fréquentielle:

$$L_1 = \frac{2\pi}{\Delta k_1}$$

$$L_2 = \frac{2\pi}{\Delta k_2}$$

Le nombre de termes de la formulation en FFT doit respecter une condition par rapport au nombre de points de discrétisation classique pour éviter certains problèmes numériques (repliement) [SHI 99], soit:

$$M_1 \leq 2N_1$$

$$M_2 \leq 2N_2$$

### V. 3. 3. Modélisation de la coque

Dans ce modèle, nous assimilons la cellule à une coque 3D de forme initiale sphérique avec des conditions aux limites cinématiques initiales (voir Fig. V. 5) correspondant à une cellule adhérant à un substrat et englobant des comportements de type extension, flexion pure et cisaillement, ce qui est valable dans le cas du globule rouge humain [LEN 01].

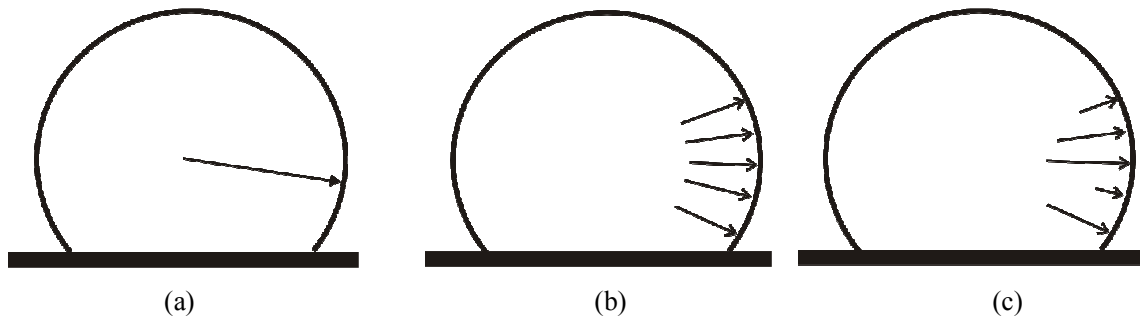


Fig. V. 5. Modélisation stochastique des efforts créés par la polymérisation du cytosquelette; force globale (a), distribution uniforme (b) et distribution caractérisée par une fluctuation stochastique.

L'équilibre variationnel décrivant le comportement de la coque met en œuvre des matrices de raideur et de masse déterministes et un vecteur forces probabiliste (forces nodales de polymérisation), ce qui correspond à une formulation élément finis stochastique.

En conséquence, nous considérons que la coque peut être subdivisée en trois régions distinctes :

- $\Omega_{cl}$  est la région où la cellule adhère déjà au substrat : les déplacements sont supposés nuls.
- $\Omega_p$  correspond à la partie de la membrane soumise à une forte affinité vis à vis des particules chimiotactiques présentes dans l'environnement extérieur (fluide). C'est donc par hypothèse dans cette partie que se produisent les phénomènes de polymérisation du cytosquelette qui génèrent les lamellipodes.
- $\Omega_d$  représente l'effet inverse, à savoir la dépolymérisation, donc la disparition de contacts focaux.

#### V. 3. 4. Fluctuation de la pression interne

La déformation active d'une cellule est le résultat du changement de structure du cytosquelette, par création de filaments qui génèrent localement une pression sur la face interne de la membrane. En se basant sur la nature *quasi aléatoire* de ce changement de structure [PEE 04] du cytosquelette, nous décrivons la distribution spatiale des efforts internes (Fig. V. 5-6) au moyen d'une approche Monte Carlo basée sur la théorie des fonctions stochastiques.

Rappelons les hypothèses utilisées pour le développement du modèle :

- Un comportement élastique linéaire de la coque.
- Les forces autres que celles qui résultent de la polymérisation ne sont pas prises en compte (écoulement du fluide par exemple).

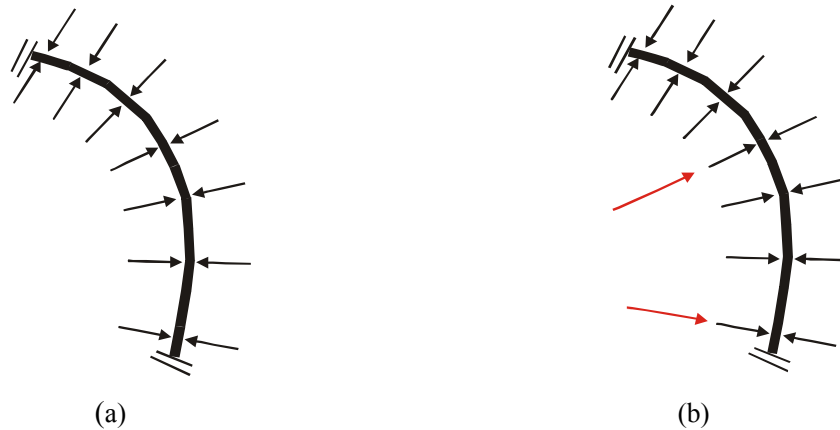


Fig. V. 6. Etat des pressions internes et externes avant (a) et après (b) polymérisation : augmentation locale de la pression interne.

Les forces générées par l'approche Monte Carlo représentent les forces nodales de la formulation éléments finis déterministes. L'approche stochastique permet de prendre en compte fluctuations spatiales par rapport à une distribution uniforme.

La forme sphérique de la coque nous amène à considérer le système de coordonnées sphériques pour la localisation spatiale des différents paramètres. Nous avons donc un système de coordonnées locales (repère cartésien) couplé aux coordonnées sphériques. Ces dernières sont utilisées lors de la simulation des différents processus aléatoires :

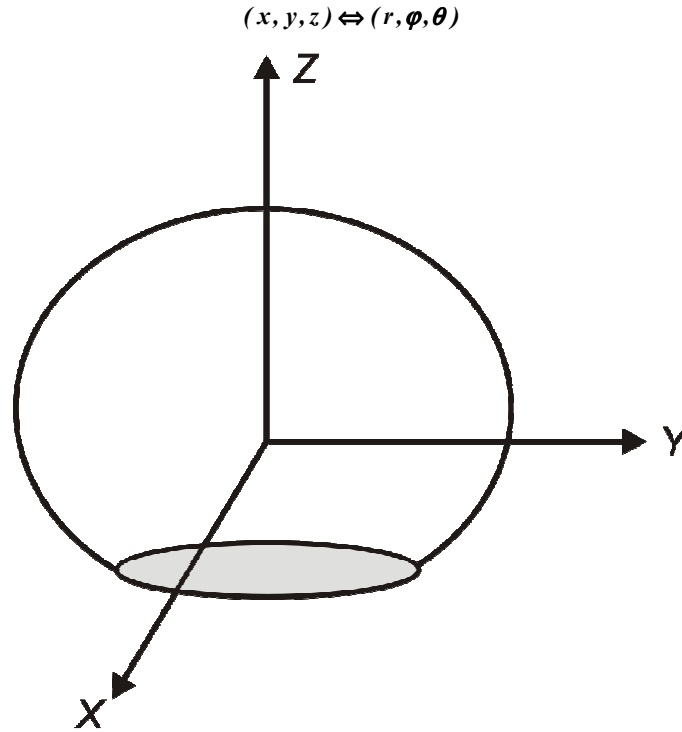


Fig. V. 7. Repère utilisé dans la modélisation.

Les considérations locales de discrétisation sont données par :

-La zone de polymérisation  $\Omega_p$  : ce sous domaine comporte  $N_{en}$  nœuds soumis à des forces nodales :

$$F_p^{rand}(x, y, z) = F_0^p + \Delta F_p^{rand}(x, y, z) \quad (V-8)$$

Cette expression représente l'augmentation de la pression interne résultant de la polymérisation, elle est composée d'une force moyenne déterministe  $F_0^p$  et d'un terme stochastique  $\Delta F_p^{rand}(x, y, z)$  représentant la fluctuation spatiale par rapport à la valeur moyenne. Dans notre cas, sachant que tous les phénomènes se déroulent sur la membrane, nous pouvons utiliser le système de coordonnées sphériques en se limitant aux angles, du fait que le rayon est constant. Ceci nous conduit donc à écrire:



$$F_p^{rand}(R_c, \varphi, \bar{\theta}) = F_p^{rand}(\varphi, \bar{\theta}) \quad (V-9)$$

ce qui correspond à :

$$F_p^{rand}(\varphi, \bar{\theta}) = F_0^p + \Delta F_p^{rand}(\varphi, \bar{\theta}) \quad (V-10)$$

Le terme  $\Delta F_p^{rand}(\varphi, \bar{\theta})$  est par hypothèse un champs aléatoire supposé Gaussien et stationnaire. L'approche utilisée consiste à générer un processus Gaussien stationnaire à moyenne nulle puis à le normer par rapport à sa composante maximale pour aboutir à une quantité qui représente la proportion de la valeur maximale de la fluctuation de la pression interne (force nodale en approche EF).

Ce processus est donné par l'expression suivante :

$$\Delta f^{rand}(\varphi, \bar{\theta}) = \sqrt{2} \sum_{m=1}^{N_1} \sum_{n=1}^{N_2} \sqrt{4S_{f_0 f_0}(\Delta\omega_\varphi \Delta\omega_{\bar{\theta}})} \cos(\omega_{\varphi_m} \varphi + \omega_{\bar{\theta}_n} \bar{\theta} + \phi_{mn}) \quad (V-11)$$

Concernant la DSP, nous utilisons la distribution de type isotrope [NOU 04] :

$$S_{f_0 f_0} = \frac{\sigma^2 \bar{\alpha}^2}{4\pi} \exp\left(\left(\frac{-\bar{\alpha}^2}{4}\right)(\omega_\theta^2 + \omega_\varphi^2)\right) \quad (V-12)$$

où

$\sigma^2$  et  $\bar{\alpha}$  sont respectivement l'écart type et une constante réelle.

Normer le processus aléatoire généré consiste à diviser les valeurs successives des v.a par la valeur maximale en valeur absolue de ce processus :

$$\Delta F_p^{norm}(\varphi, \bar{\theta}) = \frac{\Delta f^{rand}(\varphi, \bar{\theta})}{\Delta f_{max}} \quad (V-13)$$

D'où la fluctuation de la force sur la zone de protrusion:

$$\Delta F_p^{rand}(\varphi, \bar{\theta}) = \Delta F_p^{norm}(\varphi, \bar{\theta}) \Delta F_{max}^{det} \quad (V-14)$$

avec :

$\Delta F_{max}^{det}$  : la valeur maximale déterministe de la fluctuation par rapport à la force moyenne.

L'utilisation de la théorie des processus aléatoires permet donc de déterminer la *distribution* spatiale de la force de polymérisation globale du cytosquelette. Elle ne permet en aucun cas de déterminer la force de polymérisation. Cette dernière correspond dans le modèle à une donnée directement issue de la force d'affinité (chimique) avec les particules chimiotactiques [STE 02]. Nous considérons cette quantité ( $F_0^p$ ) comme *donnée*, de même pour la proportion maximale de fluctuation  $F_{prop}$  (voir équation V. 16).

Ceci nous conduit donc à l'expression de l'augmentation de la pression de polymérisation:

$$F_p^{rand}(\varphi, \bar{\theta}) = F_0^p + \frac{\Delta f^{rand}(\varphi, \bar{\theta})}{\Delta f_{max}} F_0^p F_{prop} \quad (V-15)$$

Sous une forme discrète, en utilisant la technique FFT, nous pouvons écrire :

$$F_{p_i}^{rand}(\varphi_i, \bar{\theta}_i) = F_0^p + \frac{\Delta f^{rand}(\varphi_i, \bar{\theta}_i)}{\Delta f_{max}} F_0^p F_{prop} \quad (V-16)$$

avec

$$\Delta f^{rand}(\varphi_i, \bar{\theta}_i) = \sqrt{2} \operatorname{Re} \left\{ \sum_{m=0}^{M_1-1} \sum_{n=0}^{M_2-1} \sqrt{4 S(k_{1m} k_{2n}) \Delta k_1 \Delta k_2} e^{i \phi_{mn}} e^{i(k_{1m} \varphi_i + k_{2n} \bar{\theta}_i)} \right\} \quad (V-17)$$

Pour déterminer le vecteur des forces nodales appliquées à cette coque encadrée (Fig. V. 8) dans le repère cartésien (x, y, z), nous faisons le changement de coordonnées:

$$\begin{aligned} x_i &= R_c \sin \varphi_i \cos \bar{\theta}_i \\ y_i &= R_c \sin \varphi_i \sin \bar{\theta}_i \\ z_i &= R_c \sin \varphi_i \end{aligned} \quad (V-18)$$

d'où:

$$F_i(\varphi_i, \bar{\theta}_i) \leftrightarrow F(x_i, y_i, z_i)$$

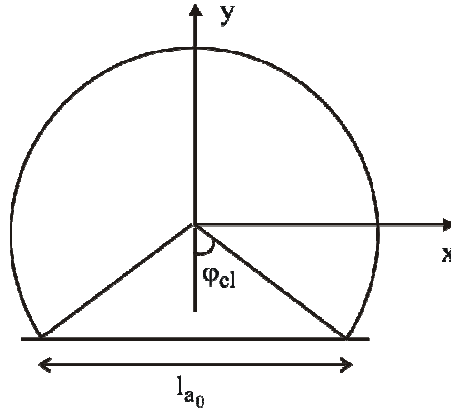


Fig. V. 8. La cellule adhérente est assimilée à une coque encadrée à la base.

-Zone de dépolymérisation  $\Omega_d$  : l'approche est identique, sauf qu'on considère qu'il y'a diminution (probabiliste) de la pression interne due au cytosquelette.

#### V. 4. La méthode des éléments finis stochastiques dans la littérature

La méthode des éléments finis stochastique (MEFS) est une approche dérivée de la MEF déterministe classique. Elle conduit à une variabilité de la réponse et elle est entre autre utilisée en étude de fiabilité des structures caractérisées par des incertitudes matérielles et/ou de propriétés géométriques [NOU 04, FEN 90, GHA 03].

Les approches EFS les plus utilisées sont basées sur une représentation des champs aléatoires par une série de variables aléatoires [PAP 96]. Parmi ces approches, nous pouvons citer :

- La méthode du point milieu.
- Le point nodal.
- L'expansion en séries telle que l'approche de Karhunen-Loeve.
- La méthode de la moyenne locale.
- L'expansion suivant le chaos homogène.
- La méthode de la perturbation.

Cette liste d'approche EFS n'est certes pas exhaustive, mais elle présente les approches les plus courantes. Signalons qu'une bonne partie de ces méthodes n'est applicable qu'aux cas des faibles fluctuations [NOU 04].

Les méthodes les plus couramment utilisées dans la littérature sont présentées dans cette section.

##### *V. 4. 1. Méthode de l'intégrale pondérée (Weighted Integral method)*

Cette approche est essentiellement basée sur les travaux de Deodatis [DEO 89, DEO 90, DEO 91], Graham et Deodatis [GRA 01] et Shinozuka [SHI 91]. Les paramètres incertains sont supposés se décomposer en une partie déterministe et une autre probabiliste :

$$\mathbf{Q} = \mathbf{Q}_0 [I + f(x_i, y_i)] \quad (\text{V-19})$$

$\mathbf{Q}_0$  est une quantité déterministe et  $f(x_i, y_i)$  un champs aléatoire bidimensionnel respectant la condition  $-0.8 \leq f(x_i, y_i) \leq 0.8$  [GRA 01].

A un niveau élémentaire, les matrices de rigidité élémentaires sont développées sous la forme :

$$\tilde{\mathbf{K}}^{(e)} = \tilde{\mathbf{K}}_0^{(e)} + \mathbf{X}_0^{(e)} \Delta \mathbf{K}_0^{(e)} \quad (\text{V-20})$$

$\mathbf{X}_0^{(e)}$  est une v.a dite intégrale de pondération qui est donnée par :

$$X_{\theta}^e = \int_0^{l_e} f^e(\tilde{x}) d\tilde{x} \quad (V-21)$$

et ce dans le cas d'un élément fini de poutre (traction- compression- flexion). Les détails relatifs à la matrice  $\Delta K_{\theta}^{(e)}$  sont présentés par Deodatis [DEO 91]. La réponse en déplacement est aussi probabiliste, de la forme :

$$u = u_{\theta} + \Delta u$$

#### V. 4. 2. Méthode de la moyenne locale (Local Average)

Elle est basée sur les travaux de Vanmarcke [VAN 84], et concerne la simulation de processus à partir de propriétés locales. Cette approche a été mise en place dans un cadre unidimensionnel (poutre) et bidimensionnel. Pour l'EF de poutre, le module de Young varie d'une manière aléatoire le long de la poutre (voir Fig. V.9).

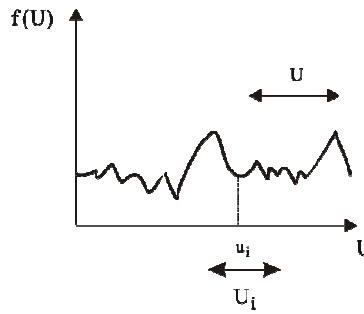


Fig. V. 9. Distribution aléatoire du module de Young.

$U$  représente le domaine local de référence de l'étude. En partant de processus stationnaires  $f(U)$  de moyenne  $m$  et de variance  $\sigma^2$ , une famille de processus locaux  $f_T(U)$  peut être obtenue en considérant :

$$f_T(U) = \frac{1}{U} \int_{u-\frac{U}{2}}^{u+\frac{U}{2}} f(U) dU \quad (V-22)$$

Nous avons aussi :

$$Var[f_T(U)] = \sigma_T^2 = \gamma(U) \sigma^2 \quad (V-23)$$

avec

$\gamma(U)$  est un facteur correcteur entre l'aspect local et l'aspect global.

L'aspect discrétisation EF est obtenu par la détermination des covariances entre les rigidités élémentaires par l'utilisation de  $\gamma(U)$  sous une forme discrète, ce qui permet la résolution globale [VAN 84, VAN 83].

#### V. 4. 3. Approche spectrale basée sur le chaos polynomial

Cette méthode est basée sur les travaux de Sudret et al. [SUD 03- 04], et elle a l'avantage de représenter aussi les chargements aléatoires. Elle consiste à exprimer les quantités aléatoires sous forme d'un polynôme de Gaussiennes centrées et réduites (polynômes d'Hermite) :

$$X = \sum_{i=0}^{\infty} a_i \psi_i(\xi) \quad (V-24)$$

Les coefficients  $a_i$  peuvent être déterminés par la méthode des moindres carrés. Dans un cadre de modélisation mécanique, le vecteur déplacement est considéré aléatoire, il est en conséquence développé suivant le chaos polynomial :

$$u_i = \sum_{j=0}^N u_j^i \psi_j(\xi_1, \dots, \xi_M) \quad (V-25)$$

Les coefficients  $u_j^i$  sont déterminés par minimisation au sens de Galerkin [IMB 91].

#### V. 4. 4. Expansion de Neumann

Cette méthode consiste à résoudre le système global [LEI 00-CHA 95] :

$$[K]\{U\} = \{F\}$$

en décomposant les deux termes (rigidité-force) en une partie déterministe et une autre probabiliste :

$$\begin{aligned} [K] &= [K_{det}] + [\Delta K] \\ \{F\} &= \{F_{det}\} + \{\Delta F\} \end{aligned} \quad (V-26)$$

ce qui conduit à :

$$\{U\} = [K_{det} + \Delta K]^{-1} \{F_{det} + \Delta F\} \quad (V-27)$$

en utilisant l'expansion de Neumann de la forme :

$$[K]^{-1} = \sum_{r=0}^{\alpha} (-Q)^r [K_{det}]^{-1} \quad (V-28)$$

avec

$$Q = [K_{det}]^{-1} [\Delta K] \quad (V-29)$$

la procédure est analogue pour le vecteur force et le vecteur solution (réponse en déplacement).

#### V. 4. 5. Méthode de la perturbation

Cette approche consiste à approximer les quantités globales  $\mathbf{K}$ ,  $\mathbf{U}$ ,  $\mathbf{F}$  [GHA 03-FAL 02-ELI 97] de l'équation de la statique:

$$\mathbf{K} \mathbf{U} = \mathbf{F}$$

par :

$$\mathbf{K} = \mathbf{K}^0 + \sum_k \mathbf{K}_k^I \alpha_k + \sum_k \sum_l \mathbf{K}_{kl}^{II} \alpha_k \alpha_l \dots \quad (\text{V-30})$$

$\mathbf{K}_k^j$  : représentent les matrices de rigidité suivant l'expansion.

Même chose pour  $\mathbf{F}$  et  $\mathbf{U}$ .

$\alpha_i$  est le paramètre probabiliste et qui est en général Gaussien [FAL 02], en reportant dans l'équation d'équilibre globale, nous aboutissons à l'expression itérative suivante :

$$\begin{aligned} \mathbf{K}^0 \mathbf{U}^0 &= \mathbf{F}^0 \\ \mathbf{K}_k^I \mathbf{U}^0 + \mathbf{K}^0 \mathbf{U}_k^I &= \mathbf{F}_k^I \\ \dots\dots\dots \end{aligned} \quad (\text{V-31})$$

La résolution est de forme itérative :

$$\begin{aligned} \mathbf{U}^0 &= (\mathbf{K}^0)^{-1} \mathbf{F}^0 \\ \mathbf{U}_k^I &= (\mathbf{K}^0)^{-1} (\mathbf{F}_k^I - \mathbf{K}_k^I \mathbf{U}^0) \\ \mathbf{U}_{kl}^{II} &= (\mathbf{K}^0)^{-1} (\mathbf{F}_{kl}^{II} - \mathbf{K}_{kl}^{II} \mathbf{U}^0 - \mathbf{K}_k^I \mathbf{U}_l^I - \mathbf{K}_l^I \mathbf{U}_k^I) \end{aligned} \quad (\text{V-32})$$

Les paramètres  $\alpha_i$  peuvent être déterminés en utilisant la fonction de covariance (matrice) adéquate [FAL 02].

D'un autre côté, des approches plus spécifiques à la modélisation des coques ont été développées dans [PAP 05, CHA 05, ARG 02, STE 04].

#### V. 5. Calcul global en approche stochastique : déformation de la cellule

La procédure globale dans une approche éléments finis stochastiques consiste à assembler les quantités élémentaires en des matrices et vecteurs globaux, à introduire des conditions aux limites puis à résoudre :

$$[\mathbf{K}]\langle \mathbf{U} \rangle = \langle \mathbf{F} \rangle \quad (\text{V-33})$$

où

$[K] = \sum_e [K^e]$  la matrice de rigidité globale (de la structure) qui est une quantité déterministe.

$\langle U \rangle$  le vecteur des déplacements nodaux, inconnus en approche déplacement.

$\langle F \rangle$  Le vecteur des forces nodales, dont une partie est de nature stochastique déterminée par simulation des processus aléatoires Gaussiens. Les forces nodales stochastiques sont celles appliquées aux zones de polymérisation et de dépolymérisation de la membrane.

Si l'on considère le phénomène de la motilité dans une configuration purement dynamique [139], l'évolution des configurations de la cellule est obtenue par la résolution d'un système d'équations différentielles issues de la formulation E.F. L'aspect dynamique provient de la variation dans le temps de l'effet de la force de protrusion, ceci peut être le résultat de la mobilité de la source chimiotactique ou bien de la variation de son intensité [STE 02]. Sans rentrer dans les détails, une formulation basée sur les éléments finis en approche déplacement conduit aux équations d'équilibre données par:

$$[M] \left\langle \frac{d^2 U_i(t)}{dt^2} \right\rangle + [C] \left\langle \frac{dU_i(t)}{dt} \right\rangle + [K] \langle U_i(t) \rangle = \langle \tilde{F}^{rand}(t) \rangle + \langle \bar{F}^{deter}(t) \rangle \quad (V-34)$$

où  $[M]$ ,  $[C]$ ,  $[K]$  représentent respectivement les matrices masse, amortissement et raideur

globales de la coque discrétisée et  $\left\langle \frac{d^2 U_i(t)}{dt^2} \right\rangle$ ,  $\left\langle \frac{dU_i(t)}{dt} \right\rangle$ ,  $\langle U_i(t) \rangle$  sont les vecteurs

d'accélération, de vitesse et de déplacements nodaux respectivement. Les composantes élémentaires qui décrivent la coque sont donnés par:

$$\begin{cases} [K^e] = \iint [N]^T [D] [N] d\xi d\eta \\ [M^e] = \iint \rho [N]^T [N] d\xi d\eta \\ [C^e] = \alpha [M^e] + \beta [K^e] \end{cases} \quad (V-35)$$

avec  $[N]$ ,  $\rho$  la matrice des fonctions d'interpolation et la densité de la membrane cellulaire respectivement.

Le second membre de l'équation (V-34) représente le chargement nodal extérieur, il est composé d'un terme probabiliste et d'un autre déterministe. Le premier terme représente les forces nodales de protrusion de nature stochastique, résultant de la *distribution spatiale d'une force de protrusion* globale déterminée expérimentalement pour certains types de cellules. Le deuxième terme représente le vecteur des forces déterministes, prenant en compte

l'écoulement du fluide et les autres forces qui peuvent être appliquées à la coque (cellule). Le terme stochastique s'écrit :

$$\left\langle \tilde{F}_{p_i}^{rand}(\varphi_i, \bar{\theta}_i) \right\rangle = \left\langle F_{\theta_i}^p + \frac{\Delta f^{rand}(\varphi_i, \bar{\theta}_i)}{\Delta f_{max}} F_{\theta_i}^p F_{prop} \right\rangle \quad (V-36)$$

Concernant la distribution spatiale de la force de polymérisation (protrusion), des simulations ont été réalisées sur une cellule de rayon  $R_c = 9000 \text{ nm}$  discrétisée par  $25 \times 25$  (625) nœuds et soumise à une force totale de protrusion maximale égale à  $0.03nN$  (pour les autres données, voir le tableau V. 1). La distribution spatiale de la force totale de protrusion (variant de 0 à  $0.03nN$  en  $40s$ ) est appliquée à un domaine composé de  $11 \times 12$  nœuds et par l'utilisation de (V-36) et (V-12) (Fig. V. 10).

Puisque la cellule est supposée adhérer au substrat, elle est donc assimilée à une coque rigidifiée au niveau de la base, ce qui correspond à annuler l'ensemble des D.D.L des nœuds de la base:

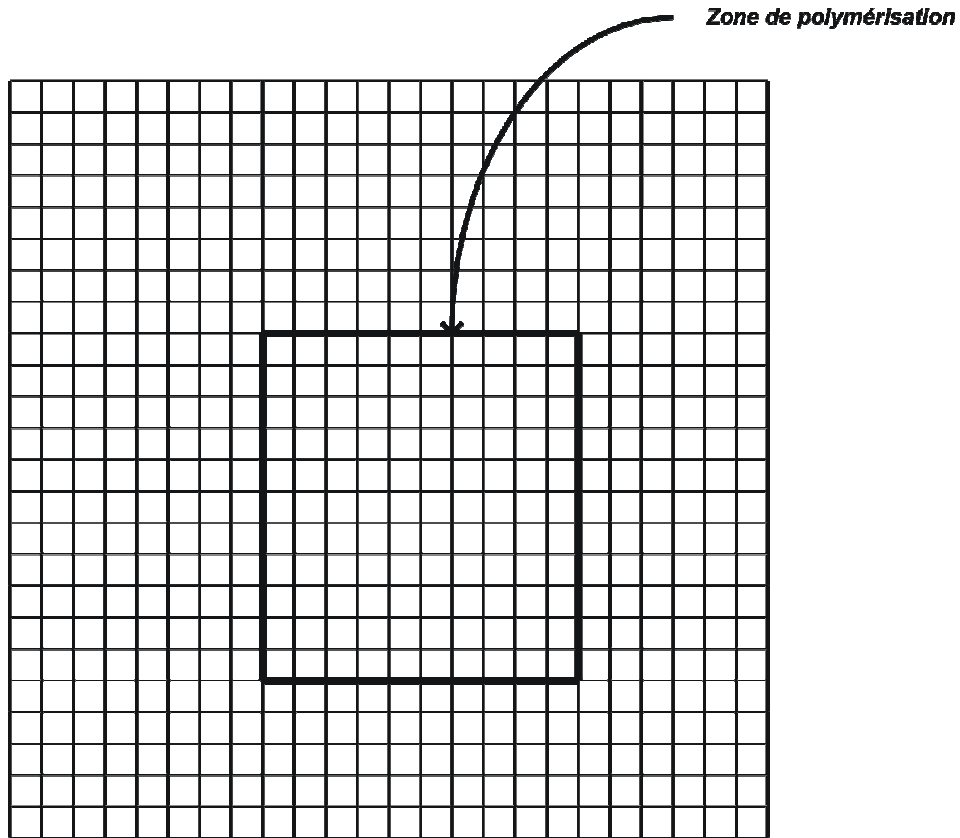


Fig. V. 10. Schématisation de la développée plane du maillage EF de la coque ( $25 \times 25$ ) nœuds et du maillage ( $11 \times 12$ ) nœuds.

L'évolution de l'intensité des forces nodales générées par le changement de structure du cytosquelette durant  $40s$  est présentée dans la Fig. V. 11.



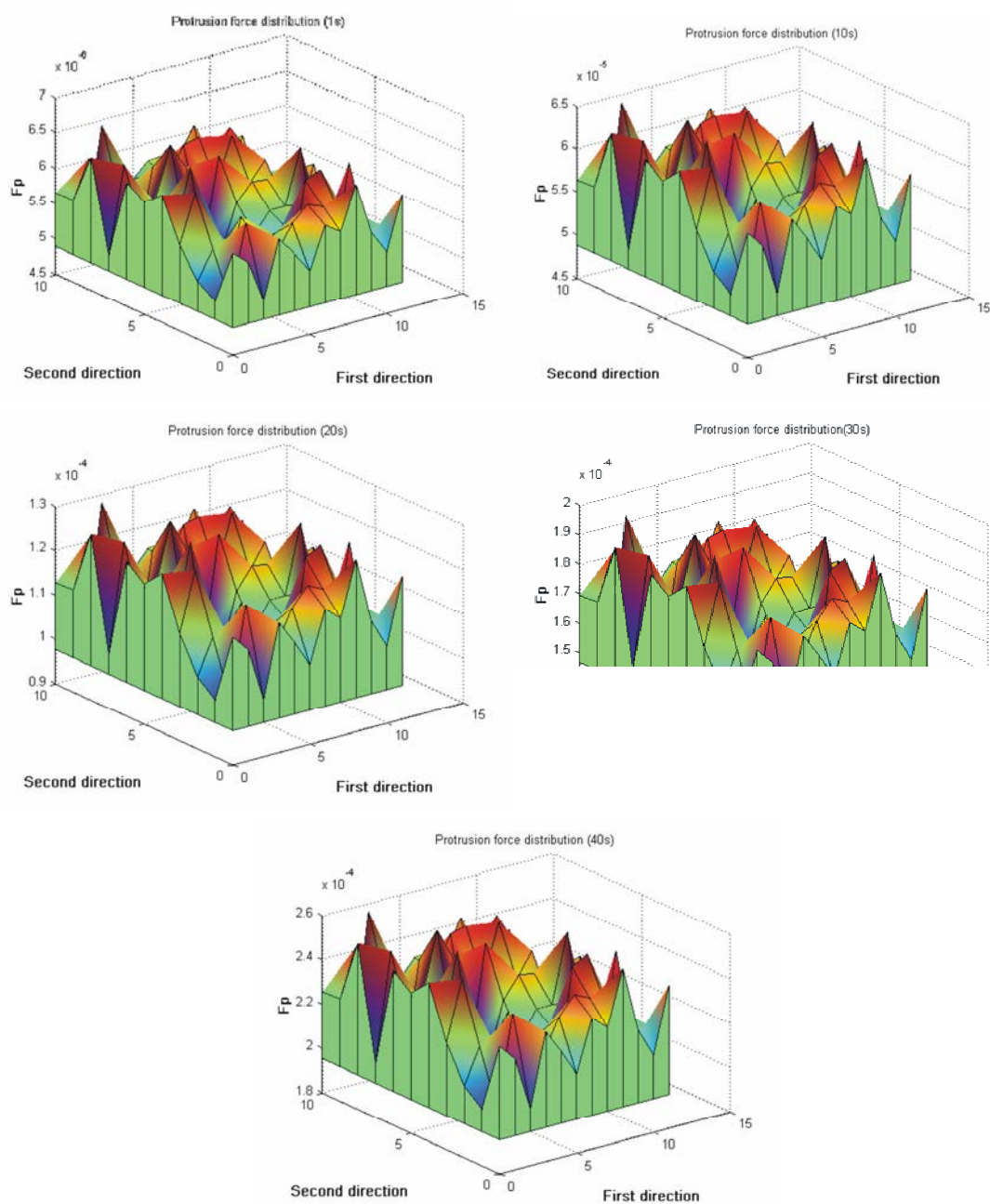


Fig. V. 11. Evolution de la distribution temporelle de la force de protrusion pour un écart maximal de 14% pour  $k_{\varphi} = k_{\theta} = 12.6 \text{rd}^{-1}$  (Tableau. V. 1)

Ces résultats correspondent à des forces de polymérisation caractérisées par une intensité croissante dans le temps, mais une forme de fluctuation spatiale constante.

$N_1 = N_2 = 4$ $M_1 = 11$ $M_2 = 11$ $\sigma = 1$ $b_1 = b_2 = 1rd$
--

Tableau V. 1. Valeurs des paramètres utilisés.

La déformation de la cellule (coque) sous l'action de la force de protrusion supposées *statique* (l'action de la source chimiotactique est considérée invariable dans le temps) a été obtenue par des simulations réalisées avec le code éléments finis MARC® (MSC software corporation) sur une cellule de rayon  $9000 \text{ nm}$ , soumise à une force globale de  $0.03 \text{ nN}$ , distribuée sur une surface correspondante de  $5 \times 5$  nœuds. La formulation éléments finis correspond à une coque élastique encastrée au niveau de l'interface de contact (voir Fig. V. 12).

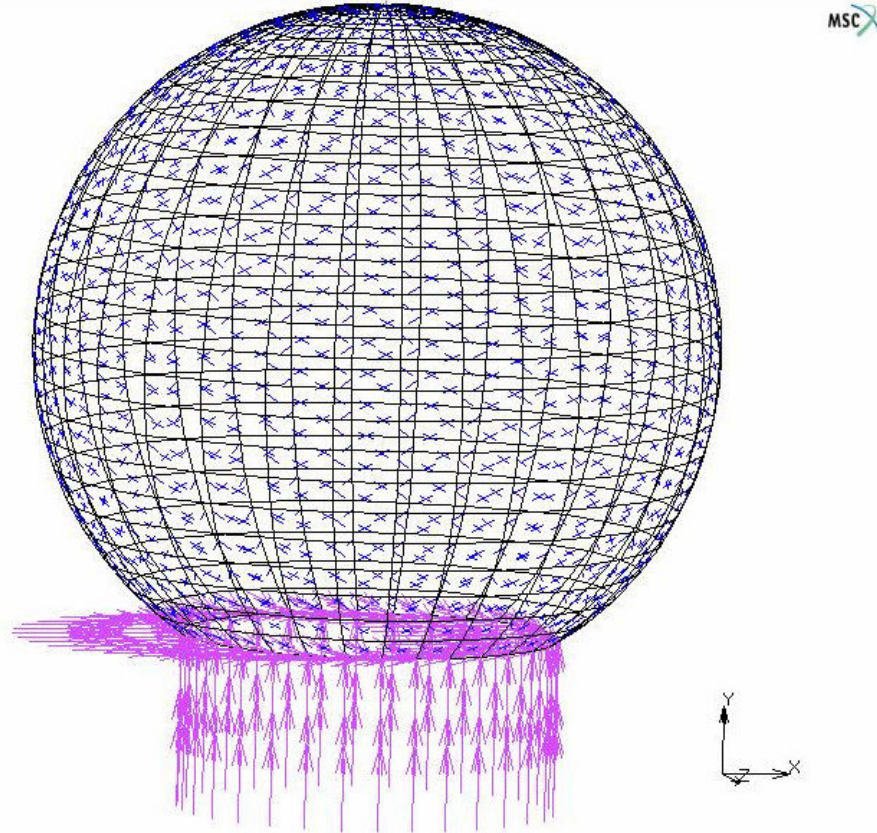


Fig. V. 12. Maillage de la coque encastrée au niveau de l'interface de contact.

Des résultats correspondant à un module de Young de  $7 \mu\text{N} / \text{m}^2$  [LEN 01] et un coefficient de poisson de  $0.3$  conduisent à une cellule caractérisée par une distribution des déformations présentée dans la figure V. 13.

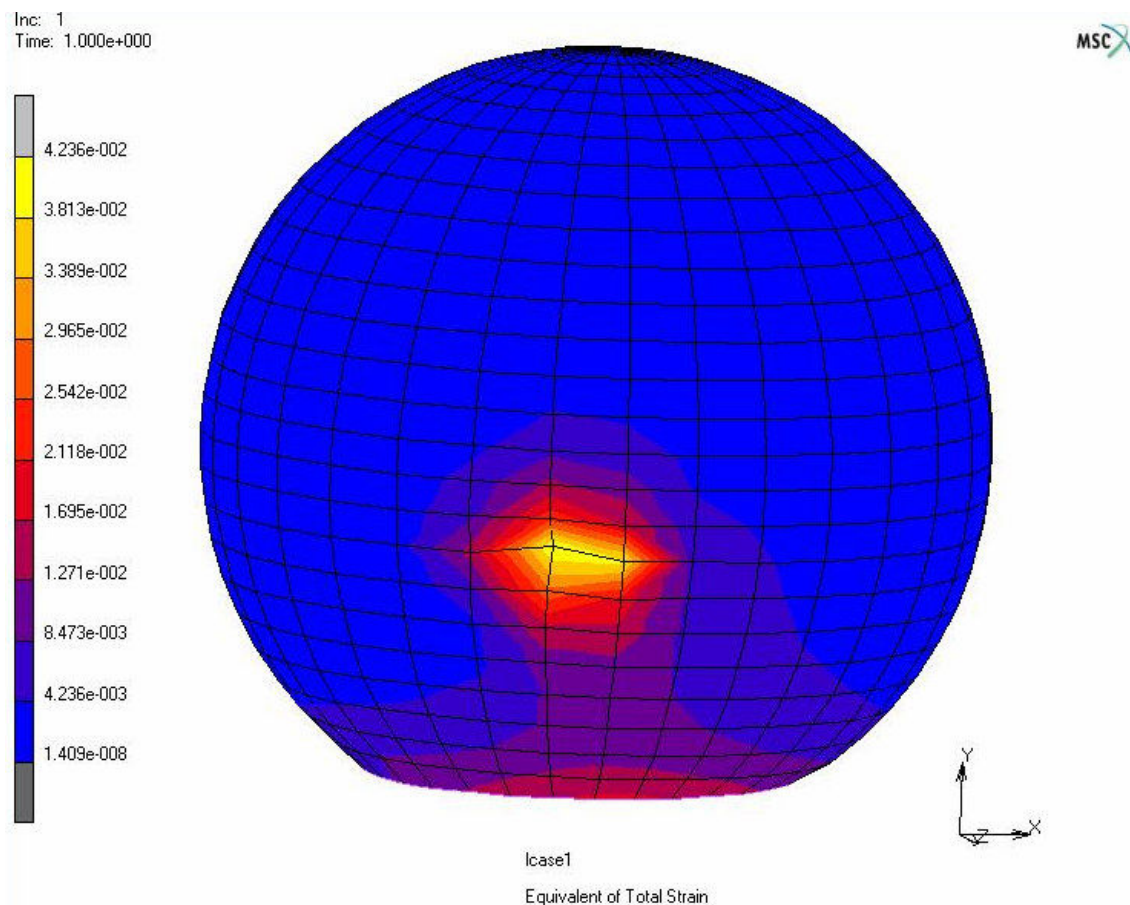


Fig. V. 13. Distribution de la déformation sur la zone soumise à la polymérisation (épaisseur de la membrane égale à  $20\text{ nm}$ ).

Nous constatons que les déformations se concentrent au niveau de la zone soumise à la pression interne de polymérisation.

Une autre simulation sur une cellule caractérisée par un module de Young de  $0.07\ \mu\text{N}/\text{m}^2$  conduit à une distribution des déformations présentant des fluctuations (voir Fig. V. 14) plus importantes que dans le cas précédant (Fig. V. 13), ce qui peut remettre en question l'hypothèse d'une loi de comportement élastique linéaire.

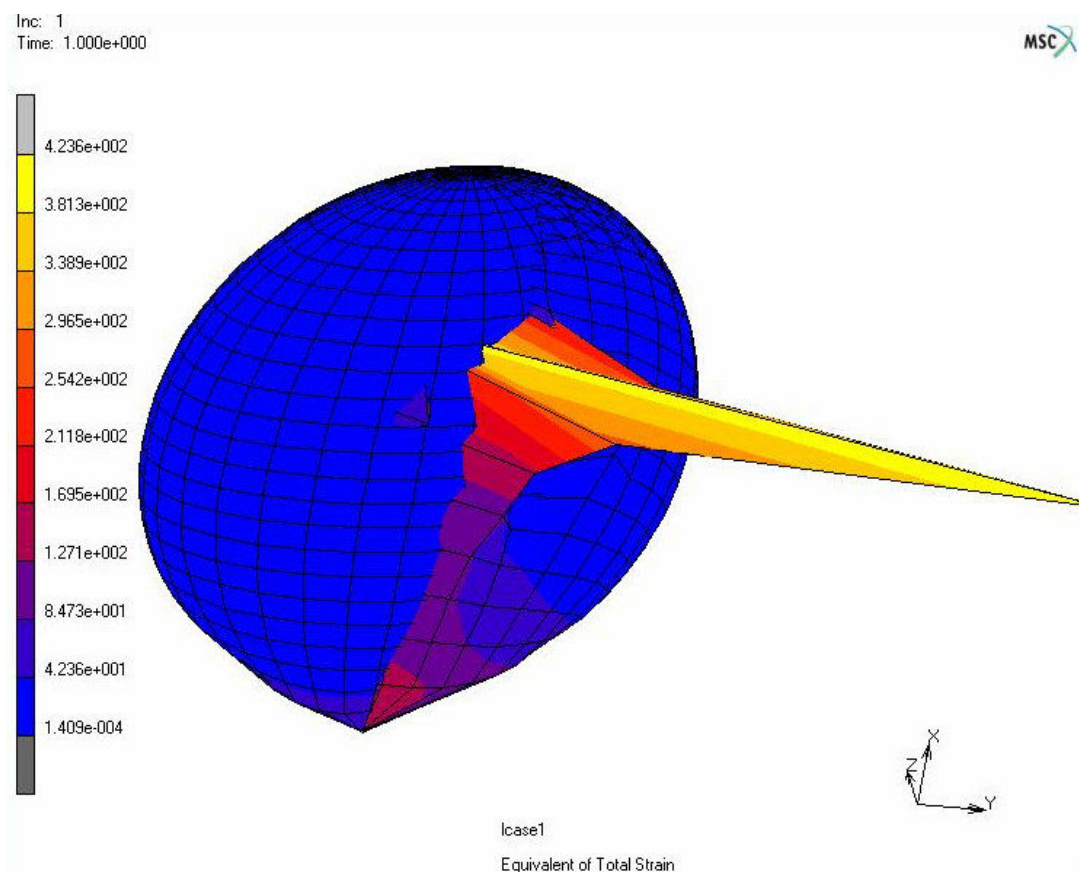


Fig. V. 14. Distribution de la déformation sur la zone soumise à la polymérisation (épaisseur de la membrane égale à  $20 \text{ nm}$ ) pour un module de Young de  $0.07 \mu\text{N/m}^2$ .

Nous constatons donc qu'à l'échelle du comportement d'une cellule, les valeurs des propriétés élastiques influent énormément sur les résultats, elles peuvent donc conduire à des déformations très importantes.

## V. 6. Conclusion

La modélisation des déformations actives d'une cellule adhérente à un substrat est présentée dans ce chapitre. Elle est basée sur une combinaison des éléments finis déterministes et d'une méthode de Monte Carlo représentée par la théorie des processus aléatoires. La cellule considérée est ainsi assimilée à une coque dont le comportement est supposé en première approche *élastique linéaire*. Ce dernier point correspond à une hypothèse simplificatrice, puisqu'il n'est pas totalement en accord avec les travaux expérimentaux réalisés, qui considèrent que le comportement de la cellule est très complexe, souvent de nature hyper élastique. Le point clé du modèle consiste en la distribution spatiale probabiliste de la force

totale de protrusion, qui est une quantité déterministe, sur une région donnée de la coque appelée zone de protrusion. La détermination de l'étendue de cette zone peut faire l'objet de travaux dans l'avenir, mais est considérée pour l'instant d'une manière totalement arbitraire. La formulation éléments finis stochastiques développée permet donc l'observation des déformations locales générées par le changement de structure du cytosquelette. Les résultats pourront être affinés à condition d'introduire dans le modèle les données les plus réalistes possibles couplées à une loi de comportement plus fine telles que les lois hyper élastiques (Skalak, Moonley Rivlin par exemple) [SKA 84, BAR 01]. Des lois de comportement de ce type permettraient de décrire des cellules qui peuvent être caractérisées par des déformations importantes ou bien de grands déplacements sous l'action de certains stimuli.

# Chapitre VI

## Eléments de modélisation de l'adhésion d'une population de cellules

### VI. 1. Introduction

Les cellules des vertébrés dissociées peuvent s'assembler en tissus organisés grâce à des mécanismes d'adhérence sélectifs cellules-cellules. Diverses techniques expérimentales en biologie permettent de montrer que des cellules placées en culture se déplacent et se divisent avec successivement une étape de prolifération suivie de la différenciation des cellules, ces étapes étant fortement dépendantes des phénomènes d'adhésion cellulaire. La différenciation cellulaire se fait sur des cellules immobiles, donc déjà adhérentes [STE 01].

Dans les chapitres précédents, nous nous sommes intéressés à la modélisation des cinétiques d'adhésion et au comportement d'une cellule adhérente unique, sous l'effet de l'écoulement du fluide et de certaines interactions spécifiques et non spécifiques. Dans cette section, nous présentons quelques éléments servant à une modélisation bidimensionnelle assez simple de l'évolution temporelle et spatiale de l'adhésion d'une *population* de cellules. Ces dernières sont supposées évoluer dans un milieu limité par la paroi extracellulaire représentant une veine par exemple et soumises à l'écoulement d'un fluide (le plasma par exemple) pulsé que nous supposons périodique (voir Fig. VI. 1).

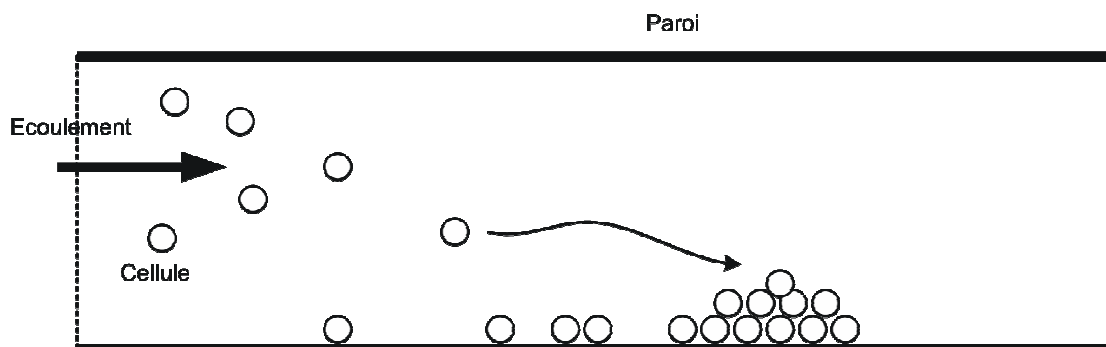


Fig. VI. 1. Phénomène d'adhésion d'une population de cellules.

## VI. 2. Travaux réalisés

Divers travaux traitent de l'adhésion cellulaire, néanmoins, seul un nombre assez restreint traite de l'adhésion d'une population de cellules à une paroi. Zhao et *al.* [ZHA 03] ont ainsi étudié l'influence du type de molécules d'adhésion utilisées sur l'adhésion de cellules SKW-3 à des cellules endothéliales sous diverses pressions d'écoulement, et ce par l'utilisation de la technique de la micropipette. Ils ont ainsi montré que l'adhésion est sensible au type de molécules utilisées. Sagvolden et *al.* [SAG 99] montrent aussi en utilisant une technique de microscopie à force atomique que cette adhésion dépend de la température et qu'elle est plus forte à  $37^{\circ}\text{C}$  qu'à  $27^{\circ}\text{C}$ . Srinivasan et Ruckenstein [SRI 81] ont étudié l'influence de la densité des particules stagnantes sur leur dépôt. D'autres approches théoriques font aussi appel à la théorie fractale pour décrire l'évolution de l'adhésion d'un groupe de cellules dans un domaine donné [TUR 2004, PEE 04]. Des approches probabilistes ont aussi été développées par Takano et *al.* [TAK 03], Mochizuki et *al.* [MOC 96] et Mochizuki [MOC 02] en considérant la probabilité de passer d'une configuration de position de cellules à une autre configuration. La théorie fractale a aussi été utilisée par Williams et Bjerknes [WIL 72] pour la description stochastique de la croissance de tissus dans un cadre biologique. Turner et Sherrat [TUR 02] ont étudié l'évolution et l'invasion de cellules cancéreuses par l'utilisation d'une approche thermodynamique.

## VI. 3. Présentation du modèle

Nous présentons dans cette section un modèle servant à la description de l'évolution temporelle et spatiale de l'adhésion de cellules soumises à l'écoulement longitudinal d'un fluide dans un vaisseau. L'évolution du phénomène d'adhésion se déroule en général, en deux étapes : la première représente l'approche sous l'effet de l'écoulement, tandis que la seconde représente un éventuel accrochage (captage) par la combinaison des effets des interactions et de la jonction entre un certain nombre de ligands et de récepteurs présents sur la cellule et la paroi respectivement.

Le modèle repose dans une première approche sur les hypothèses *simplificatrices* suivantes :

- Une distribution triangulaire de la pression du fluide (voir Fig. VI. 2).
- Les éventuels effets de la couche limite et des turbulences sont négligés.
- L'écoulement du fluide est supposé périodique dans le temps.

- La cellule est assimilée à un point matériel.
- Les effets moléculaires de l'adhésion sont pris en compte dans cette partie dans leur aspect global, donc macroscopique.
- La cellule est supposée soumise aux interactions spécifiques et non spécifiques (Van der Waals, répulsion) et au frottement avec la paroi.
- Les effets de viscosité du fluide sont négligés.
- La distribution des molécules d'adhésion sur la paroi est supposée quasi aléatoire.
- Les interactions entre les cellules durant la période d'approche sont négligées.

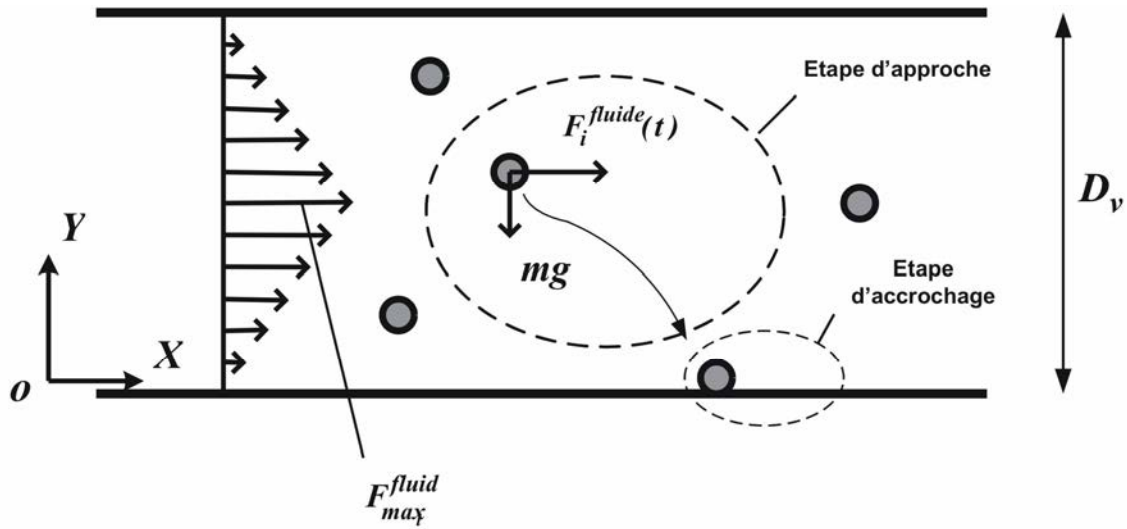


Fig. VI. 2. Description des deux étapes d'adhésion de la cellule  $i$ .

Durant la période d'approche, une cellule  $i$  est soumise aux effets du fluide en écoulement, à son poids ainsi qu'aux forces de frottement cellule-fluide. Ces effets conduisent à une trajectoire relative à chaque cellule durant l'histoire du chargement. Cette trajectoire est donnée par :

$$\begin{cases} x_i(t) = x_i(t=0) + U_i(t) \\ y_i(t) = y_i(t=0) + V_i(t) \end{cases} \quad (\text{VI-1})$$

La connaissance des conditions initiales  $(x_i(t=0); y_i(t=0))$  et celle des composantes du vecteur déplacement de la cellule permettent de déterminer l'histoire du déplacement de chaque cellule. La résultante de la force du fluide agissant sur une cellule est fonction de la position de la cellule et de la pression régnant dans le vaisseau, selon l'expression (valable de 0 à  $D_v/2$ ):



$$F_i^{fluide}(y_i, t) = \frac{2y_i(t)P_0}{D_v^2} [1 + \sin(\omega t)] \quad (VI-2)$$

avec  $P_0$  la pression maximale régnant à l'intérieur du vaisseau,  $D_v$  son diamètre,  $y_i(t)$  l'ordonnée de la position de la cellule  $i$ ,  $\omega$  la pulsation de l'écoulement du fluide. L'application du principe fondamental de la dynamique conduit à l'expression des composantes du déplacement de la cellule considérée au sein de la population présente dans une configuration donnée, par la résolution de:

$$\begin{cases} m_i \frac{d^2 U_i(x, t)}{dt^2} = \frac{2P_0}{m_i D_v^2} (2h_0 + gt^2) + \frac{2P_0}{m_i D_v^2} [2h_0 + gt^2] \sin(\omega t) \\ \frac{d^2 V_i(t)}{dt^2} = g \end{cases} \quad (VI-3)$$

ce qui conduit aux expressions des composantes de déplacement de la cellule  $i$ :

$$\begin{cases} U_i(t) = \frac{1}{6m_i \omega^4} (12 P_0 D_v \sin(\omega t) g t^2 \omega^2 - 24 P_0 D_v^2 \sin(\omega t) h_0 \omega^2 + P_0 D_v^2 g t^4 \omega^4 - 12 P_0 D_v^2 \sin(\omega t) g t^2 \omega^2 \\ \quad + 72 P_0 D_v^2 g \sin(\omega t) - 48 P_0 D_v^2 g t \cos(\omega t) \omega - 3(-m_i \omega^3 - 8 P_0 D_v^2 \omega^2 h_0 + 8 P_0 D_v^2 g) \omega t) \\ V_i(t) = g \frac{t^2}{2} + h_0 \end{cases} \quad (VI-3')$$

La deuxième étape de l'adhésion d'une cellule quelconque correspond au captage de la cellule par la paroi. Ce captage se fait par ralentissement par une succession de rupture et de création de liaisons [NDR 01], l'ensemble étant soumis aux interactions non spécifiques et spécifiques (Van der Waals, répulsion et interactions moléculaires). Lors du contact entre la cellule  $i$  et le substrat, ce contact se transforme en adhésion permanente si les efforts d'adhésion sont plus importants que ceux qui tendent à séparer la cellule du substrat (Fig VI. 3).

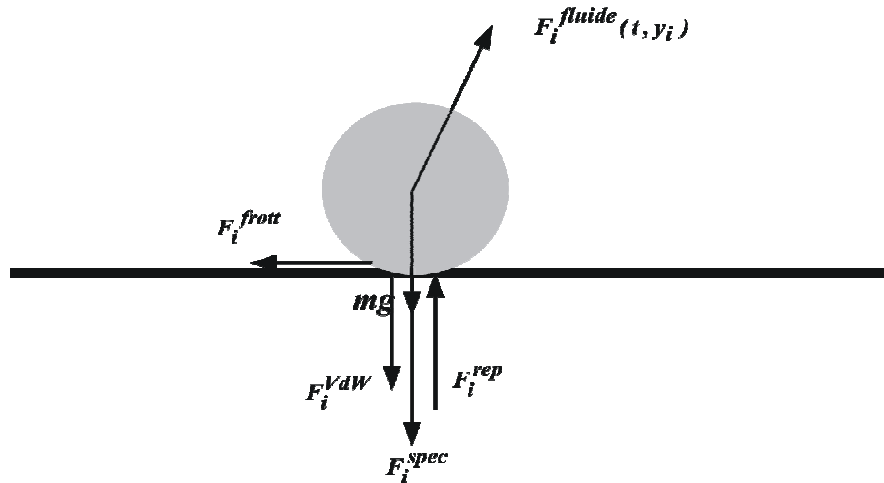


Fig. VI. 3. Etape d'accrochage d'une cellule quelconque de la population étudiée.

Le critère d'adhésion d'une cellule est un critère de force global, il prend en compte les forces par leurs résultantes :

$$\begin{cases} F_i^{VdW} + F_i^{spec} + m g \geq F_i^{rep} + F_i^{fluide}(t) \cos \psi_i \\ F_i^{frott} \geq F_i^{fluide}(t) \sin \psi_i \end{cases} \quad (VI-4)$$

englobant respectivement les forces de frottement, d'attraction, de répulsion, du poids et du fluide. Ces effets sont donnés par :

\* Les interactions spécifiques entre molécules d'adhésion présentent sur la cellule  $i$  et la paroi du vaisseau (composée de cellules endothéliales), ces interactions sont limités aux forces de Van der Waals [BON 99]:

$$F_i^{spec} = \sum_{j=1}^n \left( \frac{\mu_{a_j} \mu_{b_j}}{k_b T} \right) \frac{1}{r_j^7} \quad (VI-5)$$

où  $\mu_a, \mu_b$  : sont les moments des dipôles des ligands et récepteurs,  $r_j$  la distance intermoléculaire.

\* L'effet des frottements, qui est fonction du paramètre de frottement statique  $\mu_0$  :

$$F_i^{frott} = \mu_0 [ F_i^{VdW} + F_i^{rep} + F_i^{spec} - F_i^{fluide}(t) \cos \psi_i ] \quad (VI-6)$$

Avec  $\psi_i$  l'angle d'inclinaison de la force du fluide (Fig. VI. 3).

\* L'effet du fluide :

$$F_i^{fluide}(t) = \frac{2 R_{c_i}}{D_v^2} P_0 [ 1 + \sin(\omega t) ] \quad (VI-7)$$

avec  $R_{c_i}$  le rayon de la cellule considérée. Les autres paramètres sont présentés dans le détail dans le chapitre III. Les expressions des effets d'attraction (Van der Waals) et de répulsion sont données par les équations (III-3) et (III-4').

Ce modèle permet donc de déterminer l'évolution temporelle de la position des cellules qui adhèrent au sein d'une population de cellules soumises à l'écoulement d'un fluide.

Divers types de molécules d'adhésions peuvent exister sur les cellules et les parois, avec des intensités d'interactions spécifiques différentes; ceci doit être pris en compte dans le modèle via la distribution spatiale le long de la paroi de molécules d'adhésion de nature différente. La présence éventuelle de molécules d'adhésion différentes le long de la paroi, couplée à une orientation fortement désordonnée des cellules endothéliales qui constituent cette paroi du vaisseau [OGD 06] rendent les fluctuations des interactions spécifiques le long de la paroi de ces molécules quasi aléatoires. Nous décrivons alors cette fluctuation spatiale des interactions

spécifiques des molécules d'adhésion au moyen d'un processus stochastique Gaussien via les moments dipolaires. Cette distribution spatiale des moments dipolaires des molécules d'adhésion réparties sur la paroi du vaisseau est donnée par:

$$\mu_b(x_k) = \mu_b^{mean} \left( 1 + \delta_\mu \frac{\Delta f^{rand}(x_k)}{\Delta f_{max}^{rand}} \right) \quad (VI-8)$$

avec  $\mu_b^{mean}$ ,  $\delta_\mu$  respectivement la valeur moyenne du moment dipolaire des molécules présentes sur la paroi du vaisseau et le taux de fluctuation maximal de ces moments.  $\Delta f^{rand}(x_k)$ ,  $\Delta f_{max}^{rand}$  représentent le processus stochastique Gaussien et son amplitude maximale respectivement (Fig. VI. 7). Les simulations numériques menées, qui reposent sur une combinaison des équations (VI-3') et (VI-4) conduisent à un profil presque continu de l'évolution temporelle des cellules adhérentes (Fig. VI. 4):

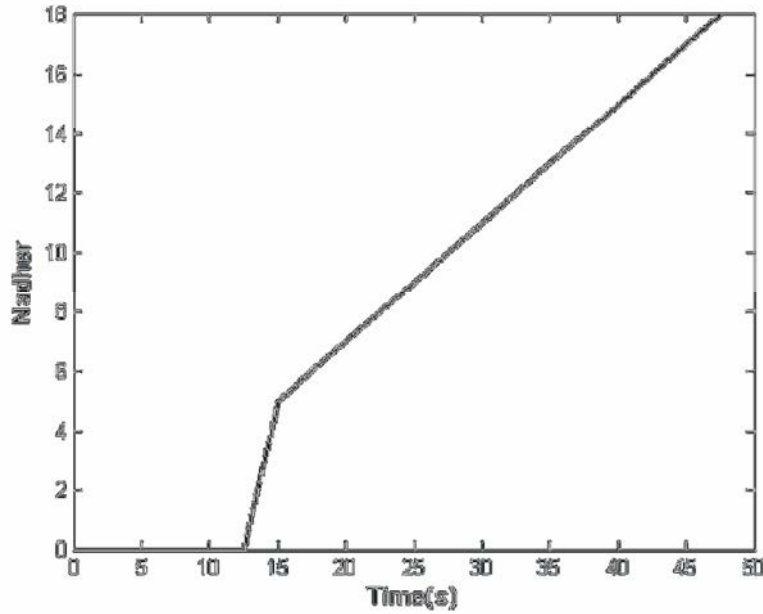


Fig. VI. 4. Evolution du nombre de cellules adhérentes sur un total de 20 cellules avec un débit d'introduction des cellules de 1cell/s.

Nous pouvons remarquer que cette évolution du nombre de cellules qui adhèrent commence par une étape transitoire (0- 13s) qui correspond au temps nécessaire à la première cellule pour entrer en contact avec la paroi et créer éventuellement un lien adhésif durable. La suite du profil d'évolution de l'adhésion est le résultat de la combinaison d'une force du fluide variable dans l'espace et dans le temps et des autres forces Les conditions régnant dans le domaine d'étude et résultant des valeurs des paramètres physiques du modèle (voir le tableau VI. 1) conduisent à l'adhésion de 18 cellules sur une population composée de 20 cellules

identiques (masse identique et introduction des cellules dans le vaisseau à intervalle régulier : 1 cell/s). Nous remarquons sur la Fig. VI. 4 un changement de pente de la courbe à 14s, nous l'expliquons par l'influence éventuelle des moments dipolaires couplée à la variation périodique de l'action du fluide.

$D_v = 10^5 \text{ nm}$ $\omega = 6.28 \text{ rd / s}$ $\mu_0 = 0.3 \text{ Debye}$ $L_e = 10^6 \text{ nm}$ $R_c = 9000 \text{ nm [NDR 01]}$ $\delta_\mu = 0.14$ $\mu_b^{mean} = 1 \text{ Debye}$ $P_0 = 0.01 \text{ Pa}$
---

Tableau VI. 1. Valeurs des paramètres du modèle.

L'écoulement sous l'effet d'une pression du fluide plus élevée ( $P_0 = 0.1 \text{ Pa}$ ) a pour conséquence la diminution de la durée de la période transitoire, c'est-à-dire que le laps de temps nécessaire pour atteindre le premier contact cellule paroi est plus court : 5s au lieu de 13s (Fig. VI. 5):

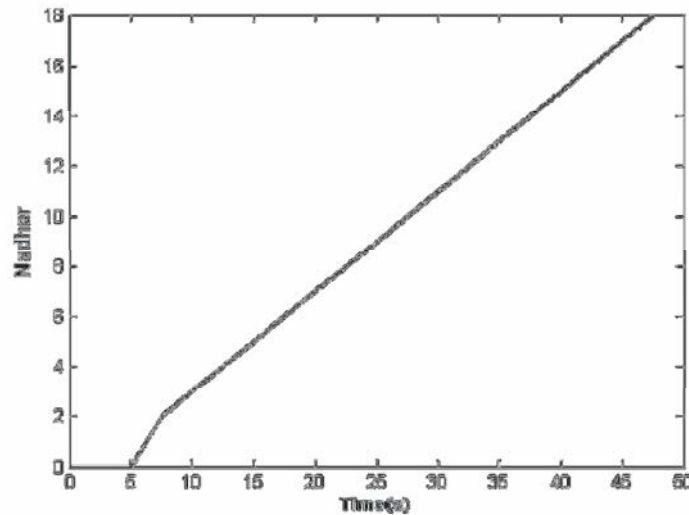


Fig. VI. 5. Evolution des évènements d'adhésion dans le cas d'une pression de 0.01Pa (débit d'introduction des cellules identique au cas précédent).

Dans le cas d'une introduction de cellules dans le vaisseau à des intervalles de temps non réguliers, le profil de l'évolution des adhésions de cellules comporte des paliers qui correspondent au décalage initial d'introduction des cellules (Fig. VI. 6).

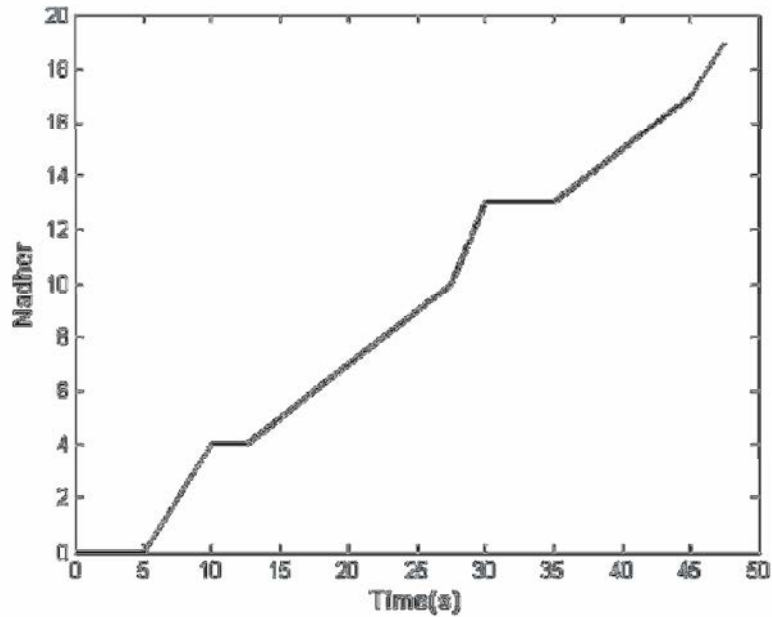


Fig. VI. 6. Evolution du nombre de cellules adhérentes par paliers (débit d'introduction des cellules de  $1 \text{ cell/s}$  avec deux phases de coupure de  $2s$   $t=10s$  et  $t=30s$ ).

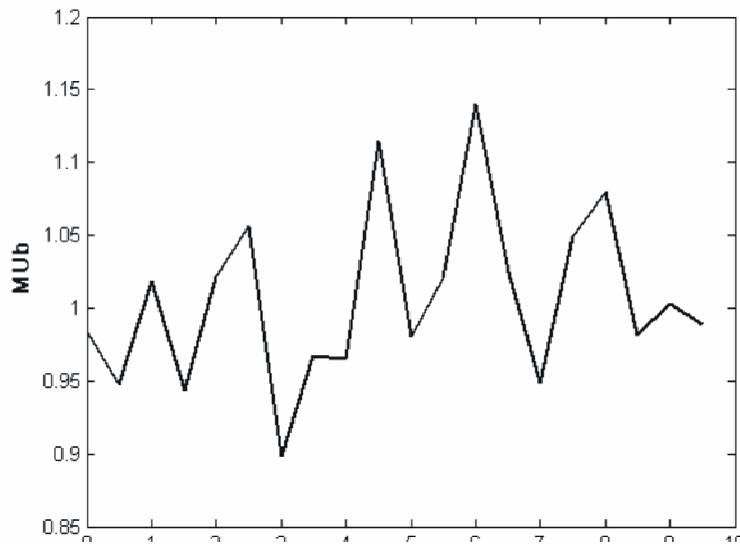


Fig. VI. 7. Distribution des moments dipolaires des ligands le long de la paroi.

#### VI. 4. Conclusion

Le modèle 2D développé dans cette section décrit de l'évolution spatiale et temporelle de l'adhésion d'une population de cellules par une approche mécanique stochastique. Il prend en compte d'une manière assez simple les effets de l'écoulement du fluide, de sa pression

maximale, de l'affinité entre les molécules présentes sur les surfaces des cellules et de la paroi extracellulaire. Les résultats obtenus sont sensibles aux valeurs des différents paramètres du modèle, étant donné que les valeurs relatives à plusieurs de ces paramètres ne sont pas données avec suffisamment de précision dans la littérature. Ces valeurs peuvent comporter des fluctuations très importantes suivant le type de cellule étudiée, et selon la procédure (protocole) expérimentale mise en œuvre.

Il est donc nécessaire d'apporter des améliorations à ce modèle, par l'introduction de divers phénomènes, tels que l'influence des tailles et des déformations des cellules sur la trajectoire. Nous pouvons aussi dans l'avenir, prendre en compte la viscosité du fluide ainsi que la présence éventuelle d'une couche limite, dans un cadre 3D, ce qui, couplé à des données expérimentales plus fines, peut conduire à des résultats plus réalistes.

# Chapitre VII

## Conclusion générale et perspectives

### VII. 1. Synthèse

Dans cette étude, une approche *mécanique* faisant appel à la théorie des champs stochastiques pour décrire l'évolution temporelle de l'adhésion d'une cellule unique ou d'une population de cellules a été mise en œuvre.

L'utilisation d'approches stochastiques nous est parue utile pour prendre en compte les fluctuations importantes qui se dégagent d'un certain nombre de travaux expérimentaux ainsi que la non reproductibilité automatique des phénomènes observés. Nous avons introduit ces variabilités spatiales ou temporelles par l'intermédiaire de paramètres tels que les limites de rupture des liaisons moléculaires, ou l'intensité et l'orientation de la force appliquée à un ligand.

Les travaux de modélisation de l'adhésion cellulaire se sont articulés autour de trois axes différents mais complémentaires, traitant de phénomènes se déroulant à des échelles différentes :

- La première échelle, *microscopique*, concerne la description des cinétiques moléculaires se déroulant au niveau de l'interface de contact entre une cellule unique adhérant à un substrat durant le rolling. Ces cinétiques concernent principalement la création de nouvelles liaisons par jonction moléculaire et les ruptures des liaisons.
- La seconde échelle, *mésoscopique*, concerne la description des déformations actives de la cellule durant le phénomène de mobilité cellulaire.
- La troisième échelle, *macroscopique*, est relative à la modélisation de l'évolution des événements d'adhésion d'une population de cellules soumise à l'écoulement d'un fluide à l'intérieur d'un milieu fermé qu'on peut assimiler à un vaisseau sanguin.

Concernant le phénomène de rolling, il nous a semblé plus intéressant de nous limiter à la modélisation des phénomènes au niveau de l'interface de contact entre la cellule et la paroi.

La cellule influe sur l'interface de contact via les efforts générés par l'écoulement du fluide autour de la cellule qu'elle transmet à son interface de contact. Le système cellule-paroi est remplacé lors de la modélisation des cinétiques se déroulant au niveau de cette interface par un système mécanique équivalent. Ce système mécanique membrane cellulaire-paroi du substrat correspond dans un cadre 2D à deux poutres rectilignes et rigides ou bien à 2 deux plaques dans un cadre 3D. Les deux poutres (ou les deux plaques) sont reliées par des éléments rhéologiques qui représentent les liaisons moléculaires : les jonctions ligands récepteurs. Ces éléments rhéologiques rendent compte du type de comportement des liaisons ; non dissipatif pour les ressorts et dissipatif pour les éléments viscoélastiques. Ce système, soumis à l'action mécanique du fluide et des interactions physico-chimiques (Van der Waals et la répulsion électrostatique) se comporte différemment suivant que les liaisons dissipent ou non de l'énergie.

Deux cinétiques différentes mais complémentaires sont décrites dans le modèle, la première concerne la propagation des événements de rupture des liaisons existantes et la seconde est relative à la création de nouvelles liaisons moléculaires. Ces deux cinétiques sont décrites par respectivement un critère de force pour la rupture et un critère cinématique pour la création de liaisons. Le premier critère nécessite la connaissance des forces mécaniques appliquées à chaque liaison et leur évolution au cours du temps, ainsi que la force maximale que peut supporter chaque liaison. Cette dernière, appelée limite de rupture de la liaison considérée, peut varier d'une liaison à une autre. Cette fluctuation peut résulter d'une multitude de facteurs, externes ou internes à la liaison considérée. Les facteurs internes peuvent correspondre à des différences au niveau des structures moléculaires de la liaison et de son degré d'activation tandis que les facteurs externes peuvent correspondre à la température et à la pression régnant dans le milieu externe au moment de la constitution de la liaison.

La multiplicité de ces facteurs et leur complexité peut avoir comme conséquence une fluctuation quasi aléatoire des limites de rupture, que nous introduisons par l'utilisation de la théorie des processus stochastiques. L'utilisation d'une approche spectrale pour décrire cette fluctuation suppose l'utilisation d'une Densité Spectrale de Puissance DSP qui soit spécifique au comportement de l'interface cellulaire. Néanmoins, dans une première étape, nous avons utilisé des expressions de DSP propres à des problèmes plus macroscopiques, tels que la propagation des ondes sismiques dans des profils de sol, la déformation de poutres ou de plaques.

La seconde étape de la cinétique d'adhésion représente les créations de nouvelles liaisons, par jonction entre des molécules complémentaires spécifiques libres : les ligands et les récepteurs.



Ces molécules spécifiques sont soumises à diverses sollicitations extérieures, mais par soucis de simplification, nous avons limités dans une première étape ces sollicitations aux interactions spécifiques ainsi qu'aux effets de l'agitation thermique. Les simulations numériques effectuées mettent en évidence le phénomène de rolling, via la rupture totale de l'interface de contact et la création d'un certain nombre de nouvelles liaisons à l'avant de la cellule. Nous constatons aussi que les effets dissipatifs ont une influence directe sur les créations de liaisons, tandis que les événements de rupture ne sont pas influencés par les amortissements mécaniques. Ceci résulte du fait que les amortissements mécaniques, n'agissent que sur l'évolution temporelle des déplacements par dissipation de l'énergie dynamique. Les valeurs numériques maximales des forces extérieures ayant menées à la rupture totale de l'interface ( $0.1nN$  ;  $0.2nN$ ) sont du même ordre de grandeur que les forces d'adhésion données par la littérature. Spécifions qu'une force d'adhésion est, par définition, la force nécessaire pour rompre l'ensemble des liens adhésif d'une cellule.

Nous avons aussi modélisé et étudié l'influence de la maturation des liaisons sur le comportement de l'interface de contact cellule paroi. Ce phénomène de maturation correspond à la durée nécessaire à la liaison pour atteindre ses propriétés élastiques définitives. Une interface de contact caractérisée par des raideurs croissantes linéairement dans le temps et soumise à une force de traction elle aussi croissante linéairement mais à des vitesses différentes, conduit à une réponse pseudo périodique.

### VII. 2. Perspectives

En perspective, une campagne d'investigations *expérimentales* permettrait :

- L'obtention de données réalistes pour augmenter la fiabilité des simulations numériques.
- Une validation du modèle par comparaison entre ses résultats et ceux obtenus par l'expérimentation.
- De déterminer dans quelle mesure le comportement des liaisons moléculaires est de nature élastique entropique (changement de conformation).

Des améliorations théoriques pourraient aussi être apportées au modèle, par :

- La détermination avec une plus grande précision des forces du fluide appliquées à l'interface de contact, par une étude d'interaction fluide-structure basée sur une formulation éléments finis (code FIDAP 8.5) [BER 79].

- Le développement d'une DSP spécifique à l'adhésion cellulaire par la combinaison entre des observations expérimentales et une méthode FFT [LEE 97]. On pourra ainsi estimer la fonction d'auto corrélation à partir des échantillons au moyen d'un produit de convolution par FFT, en conséquence, la DSP est obtenue par FFT inverse.
- Utilisation de lois de comportement non-linéaires pour la description de la déformation de la cellule [SKA 84] dans un cadre statique et dynamique.
- Description mécanique des forces qui résultent de l'action de particules chimiotactiques durant la protrusion.
- Prise en compte des ondulations de la membrane [BRU 94].

## Publications

### Journaux

N. Mefti, B. Haussy, J. F. Ganghoffer. Mise en oeuvre d'un modèle mécanique de l'adhésion cellulaire, *Archives of Physiology and Biochemistry*, 112 –supplément (2004) pp32.

N. Mefti, B. Haussy, J. F. Ganghoffer. Modelling of the cell-wall interface during the rolling of a single cell: a probabilistic approach, *Compte Rendu de l'Académie des sciences-Mécanique* 334 (2006) 230-237.

N. Mefti, B. Haussy, J. F. Ganghoffer. Mechanical modeling of the rolling phenomenon at the cell scale, *International Journal of Solid and Structure*. In press.

N. Mefti, B. Haussy, J. F. Ganghoffer. Local modeling of the rolling phenomenon in the cell adhesion kinetics: A probabilistic approach, *Technology and Health Care*. In press.

### Conférences internationales

N. Mefti, B. Haussy, J. F. Ganghoffer, Development of red blood cell adhesion with the vein walls- a probabilistic approach- *IUTAM symposium of biological tissue-* Graz 2004, Austria.

N. Mefti, B. Haussy, J. F. Ganghoffer, Mise en oeuvre d'un modèle mécanique de l'adhésion cellulaire, SB 2004, Créteil 2004, France.

N. Mefti, B. Haussy, J. F. Ganghoffer, Mise en oeuvre d'un modèle mécanique de l'adhésion cellulaire, *Colloque National MECAMAT*, Aussois 2005, France.

N. Mefti, B. Haussy, J. F. Ganghoffer. A local modelling of the rolling phenomenon: a probabilistic approach, *Regensburg applied biomechanics*, 2005, Germany.

N. Mefti, B. Haussy, J. F. Ganghoffer, Modélisation du rolling du globule rouge. *XVII<sup>e</sup> Congrès Français de Mécanique*, Troyes 2005, France.

N. Mefti, B. Haussy, J. F. Ganghoffer. Mechanical modelling of the rolling phenomenon at the cell scale, *Euromech colloquium 436- Size- dependant Mechanics of materials-* Groningen 2005, Netherlands.

## Publications

N. Mefti, B. Haussy, J. F. Ganghoffer, A stochastic of modelling of the behaviour of a single adherent cell, *First International Conference on mechanics of Biomaterial and Tissues*, Waikola, Hawaii, USA, 2005.

N. Mefti, B. Haussy, J. F. Ganghoffer. Modélisation locale du comportement de l'interface de contact cellule-vaisseau sanguine: approche stochastique, *9<sup>e</sup> Rencontre du non linéaire* Paris, 2006, France.

N. Mefti, B. Haussy, J. F. Ganghoffer, A probabilistic model of cell adhesion-*International workshop on complex structures, generalized continua and non linear wave*, Nancy 2006, France.

N. Mefti, B. Haussy, J. F. Ganghoffer, Modelling of the cell-wall interface during the rolling of a single cell: a probabilistic approach, *6<sup>th</sup> European solid Mechanics conference ESMC 2006- Budapest*, Hungary

N. Mefti, B. Haussy, J. F. Ganghoffer, A coupled shell-interface stochastic model of the rolling of a single cell, *Séminaire U.Colombie Britannique*, Vancouver 2006, Canada.

N. Mefti, B. Haussy, J. F. Ganghoffer, Influence of the mechanical damping on the rolling of a single biological cell: a stochastic approach, *DYMAT 2006- Dijon*, France

N. Mefti, B. Haussy, J. F. Ganghoffer, A 3D modelling of the protrusion and retraction of a single cell during the motility and the rolling, *DYMAT 2006- Dijon*, France.

## REFERENCES

- Abosolom. D. R, Thomson. C, Hawthorn. L. A, Zingg. W,** *Kinetic of cell adhesion to polymer surfaces, Journal of Biomedical Material Research*, vol. 22, 215-229, 1988.
- Abosolom. D. R, C. Thomson, Z. Policova, W. Zingg, A. W. Neumann,** *Erythrocyte adhesion to polymer surfaces, Journal of Colloid and Interface Science* Vol. 104, N° 1, 51-59, 1985.
- Abosolom. D. R, W. Zingg, Neumann. A. W,** *Protein adsorption to polymer particles: role of surface properties, Journal of Biomedical Material Research*, Vol. 21, 161-171, 1987.
- Agrsar. G, Linderman. J. J, Tryggvason. G, Powell. K. G,** *An adaptative, Cartesian, front-tracking method for the motion, deformation and adhesion of circulating cells, Journal of Computational Physics* 143, 346-380, 1998.
- Alberstorfer. A, Feder. T, Sackmann. E,** *Adhesion-induced domain formation by interplay of long-range repulsion and short-range attraction force: a model membrane study, Biophysical. J,* Vol73, 245-257, 1997.
- Alshorman. A, David. T,** *Role of bio-physiochemical parameter in cell adhesion and rolling-simulation analysis, BED-Vol 50, Bioengineering Conference ASME* 2001.
- Alt. W, Dembo. M,** *Cytoplasm dynamics and cell motion: two-phase flow models, Mathematical Biosciences* 156, 207-228, 1999.
- Argyris. J, Papadrakakis. M, Stefanou. G,** *Stochastic finite element analysis of shells, Computer methods in applied mechanics and engineering*, 191, 4781-4801, 2002.
- Bao. G,** *Mechanics of biomolecules, Journal of the Mechanics and the Physics of Solids* (50), 2237-2274, 2002.
- Bamba. E. S, N'guessan. N. Y,** *Nouvelle approche de détermination du moment dipolaire en solution dans des solvants polaires, Revue Ivoirienne des Sciences et Technologies* 04, 25-33, 2003.
- Barbe. L,** *Mécanisme d'adhérence des leucocytes aux fibres synthétiques. Application à la filtration du sang, thèse de doctorat Université Paris 7,* 2001.
- Barthez-Biesel. D, Diaz. Dhenin. E,** *Effect of constitutive laws for two-dimensional membranes on flow induced capsule deformation, J. Fluid Mech* vol 460, 211-222, 2001.
- Battoz. J. L,** *Modélisation des structures par éléments finis : coques,* Hermes, 1992.
- Bell. G. I, Dembo. M, Bongrand. P,** *Cell adhesion: competition between non-specific repulsion and specific bonding, Biophys. J,* vol45, 1051-1064, 1984.
- Bell. G,** *Models for specific adhesion of cell to cell, Science* Vol 200, 618-627, 1978.
- Ben Boubaker. B, Haussy. B, Ganghoffer. J. F,** *Discrete models of fabric accounting for yarn interactions. Simulations of uniaxial and biaxial behaviour. European Journal of Finite Elements,* in press, 2005.

## Références

- Bercovier. M, Engelman. M. S**, *A finite element for incompressible fluid flows*, J of Computational Physics, 30, 181-201, 1979.
- Bertrand. E**, *Transition de mouillage des alcanes sur l'eau: rôle des interactions entre interfaces*, thèse de doctorat de l'Université Pierre et Marie Curie, Ecole Normale Supérieure, 2000.
- Blanzé. C, Champaney. L**, *A computational strategy for the random response of assemblies of structures*, International Journal of solids and structures, 6383-6405, 2004.
- Boal. D**, *Mechanics of the cell*, Cambridge University Press, 2002.
- Bonnet. N**, *Cours de biomolécules Université de Reims*, INSERM 514.
- Bongrand. P, Benoliel. A. M**, *Adhésion cellulaire*, RSTD 44 : 167-178, 1999.
- Bongrand. P**, *Ligand-receptor interactions*, Rep Prog. Phys, 62, 921-968, 1999.
- Bongrand. P**, *Interaction cellule-matériau: une régulation biochimique ou biophysique?* , Médecine/science, 17, 791-792, 2001.
- Bongrand. P, Capo. C, Depieds. R**, *Physics of cell adhesion*, Progress in Surface Sciences, Vol 12, 217-286, 1982.
- Bhattacharjee. S, Han Ko. C, Elimelech. M**, *DLVO interaction between rough surfaces*, Langmuir , 14, 3365-3375, 1998.
- Bruinsma. R, E. Sackmann. E**, *Bioadhesion and the dewetting transition*, C. R. Acad.Sci.Paris, 2, Série IV, 803-815, 2001.
- Bruil. A, Beugeling. T, Feijen. J, Van Aken. W. G**, *The mechanisms of leucocyte removal by filtration*, Transfusion Medicine Reviews, vol IX, N°2, 145-166, 1995.
- Canadas. P, Jean. M, Laurent. V. M., Chabrant. P, Isabey. D, Wendling. S**, *Etude de l'origine structurale du comportement dynamique du cytosquelette par un modèle de tenségrité visco-élastique*, 16<sup>ème</sup> Congrès Français de Mécanique, Nice, 2003.
- Cantat. I, Misbah. C**, *Dynamics and similarity laws of adhering vesicles in haptotaxis*, Phys. Rev. LETT, vol. 83, 235, 1999.
- Carpenter. L**, *Computer rendering of fractal curves and surfaces*, ACM New York SIGGRAPH 80 Proceeding, Seattle, Washington, 108-120, July 1980.
- Schooled. G. C, Orr. A. W, Novak. I, Meister. J. J, Schwartz. M. A, Mogilner**, *Model of coupled transient change of Rac, Rho, adhesions and stress fibers alignment in endothelial cells responding to shear stress*, Journal of Theoretical Biology 232, 562-585, 2005.
- Chakraborty. S, Dey. S.S**, *Stochastic finite element method for spatial distribution of material properties and external loading*, Computers and Structures, Vol. 55, N° 1, 41-45, 1995.
- Chang. R**, *Surfaces, interfaces et colloïdes: chapitre 3 Interactions moléculaires*, Département de chimie Université de Montréal, référence sur internet, 2004.
- Charbit.M**, *Eléments de théorie du signal: les signaux aléatoires*, Ellipse, 1990.

## Références

- Charmpis. D. C, Papadrakatis. M,** *Improving the computational efficiency in finite element analysis of shells with uncertain properties*, Computer methods in applied mechanics and engineering, 194, 1447-1478, 2005.
- Chesla. C, Selvaraj. P, Zhu. C,** *Measuring two-dimensional receptor-ligand binding-kinetic by micropipette*, Biophysical Journal vol 75, 1553-1572, 1998.
- Chiche. A, Pareige. A, Creton. C,** *Role of surface roughness in controlling the adhesion of a soft adhesive on a hard surface*, C. R. Acad. Sci. Paris,t. 1, série IV,1197-1204, 2000.
- Clough. R. W, Penzien. W,** *Dynamique des Structures*, tomeI, Editions EURALIS 1975
- Coombs. D, Dembo. M, Wosfy. C, Goldstein. B,** *Equilibrium thermodynamics of cell-cell adhesion mediated by multiple ligand-receptor pairs*, Biophysical Journal, Vol 86, 1408-1423, 2004.
- Costa. A, Chiche. A, Vlcek. P, Creton. C, Composto. R. J,** *Adhesion promotion between a homopolymer probe and glass substrate coated with a block copolymer monolayer*, Polymer 45, 4445-4451, 2004.
- Cozens. C, Lauffenburger. D, Quinn. J. A,** *Receptor-mediated cell attachment and detachment kinetics-probabilistic model and analysis*, Biophys Journal vol 58,841-856, 1990.
- Creton. C, Leibler. L,** *How does tack depend on time of contact and contact pressure?*, Journal of polymer Science part B, vol 34, 545-554, 1996.
- Dao. M, Lim. C. T, Surech. S,** *Mechanics of the human red blood cell deformed by optical tweezers*, JMPS, vol 51, 2259-2280, 2003.
- Dawes. A. T, Ermentrout. G. B, Cytrynbaum. E. N, Keshet. L. E,** *Actin filament branching and protrusion velocity in a simple 1D model of a motile cell*, Journal of theoretical Biology, in press.
- Delaplace. A,** *Analyse statistique de la localisation dans les matériaux hétérogènes quasi fragiles*, Thèse de Doctorat, LMT Cachan, 1999.
- Deodatis. G,** *Bounds on response variability of stochastic finite element systems*, Journal of Engineering Mechanics, vol 116, N°. 3, 565-585, 1990.
- Deodatis. G,** *Stochastic FEM sensitivity analysis of nonlinear dynamic problems*, Prob Eng Mech, vol. 4, N°. 3, 135-141, 1989.
- Deodatis. G,** *Weighted integral method I: stochastic stiffness matrix*, Journal of Engineering Mechanics, vol 117, N°. 8, 1851-1864, 1991.
- Deodatis. G, Shinozuka. M,** *Weighted integral method II: response variability and reliability*, Journal of Engineering Mechanics, vol 117, N°. 8, 1865-1877, 1991.
- Dembo. M, Torney. D. C, Saxman. K, Hammer. D,** *The reaction-limited kinetics of membrane-to-surface adhesion and detachment*, Proc. R. Soc. Lond. B234, 55-83, 1998.
- Dolhofer. J, Chiche. I, Muralidharan. V, Creton. C, Hui. C. Y,** *Surface energy effects for cavity growth and nucleation in an incompressible neo-hookean material- modelling and experiment*, International Journal of Solids and Structures 41, 6111-6127, 2004.
- Dong. C, Lei. X. X,** *Biomechanics of cells rolling: shear flow, cell-surface adhesion, and cell deformability*, J – of Biomechanics, 33, 35-43, 2000.

## Références

- Edelman. G**, *surface modulation in cell recognition and cell growth*, Science vol 192, 219-226, 1976.
- Edelman. G**, *Cell adhesion molecules*, Sciences vol 219, 450-457, 1983.
- Edelman. G**, *Cell adhesion molecules*, Science vol 219, 219-457, 1983.
- Edelman. G**, *Surface modulation in cell recognition growth*, Sciences vol 192, 218-226, 1976.
- Eggleton. C. D, Popel. A. S**, *Large deformation of red blood cell in a simple shear flow*, Physics of Fluids, vol10, N° 8, 1998.
- Elishakoff. I, Ren. Y. I, Shinozuka. M**, *New formulation of FEM for deterministic and stochastic beams through generalization of Fuchs's approach*, Comput. Methods Appl. Mech. Engrg, 1997, 235-243, 1997.
- El Naschie. M. S**, *Stress ,stability and chaos in structural engineering: an energy approach*, McGraw Hill, 214-216, 1990.
- Eniola. A. O, Hammer. D. A**, *In vitro characterization of leukocyte mimetic for targeting therapeutics to the endothelium using two receptors*, Biomaterials (26), 7136-7144, 2005.
- Evans. E, Needham. D**, *Physical properties of surfactant bilayer membranes: thermal transition-elasticity- rigidity- cohesion and colloidal interactions*, J.Phys.Chem, 91, 4219, 4228, 1987.
- Evans. E**, *Equilibrium "wetting" of surfaces by membrane-covered vesicles*, Advanced in colloid and Interface Science, 39, 103-128, 1992.
- Evans. E, Ritchie. K**, *Dynamic strength of molecular adhesion bonds*, Biophysical Journal vol 72 1541-1555, April 1997.
- Falson. G, Impollonia. N**, *A new approach for the stochastic analysis of finite element modelled structures with uncertain parameters*, Comput. Methods Appl. Mech. Engrg, 191, 5067-5085, 2002.
- Fenton. G. A**, *Simulation and analysis of random fields*, PhD thesis, Princeton universty, 1990
- Fournier. A, Fussel. D, Carpenter. L**, *Computer rendering of stochastic models*, Commun ACM, 25 (6), 371-384, 1982.
- Ghanem. R, Spanos. P. D**, *Stochastic finite elements: a spectral approach*, Dover Publications Inc, 2003.
- Gibert. J. R**, *Vibration des structures : interaction avec les fluides-sources d'excitations aléatoires*, Edit Eyrolles, 1988.
- Gié. H, Sarmant. J. P**, *Mécanique volume 2*, Lavoisier, 1985.
- Graham. L. L, Deodatis. R**, *Response and eigenvalue analysis of stochastic finite element systems with multiple correlated material and geometric properties*, Probabilistic Engineering Mechanics, 16, 11-29, 2001.
- Hammer. D. A, Lauffenburger. D. A**, *A dynamical model for receptor-mediated cell adhesion to surfaces*, Biophys. J vol 52, 475-487, 1987.



## Références

- Haussy. B, Ganghoffer. J. F**, *Modélisation mécanique du contact globule rouge/ Vaisseau sanguin : vers la mise en évidence du phénomène de rolling*, 16<sup>ème</sup> Congrès Français de Mécanique, Nice, 1-5 septembre 2003.
- Haussy. B, Ganghoffer. J. F**, *Modélisation statistique de l'endommagement : le modèle de Daniels élargi*, 15<sup>ème</sup> Congrès Français de Mécanique, Nancy, 3-7 septembre 2001.
- Haussy. B, Ganghoffer. J. F**, *Modèles discrets de l'adhésion*, Congrès Matériaux, Tours, 2002.
- Helfrich. W**, *Steric interaction of fluid membranes and in multilayer systems*, Z. Naturforsch 33a, 305-315, 1978.
- Imbert. J. F**, *Analyse des structures par éléments finis*, Cepadues Edition, 1991.
- Jabbarzadeh. E, Abrams. C. F**, *Chemiotaxis and random motility in unsteady chemoattractant field: a computational study*, Journal of theoretical Biology 235, 221-232, 2005.
- Jeppesen. C, Wong. J. Y, Kuhl. T. L, Israelachvili. J. N, Mullah. N, Zalipsky. S, Marque. C. M**, *Impact of polymer tether length on multiple ligand-receptor bond formation*, Science vol 293, 20, 2001.
- Jones. A. D, Smith. C. W, McIntire. L**, *Leukocyte adhesion under flow conditions: principles important in tissue engineering*, Biomaterials 17, 337-347, 1996.
- Katili. I**, *A new discrete Kirchhoff-Mindlin element based on Mindlin-Reissner plate theory and assumed shear strain fields- Part I: an extended DKT element for thick plate bending analysis*, International Journal for Numerical Methods in Engineering, vol. 36, 1859-1883, 1993.
- Kaverina. I, Krylyshkina. O, Small. J. V**, *Regulation of substrate adhesion dynamics during cell motility*, IJBCB 34, 746-761, 2002.
- King. M. R, Sumagin. R, Green. E. C, Simon. S. I**, *Rolling dynamics of neutrophil with redistributed L-Selectin*, Mathematical Biosciences 195, 71-79, 2005.
- Kirfel. G, Rigort. A, Borm. B, Herzog. V**, *Cell migration: mechanisms of rear detachment and the formation of migration tracks*, EJC 83, 717-724, 2004.
- Kupper. T. S**, *Selectin, T-cell rolling and inflammation*, Molecular medicine today, May 1997.
- Ladam. G, Vonna. L, Sackmann. E**, *Protrusion force transmission of amoeboid cells crawling on soft biological tissue*, Acta Biomaterialia 1, 485-497, 2005.
- Lac. E, Biesel. D. B**, *Déformation d'une capsule sphérique dans un écoulement de cisaillement simple-effet de la rhéologie de la membrane et apparition d'instabilité de flexion*, 16<sup>ème</sup> Congrès Français de Mécanique, Nice, 2003.
- Lauffenburger. D. A, Griffith. L. G**, *Who's got pull around here? cell organization in development and tissue engineering*. Proc Natl Acad Sci USA; 98: 4282-4, 2001.
- Lavalle. P, Stoltz. J. F, Senger. B, Voegel. J. C, Schaaf. P**, *Red blood cell adhesion on a solid/liquid interface*, Proc. Nat. Acad. Scie. USA, vol 93 15136-15140, december 1996.
- Lee. H. S, Ghysels. E, Bell. W. R**, *Seasonal time series and autocorrelation function estimation*, Série Scientifique C.I.R.A.N.O 97s-35, Montréal, Oct 1997.

## Références

- Lefebvre. Y, Barthès Biesel. D,** *Effet de la pression osmotique sur l'écoulement de capsules bioartificielles dans un tube*, 17<sup>ème</sup> Congrès Français de Mécanique, Troyes, 2005.
- Lenormand. G,** *Elasticité du globule rouge humain-une étude par pinces optiques*, Thèse de doctorat de l'Université Paris VI, 2001.
- Lei. W, Qiu. C,** *Neumann dynamic stochastic finite element method of vibration for structures with stochastic parameters to random excitation*, Computers and Structures, 77, 651-657, 2000.
- Lim. G, Wortis. M, Muhopadhyay. R,** *Stomatocyte-discocyte-echinocyte sequence of the human red blood: evidence for the bilayer-couple hypothesis from membrane mechanics*, PNAS, vol 99, N° 26, 2002.
- Lim. C. T, Zhou. E. H, Vedula. S. R. K, Fu. H. X,** *Experimental techniques for single molecules biomechanics*, Materials Science and Engineering 26, 1278-1288, 2006.
- Lim. C. T, Zhou. E. H, Quek. S. T,** *Mechanical models for living cells-a review*, Journal of Biomechanics (39), 195-216, 2006.
- Lipowsky. R, Seifert. U,** *Adhesion of membranes: a theoretical perspective*, Langmuir, 7, 1867-1873, 1991.
- Marina. E, Christopher. S. Chen, D. Ingber, E,** *Cellular control lies the balance of forces*, Current Opinion in cell Biology , 10:232-239, 1998.
- Marques. C. M,** *Le récepteur , le ligand et sa chaîne polymère, peut-on contrôler l'adhésion cellulaire*, CNRS infos, N° 396 : 21-22, 2001.
- Matheron. G,** *The intrinsic random functions and their application*, Advanced in Applied Probability, 5, 439-468, 1973.
- Mauret. P,** *Contribution à l'étude des moments dipolaires en chimie organique*, Annales de la faculté des sciences de Toulouse 4<sup>e</sup> série, vol 18, 5-95, 1954.
- Mefti. N, Haussy. B, Ganghoffer. J. F,** *Modelling of the behaviour of the cell-wall interface during the rolling of a single cell: a probabilistic approach*, C. R. de l'Académie des Sciences- Mécanique 332, 230-237, 2006.
- Mochizuki. A, Iwaza. Y, Takeda. Y,** *A stochastic model for cell sorting and measuring cell-cell adhesion*, Journal of Theoretical Biology 179, 129-146, 1996.
- Mochizuki. A,** *Pattern formation of the cone mosaic in the Zebrafish retina- a cell rearrangement model*, Journal of Theoretical Biology 215, 345-361, 2002.
- Naganuma. T, Deodatis. G and Shinozuka. M,** *An ARMA model for two-dimensional Process*, ASCE Journal of Engineering Mechanics, 113 (2), 234-251, 1987.
- Naili. S, Yasmineh. S,** *Un modèle de l'adhésion pour les milieux curvilignes*, C. R. Acad.Sci.Paris, t. 2, Série II b, 161-167, 2001.
- Ndri. N, Udaykumar. W. S, Tay. R. T. S,** *Computational modeling of cell adhesion and movement using a continuum-kinetic approach*, BED-vol. 50, , 367-368, Bioengineering Conference ASME 2001.

## Références

- Nougier. J. P.**, Méthodes de calcul numérique, 3<sup>ème</sup> édition, Masson, 1989.
- Nour. A.**, *Investigation stochastique sur les milieux hétérogènes par la méthode des éléments finis*, thèse de Doctorat de l'USTHB- Algérie, 2004.
- Nour. A, Slimani. A, Laouami. N, Afra. H.**, *Finite element model for probabilistic seismic response of heterogeneous soil profile*, Soil Dynamics and Earthquake Engineering, 23, 331-348, 2003.
- Novak. A, Hsu. S. C, Hagesteijn. C. L, Raveda. G, Papkoff. G, Montessano. R, Roskelley. C, Grosschedl. R, Dedlar. S.**, *Cell adhesion and the integrin-linked kinase regulate the LFA-1 and  $\beta$ -catenin signalling pathway*, Proc. Natl. Acad. Sci USA, 4374-4379, April 1998.
- Ogden. R.**, *The influence of fibre orientation distribution on the mechanical response of biological tissues*, International Workshop Complex Structure, Generalized Continua and nonlinear waves, Nancy, April 2006.
- Oliver. T, Lee. J, Jacobson. K.**, *Forces exerted by locomoting cells*, séminaire in CELL BIOLOGY, Vol 5, 139-147, 1994.
- Papadrakakis. M, Papadopoulos. V.**, *Robust and efficient methods for stochastic finite element analysis using Monte Carlo simulation*, Comput. Methods Appl. Mech, 134, 325-340, 1996.
- Papadopoulos. V, Papadrakatis. M.**, *The effect of material and thickness variability on the buckling load of shells with random initial imperfections*, Computer methods in applied mechanics and engineering, 194, 1405-1426, 2005.
- Peeters. E.**, *Biomechanics of single cells under compression*, PhD thesis, University of Endhoven, 2004.
- Pozrikidis. C.**, *Effect of membrane bending stiffness on the deformation of capsules in shear flow*, J. Fluid Mech, vol 440, 269-291, 2001.
- Picart. C, Richert. L, Schaaf. P, Voegel. J. C.**, *Cross-linking polyelectrolyte multilayer films increases their stability and changes their biological properties*, XXIX<sup>ème</sup> Congrès de la Société de Biomécanique, Créteil, 8- September 2004.
- Picinbono. B.**, *Signaux aléatoires* 1 et 2, Dunod Université, 1994.
- Pitoiset. X.**, *Méthodes spectrales pour une analyse en fatigue des structures métalliques sous chargement aléatoires multiaxiaux*, thèse de Doctorat de l'UL Bruxelles, 2001.
- Pierres. A, Benoliel. A. M, Bongrand. P.**, *Contrôle de l'adhérence cellulaire*, Médecine/Science, 16, 974-978, 2000
- Ramanujan. S, Pozrikidis. C.**, *Deformation of liquid capsules enclosed by elastic membranes in simple shear flow: large deformations and effect of fluid viscosities*, J. Fluid Mech vol 361, 117-143, 1998.
- Real. M, Filho. A. C, Maestrini. S. R.**, *Response variability in reinforced concrete structures with uncertain geometrical and material properties*, Nuclear engineering and design, 226, 205-220, 2003.
- Rees. D. A, Lloyd. C. W, Thom. D.**, *Control of grip and stick in cell adhesion through lateral relationship of membrane glycoproteins*, Nature 267:124-8, 1977.

## Références

- Richard. W, Hilal. N, Lovitt. R. W, Wright. C. J**, *direct measurement of the force of adhesion of a single biological cell using an atomic force microscope*, Colloids and Surfaces A: Physicochemical and engineering Aspect 136, 231-234, 1998.
- Richert. L, Engler. A. J, Discher. D. E, Picart. C**, *Surface measurement of the elasticity of native and cross-linked polyelectrolyte multilayer film*, XXIX<sup>ème</sup> Congrès de la Société de Biomécanique, Créteil, September 2004.
- Ruggiero. C, Mantelli. M, Curtis. A**, The effect of DLVO: hydrophilic and hydrophobic energies on the aggregation of cells in solutions, European Cells and Materials vol. 4 ., 115-117, 2002.
- Ryan. P. L, Foty. R. A, Kohn. J, Steinberg. M. S**, *Tissue spreading on implantable substrates is a competitive outcome of cell-cell vs. cell-substratum adhesivity*. Proc Natl Acad Sci USA; 98: 4323-7, 2001.
- Sackmann.. E**, *Membrane bending energy concept of vesicle and cell shapes and shape transition*, FEBS Letters 346, 3-16, 1994.
- Safran. S. A, Gov. N, Nicolas. A, Schwartz. U. S, Tlusty. T**, *Physics of cell elasticity, shape and adhesion*, Physica A 352, 171-201, 2005.
- Sagvolden. G, Giaver. I, Pettersen. E. O, Feder. J**, *Cell adhesion force microscopy*, Proc Natl Acad Sci USA, 471-476, 1999.
- Scmidt. O, Schreiber. A**, *Integration of cell adhesion reaction-a balance of forces?*, Journal of Theoretical Biology 238, 608-615, 2006.
- Schooled. G. C, Orr. A. W, Novak. I, MeisterJ. J, Schwartz. M. A, Mogilner. A**, *Model of coupled transient change of Rac, Rho, adhesions and stress fibers alignment in endothelial cells responding to shear stress*, Journal of Theoretical Biology 232, 562-585, 2005.
- Schuëller. G. I**, *Computational stochastic mechanics-recent advances*, Computer and Structures, 79, 2225-2234, 2001.
- Shinozuka. M, Deotadis. G**, *Simulation of stochastic process by spectral representation*, Appl Mech Rev, vol 44, N° 4, 191-203, 1991.
- Shinozuka. M**, *Monte Carlo solution of structural dynamics*, Computers and Structures, vol 2, 855-874, 1972.
- Shinozuka. M**, *Simulation of multivariate and multidimensional random process*, The Journal of Acoustical society of America, Vol 49, N°1, 357-367, 1971.
- Shinozuka. M, Lenoe. E**, *A probabilistic model for spatial distribution of material properties*, Engineering Fracture Mechanics, Vol 8, 217-227, 1976.
- Shinozuka. M**, *Digital simulation of random processes and its applications*, Journal of Sound and Vibration, 25 (1), 111-128, 1972.
- Shinozuka. M, Deodatis. G, Zhang. R, Papageoriou. A. R**, *Modeling, synthesis and engineering application of strong earthquake wave motion*, Soil Dynamics and Earthquake Engineering, 18, 209-228, 1999.

## Références

- Simon. A**, *Intérêt de la microscopie à force atomique sur la biofonctionnalisation de matériaux : caractérisation du greffage et de l'adhésion cellulaire*. Thèse de doctorat de l'Université Bordeaux I, 2002.
- Skalak. R, Evans. E. A**, *Mechanics and thermodynamics of biomembranes*, CRC Press Inc, Boca Raton, Florida, 1984.
- Small. J. V, Resch. G. P**, *The coming and going of actin: coupling protrusion and retraction in cell motility*, Current opinion in Cell Biology 17, 517-523, 2005.
- Srinivasan. R, Ruckenstein. E**, *Kinetically caused saturation in the deposition of particles of cell*, Journal of colloid and Interface Science, vol 79, N°2, 390-398, 1981.
- Stefanou. G, Papadrakakis. M**, *Stochastic finite element analysis of shells with combined random material and geometric properties*, Computer methods in applied mechanics and engineering, 193, 139-160, 2004.
- Stéphanou. A, Tracqui. P**, *Cytomechanics of cell deformation and migration: from models to experiments*, C. R. Biologies 325, pp 295-308, 2002.
- Sudret. B, Marc Berveiller, Lemaire. M**, *Eléments finis stochastiques en élasticité linéaire*, C. R. Mécanique, 332, 531-537, 2004.
- Sudret. B, Berveiller. M, Lemaire. M**, *Eléments finis stochastiques spectraux : nouvelles perspectives*, 16<sup>ème</sup> CFM, Nice, 2003.
- Tadmor. R**, *The London-van-der Waals interaction energy between objects of various geometries*, Journal of Physics Condensed Matter 13, 2000.
- Takano. R, Mochizuki. A, Iwasa. Y**, *Possibility of tissue separation caused by cell adhesion*, Journal of Theoretical Biology 221, 459-474, 2003.
- Tareste. D**, *Liaisons par chélation et liaisons Hydrogène : une mesure directe*. Thèse de doctorat de l'Université Paris VI, 2002.
- Turner. S, Sherratt. J. A, Painter. A**, *From a discrete to a continuous model of biological cell movement*, Physical Review E 69, 021910-1/021910-9, 2004.
- Turner. S, Sherratt. J. A**, *Intercellular adhesion and cancer invasion: a discrete simulation using the extended Potts model*, Journal of Theoretical Biology 216, 85-100, 2002.
- Turner. S, Sherrat. J. A, Painter. K. J**, *From a discrete to a continuous model of biological cell movement*, Physic Review, 69, 1-10, 2004.
- Vanmarcke. E. H**, *Random fields: analysis and synthesis*. MIT Press, Cambridge, 1984.
- Vanmarck. E. H, Grigoriu. M**, *Stochastic finite element analysis of simple beam*, Journal of Engineering Mechanics, vol 109, N°. 5, 1203-1214, 1983.
- Ventsel. H**, *Théorie des probabilités*, Edit Mir URSS, 1973.
- Viallat. A, Abkarian. M, Campillo. C, Faivre. M, Donat. B. P**, *Dynamique des vésicules géantes et de globules rouges sous écoulement de cisaillement*, 17<sup>ème</sup> Congrès Français de Mécanique, Troyes, 2005.

## Références

**Wache. P, Giddens. D. P, Wang. X,** *Couplage fluide-solide. Analyse 3D de l'état de contrainte d'une cellule endothéliale dans un écoulement*, 15<sup>ème</sup> Congrès Français de Mécanique, Nancy, 3-7 septembre 2001.

**Walter. A, Rehage. H, Leonhard. H,** *Shear induced deformation of microcapsules: shape oscillations and membranes folding*, Colloids and Surfaces 183, 123-132, 2001.

**Williams. T, Bjercknes. R,** *Stochastic model for abnormal clone spread through epithelial basal layer*, Nature, 236: 19-21, 1972.

**Xiao. Y, Truskey. G. A,** *Effect of Receptor-Ligand Affinity on the Strength of Endothelial cell Adhesion*, Biophysical Journal, vol 71, 2869-2884, 1996.

**Zhao. H, Stoltz. J. F, Zhuang. F, Wang. X,** *Etude dynamique de l'interaction entre molécules d'adhésion à la surface cellulaire*, 15<sup>ème</sup> Congrès Français de Mécanique, Nancy, 3-7 septembre 2001.

**Zhu. C,** *Kinetics and mechanics of cell adhesion*, Journal of Biomechanics 33 (2000) 23-33.

**Zhu. C, Bao. G, Wang. N,** *Cell mechanics: Mechanical response, cell adhesion and molecular deformation*. Annu. Rev. Biomed. Eng (02), 189-226, 2000.

## **Annexes**

### **Annexe 1**

#### **Etude paramétrique sur les processus stochastiques**

L'objet de cette Annexe est d'analyser l'impact de la variation de certains des paramètres de la Densité spectrale de puissance (DSP) sur les processus stochastiques (approche Monte Carlo).

A titre de rappel, on considère l'expression d'un processus stochastique :

$$\Delta f_i^{rand}(p\Delta x) = Re \left\{ \sum_{n=0}^{N-1} B_n \exp[i.(n\Delta\omega)(p\Delta x)] \right\}$$

où

$$p = 0, 1, \dots, N$$

$Re$  : est la partie réelle.

$$B_n = \sqrt{2} A_n e^{i\phi_n^{(i)}} \quad n=0 ; M-1.$$

$\Delta\omega = \frac{\omega_u}{N}$  est le pas de discrétisation fréquentiel.

$$A_n = \sqrt{2 S_{Af_0 Af_0}(\omega) \Delta\omega} \quad n = 0 ; N - 1$$

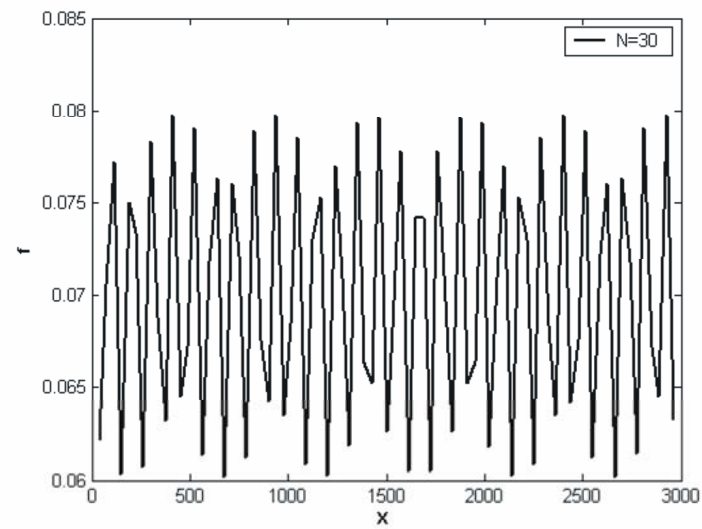
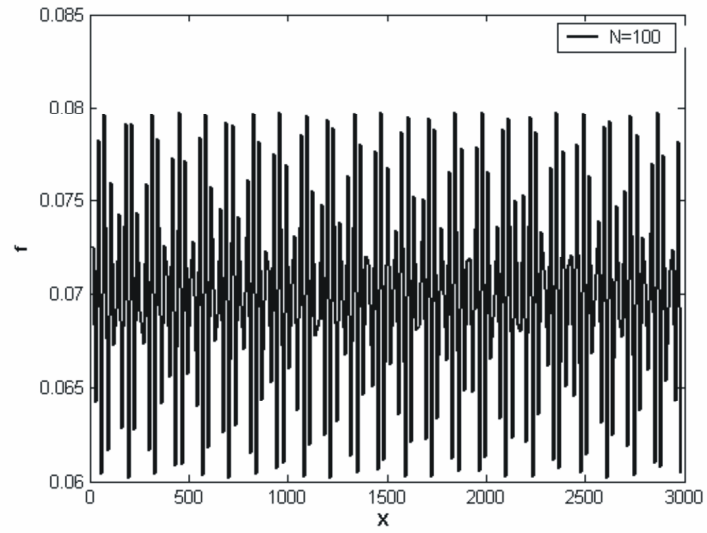
$$S_{Af_0 Af_0} = \frac{1}{4} \sigma^2 b^3 \omega^2 e^{-b|\omega|}$$

avec  $\sigma$  l'écart type,  $b$  la distance de corrélation.

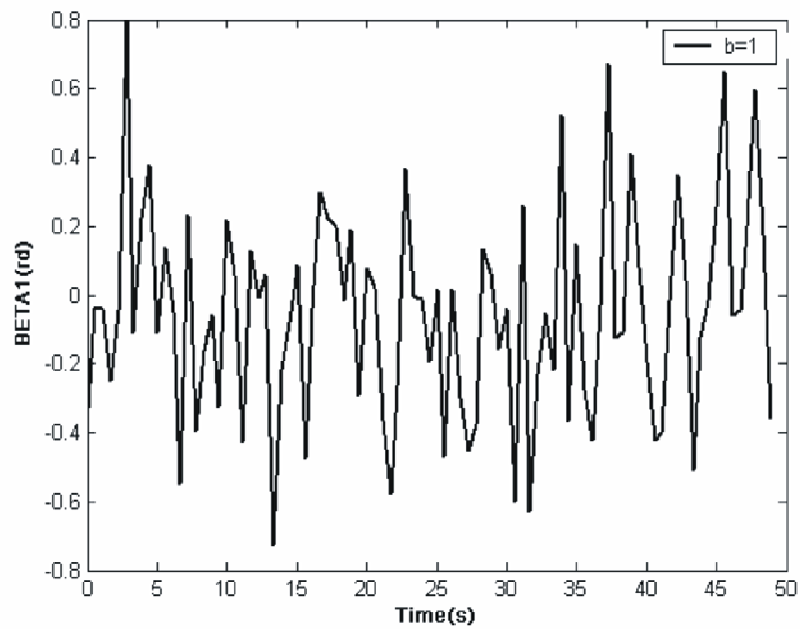
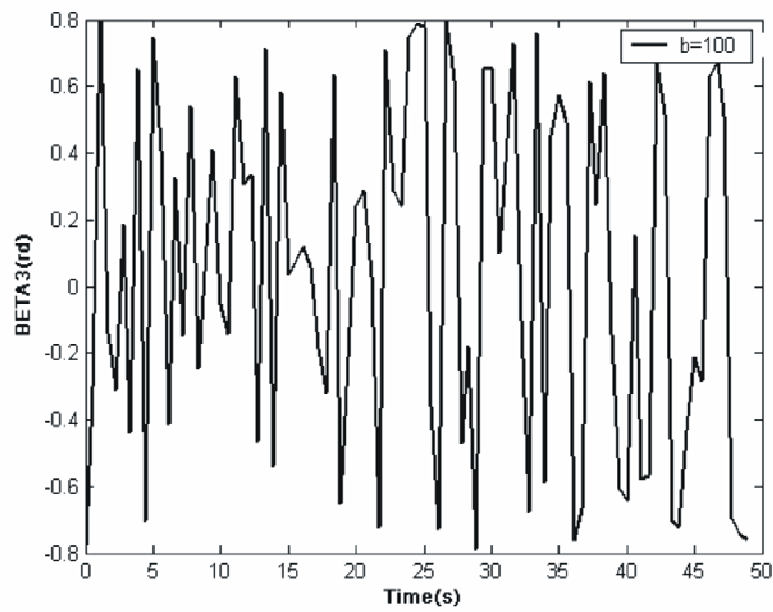


## 1. Influence du nombre d'harmoniques $N$

La fréquence de vibration est proportionnelle au nombre d'harmoniques  $N$ .



## 2. Influence de la distance de corrélation $b$



La distance de corrélation (intervalle de dépendance mutuelle des paramètres étudiés) agit sur la variation d'amplitude du processus stochastique.

## Etude paramétrique sur la Densité Spectrale de Puissance

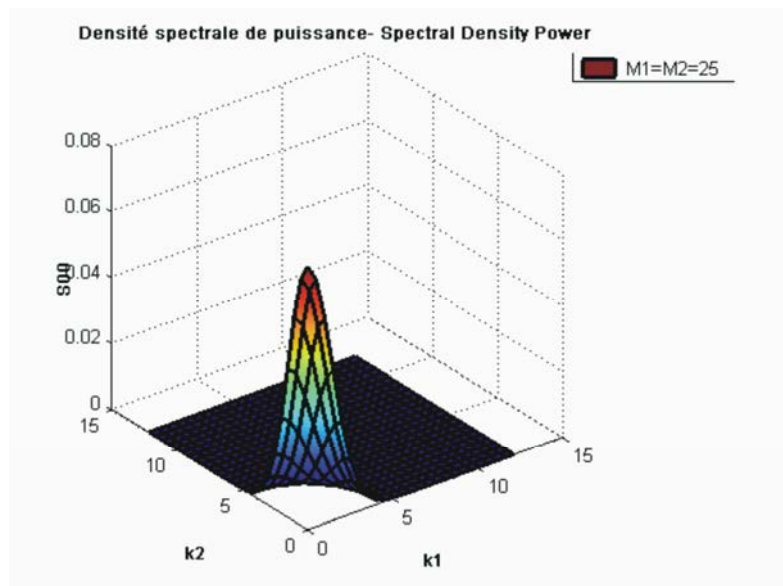
$$S_{f_0 f_0}(k_1, k_2) = \sigma^2 \frac{b_1 b_2}{4\pi} e^{-\left[\left(\frac{b_1 k_1}{2}\right)^2 - \left(\frac{b_2 k_2}{2}\right)^2\right]}$$

Avec  $\sigma$  l'écart type,  $b_1$  et  $b_2$  sont les distances de corrélation dans les deux directions  $x$  et  $y$ ,  $k_1$  et  $k_2$  sont les nombres d'ondes dans ces deux directions

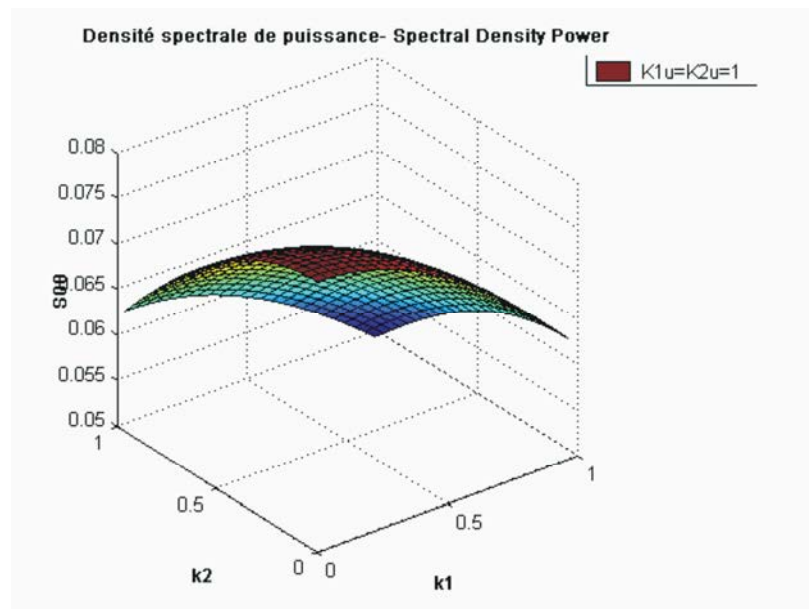
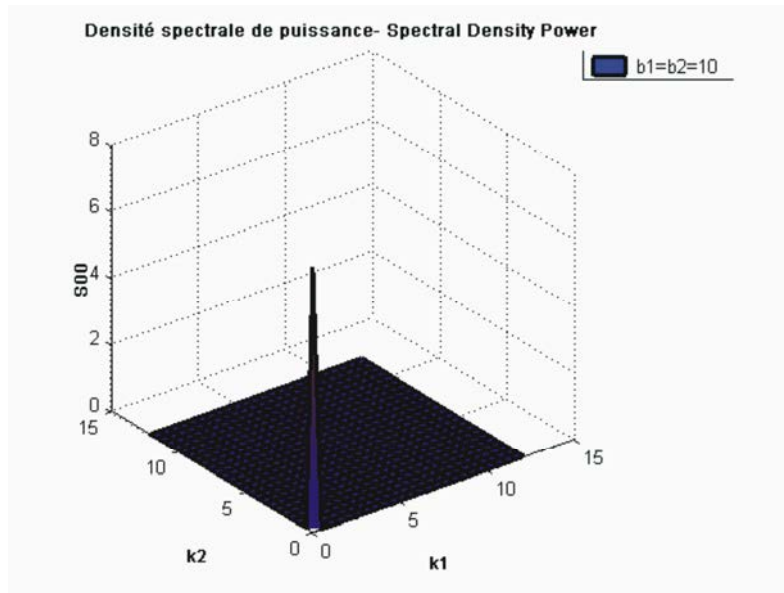
Ces simulations sont basées sur des valeurs de paramètres d'études qui correspondent à :

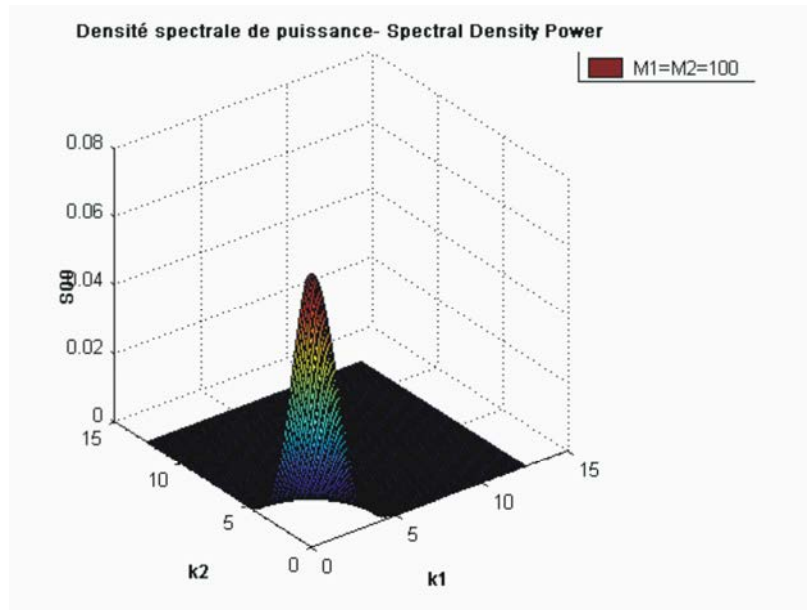
$$M_1 = M_2 = 25; \sigma = 1; b_1 = b_2 = 1; k_{1u} = k_{2u} = 12.6$$

Pour chaque simulation, la valeur d'un paramètre est modifiée pour analyser son influence sur la forme de la DSP.



Annexes





Nous constatons que le nombre de pas de discrétisation  $(M_1, M_2)$  n'a pas d'influence sur la forme de la DSP tandis que la longueur de corrélation  $(b_1, b_2)$  agit sur l'intensité (fait varier la DSP de 0.075 à 7.5). De plus, la diminution de la valeur du nombre d'onde  $(k_{1u}, k_{2u})$  conduit à une DSP de forme plus aplatie, ceci est le résultat d'un intervalle de variation de cette fonction plus restreint (entre 0-12.6 dans le cas normal et de 0-1 dans ce cas).

**Annexe 2 : Principe d'incertitude d'Heisenberg-Gabor**

Les principes de correspondance en physique quantique induisent une équivalence opérationnelle entre la quantité de mouvement (ou impulsion) et un opérateur différentiel et ceci en accord avec la relation de de Broglie :

$$p = \frac{h}{\lambda}$$

qui est le module de  $\vec{p} = \hbar \vec{k}$ .

On écrit de manière formelle :  $\vec{p} \equiv -i\hbar \vec{\nabla}$ , qui permet d'établir la relation précédente dans le cas d'une onde monochromatique de type photon.

Le résultat d'une mesure en physique quantique est la valeur moyenne de l'opérateur associé à la grandeur à mesurer prise dans un état du système étudié. Il est donc possible de définir un écart quadratique moyen associé à la qualité de la mesure effectuée (les crochets définissent une valeur moyenne dans un état donné), on écrit, pour une grandeur  $A$  :

$$\Delta A = \sqrt{\langle (A - \langle A \rangle)^2 \rangle}$$

Les principes d'incertitudes établissent des relations entre les écarts quadratiques moyens de grandeurs que l'on essaie de mesurer simultanément. Intéressons nous au couple position / quantité de mouvement, on a, trivialement :

$$I(\lambda) = \int \left| x\psi + \lambda \hbar \frac{d\psi}{dx} \right|^2 dx \geq 0, \forall \lambda$$

Le produit scalaire employé est le produit scalaire standard de la physique quantique :

$$(\langle \phi | \psi \rangle = \int \phi^* \psi d\tau).$$

$I(\lambda)$  est un trinôme du second degré en  $\lambda$ , il s'écrit :  $I(\lambda) = \langle x^2 \rangle + \lambda^2 \langle p^2 \rangle - \lambda \hbar$ , on doit donc avoir, son discriminant est négatif :

$$\langle p^2 \rangle \langle x^2 \rangle \geq \frac{\hbar^2}{4},$$

En centrant les variables aléatoires que constituent la position et la vitesse, on obtient :

$$\Delta x \Delta p \geq \frac{\hbar}{2},$$

qui constitue l'incertitude position, vitesse.

On en déduit  $\Delta E \Delta t \geq \frac{\hbar}{2}$ , incertitude énergie, temps, car  $\Delta t = \frac{\Delta x}{v}$  et  $\Delta E = \frac{p}{m} \Delta p = v \Delta p$

(énergie purement cinétique).

Ces deux principes d'incertitude se réfèrent à des états microscopiques (présence de  $\hbar$ ).

Si on écrit l'énergie d'une onde plane monochromatique sous la forme  $E = h\nu$ , on obtient une relation d'incertitude temps fréquence :

$$\Delta t \Delta \nu \geq \frac{\hbar}{2h} = \frac{1}{4\pi}, \text{ principe d'incertitude d'Heisenberg Gabor}$$

qui, cette fois ci, intéresse des phénomènes macroscopiques.

L'hypothèse de monochromaticité est compatible avec des phénomènes plus généraux moyennant l'utilisation d'une décomposition en série de Fourier.

Les mesures et les simulations numériques doivent prendre en compte la relation précédente, notamment dans l'évaluation des pas de calcul où un phénomène est, à la fois vu, de manière fréquentielle et temporelle.



## Mechanical modeling of the rolling phenomenon at the cell scale

Nacim Mefiti<sup>a,b,\*</sup>, Bernard Haussy<sup>b</sup>, Jean François Ganghoffer<sup>a</sup>

<sup>a</sup> LEMTA-ENSEM, 2 Avenue de la Forêt de Haye, BP 160, 54054 Vandoeuvre Cedex, France

<sup>b</sup> ESEO-Angers/INPL Nancy, 4 rue Merlet de la Boulaye, BP 30926, 49009 Angers Cedex, France

Received 15 September 2005; received in revised form 17 March 2006

Available online 10 May 2006

Communicated by P.R. Onck

### Abstract

Rolling is an important manifestation of cell adhesion [Viallat, A., Akarian, M., Campillo, C., Faivre, M., Pepin-Dona, B., 2005. Dynamique de vésicules géantes et de globules rouges sous écoulement de cisaillement. In: 17<sup>ème</sup> Congrès Français de Mécanique, Troyes], especially for the leukocyte cell in the immune process [Bell, G.I., Dembo, M., Bongrand, P., 1984. Cell adhesion: competition between non-specific repulsion and specific bonding. *Biophys. J.* 45, 1051–1064]. The purpose of this work is the mechanical description of the kinetic of adhesion of a single cell adhering to an extracellular wall, in terms of the failure and creation of connections during the rolling of a single adherent cell subjected to a fluid flow. A 2D model is developed in the present contribution, which describes the local behavior of the contact zone between the cell and the wall. The contact zone is assimilated to two rigid rectilinear beams linked by elastic springs, subjected to the fluid flow and to interaction forces, namely Van der Waals (attractive) and electrostatic (repulsive) forces.

The first aspect being investigated concerns the mechanism of failure of the existing connections: the distribution of the failure limits of these fibers is described as a random gaussian field. Moreover, we use a spatial and temporal discretization, thereby assuming that the mass of the cell is concentrated in nodal points, which correspond to the junction points between the cell and the wall. Using the principle of virtual work and a failure criterion, the vibration-failure behavior of the contact interface is described, neglecting mechanical damping in a first step [Mefiti, N., Haussy, B., Ganghoffer, J.F., 2005. Mechanical modeling of the rolling phenomenon at the cell scale. *Euromech Colloquium 463*, Gronnigen, Netherland].

Accounting for the maturation of the fibbers properties results in a pseudo-periodical response due to the competition between the increase of the fibbers stiffness and the increase of the applied pulling effort. The creation of new connections on a part of the cell boundary located opposite to the plasma flow, is integrated into the modeled, and analyzed. A set of free adhesion molecules – ligands and receptors – is distributed on the wall and cell external surfaces. As the ligands are subjected to the Brownian motion of the fluid particles, the orientation and the amplitude of this movement are assume to be described by gaussian random processes. The effects of the chemical affinity are accounted for as molecular Van der Waals interactions.

\* Corresponding author. Address: ESEO-Angers/INPL Nancy, 4 rue Merlet de la Boulaye, BP 30926, 49009 Angers Cedex, France. Tel.: +33 02 4186 6767; fax: +33 02 4187 9927.

E-mail address: [nacim.mefiti@eseo.fr](mailto:nacim.mefiti@eseo.fr) (N. Mefiti).

Numerical simulations emphasize the rolling phenomenon, the mechanism of which being the creation and the rupture of the bonds of the contact zone, which involve the rotation of the cell and the relaxation effects of the elastic properties of these connections.

© 2006 Elsevier Ltd. All rights reserved.

*Keywords:* Cell adhesion; Failure; Connections; Creation of fibers; Rolling; Stochastic model

## 1. Introduction

Cell adhesion plays an important role in several biological phenomena, such as the immune response (Mefii et al., 2005; Viallat et al., 2005). In this work, we develop a local 2D model of the cell–wall interface considering the various interactions being present; this model describes the two most important events that take place at the interface, namely the kinetic of failure of bonds and the creation of new connections. The influence of the plasma (fluid) flow around the cell (shell) on the contact interface (adhesion zone) is traduced in terms of the mechanical efforts exerted on the cell wall contact interface. In order to simplify the problem, this effect is assimilated to a nodal periodic force.

The overall complexity of the problem is due to the combination of several phenomena, such as the activation of the cell molecule, the transduction mechanisms, and the dispersion of (some or all) the elastic properties. We assume that the behavior of the system is random, in the spirit of the work done in (Haussy and Ganghoffer, 2005). Accordingly, the random processes theory is supposed to be the adequate framework for the quantitative description of several parameters of the cell adhesion problem.

In the literature, several works describe locally the kinematic of cell adhesion by two parameters: the forward and the reverse rate constants (Bongrand et al., 1982; Chesla et al., 1998). These parameters correspond respectively to the duration and the number of stops in the case of the flow of a cell along a wall characterized by the presence of adhesion molecules. Several models have been developed to describe the cell adhesion, essentially by the description of the adhesion kinetic, using the forward and reverse constants in deterministic approaches (Bell et al., 1984; Dembo et al., 1988; Coombs et al., 2004; Dong and Lei, 2000; Hammer and Lauffenburger, 1987) or probabilistic methods (Cozens-Roberts et al., 1990; Lavalle et al., 1996; Evans and Ritchie, 1997; Chesla et al., 1998). The connections between the cell and the extra cellular medium are assimilated to a set of elastic springs (Dembo et al., 1988; N'dri et al., 2001). The focus of this paper is the development of a mechanical model that describes the evolution and the position of the failed or newly established connections at the cell–wall interface, and their impact on the rolling of the cell.

## 2. Biological description

Rolling is a particular case of cell adhesion and it involves several phenomena of diverse nature: mechanical, physical or chemical interactions. One of the most important point concerns the adhesion molecules lying on the surface of the cell and on the wall, characterized by their chemical properties and density. The creation of connections between the cell and the wall can occur if the molecules being present, the ligands (on the cell) and the receptors (on the wall) respectively, are sufficiently close to each other, and if the chemical affinity is strong enough (Bongrand and Benoliel, 1999).

The rolling of the cell consists in the simultaneous creation and rupture of connections when the system is subjected to a fluid flow. The most important example in this case is the slowing down of the leukocyte cell during the immune defense (see Fig. 1a).

In the general case, the interface zone involves free adhesion molecules: ligands, receptors and connections, which represent the junction between the ligands of the wall and the receptors of the cell (Cozens-Roberts et al., 1990).

The cell membrane stiffness increases, in the case of an adhering cell, because of the local reinforcement of the cytoskeleton: this is due to the presence of external chemiotactic particles, which create an external signal (Bongrand, 1982; Bongrand and Benoliel, 1999).



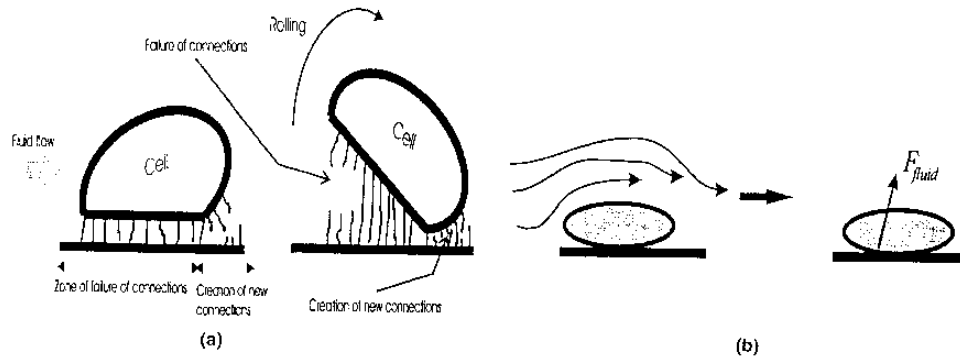


Fig. 1. Biological description of the cell-wall interface during the rolling.

### 3. Mechanical model of the cell-wall interface

#### 3.1. General description of the local approach

The local study of the rolling corresponds to the modeling of the behavior of a single adhesive cell submitted to the global action of the fluid (flow around the cell), here modeled as a punctual force (Fig. 1b). Since the ratio of the cell size to the fiber length is of the order of 1000 (N'dri et al., 2001), one can accordingly assume that the fibers stay parallel during the rolling; hence, the horizontal motion of the fibers can be neglected during the failure phenomenon. The reason for that is due to the fact that failure of the fibers occurs before the horizontal component of the displacement becomes significant (Fig. 2).

It is obvious that the intensity of the forces applied to the connections decreases in the direction of the fluid flow. Thus, we assume that the force applied to the extremity fiber  $N_b$  is negligible (Fig. 2), generating a nil vertical displacement. In this model, the kinematical parameters are the vertical displacement of the nodes  $U_i(x_i, t)$  (junctions between the connections and the cell membrane) and the rolling angle. We also suppose that the external forces (fluid-interface) are applied in the middle of the contact zone.

#### 3.2. Failure of the existing connections

We assume that the failure zone is subjected to the fluid pressure and to the interactions effects (chemical and physical) between the two surfaces (cell-wall): namely Van der Waals (attractive forces) and electrostatic (repulsive forces), and that the failure of the connections is the result of a pulling process. In order to simplify the problem, we suppose that the ligands and receptors junctions are assimilated to elastic springs in a first

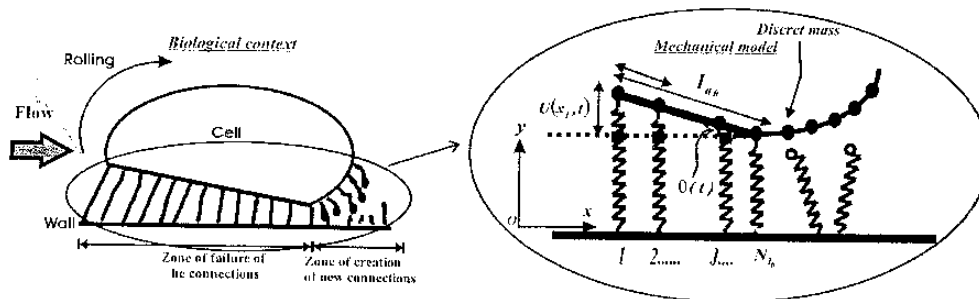


Fig. 2. Position of the contact interface zone and the 2D modeling.

approach (Dembo et al., 1988). The pulling forces correspond to the forces applied to each fiber, resulting from the distribution of the external forces (fluid-interactions). We can notice that the cell membrane in this zone remains rectilinear during the rolling, because the chemical affinity (chemiotactic particles) leads to a local increase of the stiffness of the cell membrane (Richert et al., 2004; Bongrand et al., 1982). The expressions of the energy of attraction between two plates (Tadmor, 2000) and that of the repulsive energy (Bell et al., 1984) are successively given by

$$E_{\text{vdw}} = -\frac{A_0}{12\pi} \left( \frac{1}{S^2} - \frac{1}{(S + D_0)^2} \right) \tag{1}$$

and

$$\psi(S) = \frac{\chi}{S} \exp\left(-\frac{S}{\tau}\right) \tag{2}$$

Deriving these expression w.r. to the variable  $S$ , we obtain the corresponding forces, respectively the Van der Waals and the electrostatic forces

$$F_{\text{vdw}} = -\frac{A_0 l_{a_0}}{6\pi} \left[ \frac{1}{(S + D_0)^3} - \frac{1}{S^3} \right] \tag{3}$$

$$F(S) = -\frac{\chi}{S} e^{(-S/\tau)} \left[ \frac{1}{S} + \frac{1}{\tau} \right] \tag{4}$$

Eq. (4) is the result of the minimization of the phenomenological expression of the repulsive energy between two biomembranes.

Moreover, we assume that the fluid pressure is periodic, its resultant being given by

$$F_{\text{fluid}}(t) = F_0 [1 + \sin(\omega t)] \tag{5}$$

with  $F_0$  the maximum amplitude of the fluid force,  $\omega$  its pulsation,  $A_0$  the Hamaker constant,  $l_{a_0}$  the length of the interfacial zone,  $S$  the average distance between the cell and the wall,  $D_0$  the thickness of the cell membrane and  $\tau$  a compressive parameter. Using the principle of virtual work (abbreviated PVW in the sequel) (Clough and Penzien, 1975), we can then write

$$\left[ f_{r_1} \delta U_1 + \dots + f_{r_{N_0-1}} \delta U_{N_0-1} \right] + \left[ f_{a_1} \delta U_1 + f_{a_2} \delta U_2 + \dots + f_{a_{N_0-1}} \delta U_{N_0-1} \right] - F(t) \delta U_F = 0 \tag{5'}$$

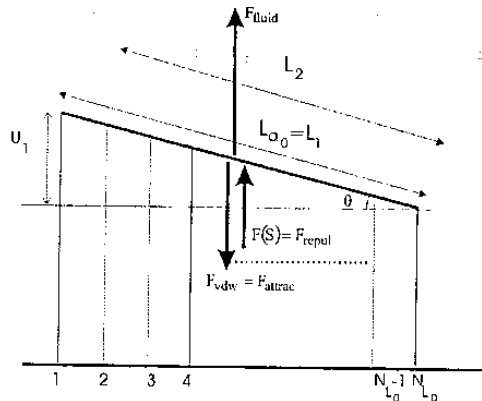


Fig. 3. Kinematic variables of the interface: vertical displacement and angle of rolling  $\theta(t)$ .

where  $f_i$  are the stiffness forces,  $f_a$  the inertial forces,  $\delta U_i$  the virtual displacement and  $F(t)$  the sum of the external forces (fluid pressure, Van der Waals and electrostatic forces). Due to the rigid beam behavior (Fig. 3), the interface can be modeled as a one degree of freedom system (angle of rolling). Thus, the expression of the equation of motion of the extremity of the fiber  $j$  is the result of the combination of the equation of equilibrium (principle of virtual work) and the resulting proportionality between the nodal displacements (Fig. 3):

$$\bar{k} \left[ \sum_{i=j}^{N_0-1} \left( \frac{l_{a0} - (i-1)d_0}{l_{a0}} \right)^2 \right] \frac{d^2 U_j(x_j, t)}{dt^2} + \bar{m} \left[ \sum_{i=j}^{N_0-1} \left( \frac{l_{a0} - (i-1)d_0}{l_{a0}} \right)^2 \right] U_j(x_j, t) = \frac{1}{2} F(t) \quad (6)$$

where  $d_0$  is the distance between two adjacent nodes,  $\bar{k}$  and  $\bar{m}$  are respectively the stiffness of a single connection and the mass of a node. We notice that the mass of the set of nodes takes into account the total mass of the cell.

We can further write Eq. (6) under the condensed form:

$$\frac{d^2 U_j(x_j, t)}{dt^2} + \frac{\bar{k}}{\bar{m}} U_j(x_j, t) = \frac{1}{2} F(t) \quad (7)$$

where  $F(t) = F_{\text{dyna}} + F_{\text{stat}}$  is the total force applied to this interface, which is composed of a dynamical (for the fluid) component and a static part (accounting for the interactions), viz:

$$F_{\text{dyna}}(t) = F_0 \sin(\omega t)$$

$$F_{\text{stat}} = F_0 - F_{\text{vdw}} + F(S)$$

with  $\bar{m}$ ,  $\bar{k}$  the generalized mass and stiffness of the system respectively, and  $\omega$  the pulsation of the fluid pressure. The vibration of the interface is described in terms of the displacement response of the fiber  $j$ , as

$$U_j(x_j, t) = \frac{-\bar{m} F_{\text{stat}}}{\bar{k}} \cos \left[ \left( \sqrt{\frac{\bar{k}}{\bar{m}}} \right) t \right] + \left[ \frac{1}{2} - \frac{F_0 \omega}{2(\bar{k} - \bar{m} \omega^2)} \right] \sqrt{\frac{\bar{m}}{\bar{k}}} \sin \left[ \sqrt{\frac{\bar{k}}{\bar{m}}} t \right] + \left( \frac{F_0}{2(\bar{k} - \bar{m} \omega^2)} \right) \sin(\omega t) + \left( \frac{\bar{m}}{\bar{k}} \right) F_{\text{stat}} \quad (8)$$

which corresponds to the rolling angle:

$$\theta(t) = \sin^{-1} \left[ \frac{U_j(x_j, t)}{l_{a0} - (j-1)d_0} \right] \quad (9)$$

The interface failure is assumed to occur in an imposed direction, namely the flow direction. Since the transverse area of a connection is assumed to be negligible, we can surmise that the rupture of the fiber  $j$  may occur only by pulling (and not by bending). The failure is accordingly supposed to be ruled by the following criterion:

$$F_j(t) \geq \bar{F}_j^{\text{rupt}} \quad (10)$$

where  $F_j(t)$ ,  $\bar{F}_j^{\text{rupt}}$  are respectively the strength applied to the fiber  $j$  and the limit of failure of this connection under traction (maximal traction a fiber can sustain). We envisage a possible fluctuation of the failure properties of the connections (Fig. 4a), around an average value  $\bar{F}_{\text{avr}}^{\text{rupt}}$ .

This fluctuation accounts for the variations of the action of the external medium (fluid) during the formation of the connections (due to the pressure, the temperature changes or other actions). However, in the case of an identical external environment, the distribution of the value of the failure limit can be assumed uniform: thus, it will be represented by its sole average value (Fig. 4b). This fluctuation can be weak or strong, depending on the context.

We here describe the spatial fluctuation of the rupture thresholds by a random process. Accordingly, as regard to the spatial distribution of the threshold rupture force on the contact interface (supposed to be an intrinsic property), the value of the limit of failure of the connection  $j$  corresponds to the average value (which

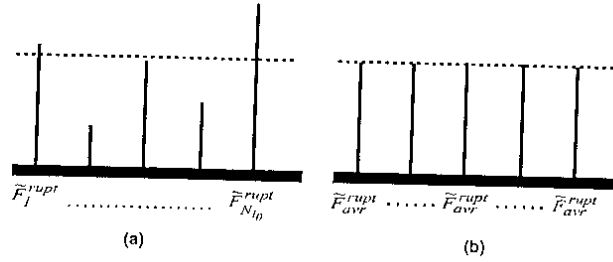


Fig. 4. Fluctuation of the nodal limit of failure: (a) spatial distribution and (b) mean value of the failure limit.

can be obtained experimentally by the micropipette technique) adjusted by a random fluctuation term (see Fig. 4):

$$\tilde{F}_j^{rupt} = \tilde{F}_{avr}^{rupt} + \Delta \tilde{F}_j^{rupt} \tag{11}$$

Introducing a maximal factor (percentage)  $F_{max}$  of the fluctuation for a normed random process, we express the failure limit as

$$\tilde{F}_j^{rupt} = \tilde{F}_{avr}^{rupt} \left( 1 + F_{max} \frac{\Delta P_j^{rand}}{\Delta P_{max}^{rand}} \right) \tag{12}$$

where  $\Delta P_j^{rand}$  is a gaussian random process with zero mean and  $\Delta P_{max}^{rand}$  the maximal value of this process. Using the spectral method, this random process is approximated by the superposition of a finite set of harmonics (Shinozuka and Deotadis, 1991):

$$\Delta P_j^{rand}(x_j) = \sqrt{2} \sum_{n=0}^{N-1} A_n \cos(\omega_n x_j + \phi_n) \tag{13}$$

with

$$A_n = \sqrt{2 S_{\Delta f_0 \Delta f_0}(\omega_n) \cdot \Delta \omega} \tag{14}$$

The integer  $n$  varies between 0 and  $N - 1$ , and  $S_{\Delta f_0 \Delta f_0}$  is the spectral density of power, which is written as (Shinozuka and Deotadis, 1991):

$$S_{\Delta f_0 \Delta f_0}(\omega) = \frac{1}{4} \sigma^2 b^3 \omega^2 e^{-b|\omega|}$$

with  $\sigma$  the standard deviation,  $b$  a parameter proportional to the correlation distance,  $\omega_n$  the pulsation, function of the upper cut-off frequency  $\omega_u$ , expressed by

$$\omega_n = n \frac{\omega_u}{N} \tag{15}$$

$N$  the number of the harmonics and  $\phi$  the random phase-shift angles of these harmonics (ranging between 0 and  $2\pi$ ).

Another point of importance is the distribution of the external forces (fluid-attractive-repulsive) exerted on the fibers interface: we assume it has a linear triangular shape (Fig. 5), because the displacement of the extremity connection is negligible, due to the direction of the flow and the previously mentioned multiscale effect (cell size vs. fiber length). The failure of the fiber  $j$  leads to a redistribution of the force applied to this fiber on the other connections (Fig. 6). This jump of force leads in turn to a vertical displacement jump. Considering the

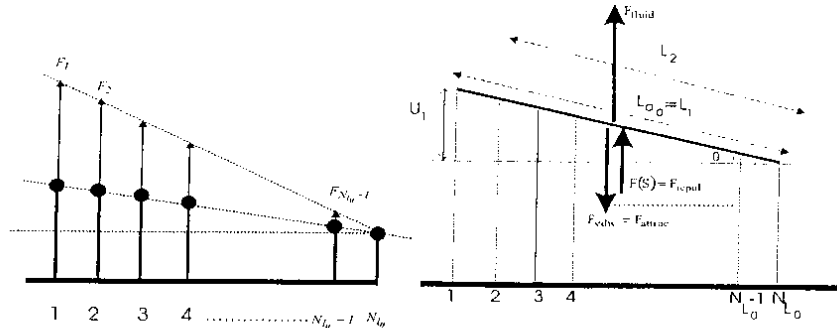


Fig. 5. Distribution of the external forces.

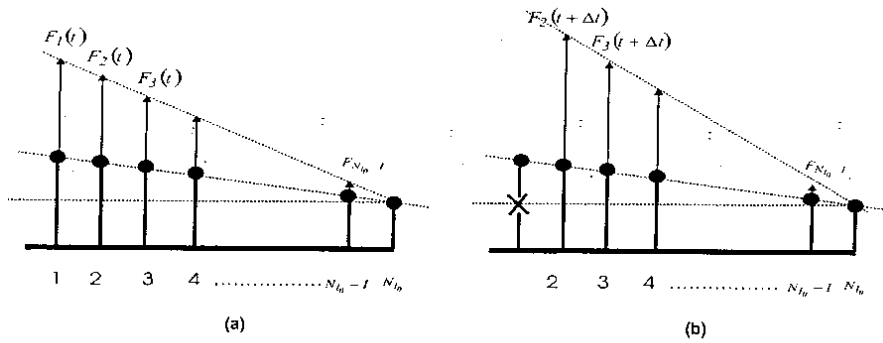


Fig. 6. Failure of the first connection and transfer of the force applied to this fiber: (a) forces applied to the fibers and (b) external forces after redistribution.

failure of the  $j$ th connection, the combination of the principle of virtual work and the consideration of a linear distribution of the connection forces lead to the expression of the force jump for the  $(j + 1)$ th connection

$$\Delta F_{j+1}(t + \Delta t) = \frac{1}{1 + \sum_{i=j+2}^{N_0-1} \left(\frac{l_i}{l_{j+1}}\right)} F_j(t) \quad (16)$$

The other force jumps are then deduced from this proportionality relation (Figs. 5 and 6).

This force jump leads in turn to a displacement jump expressed by

$$\Delta U_i(t + \Delta t) = \frac{\Delta F_i(t + \Delta t)}{\bar{k}} \quad (17)$$

in which the index  $i$  varies between  $j + 1$  and  $N_0 - 1$ .

Numerical simulations emphasize the rolling phenomenon, represented by the vibration of the contact zone (Fig. 8), the influence of the number of connections on the behavior of this zone, the distribution of the limit of failure (Fig. 7) and the vibration-rupture of this contact interface (Fig. 10).

We see in Fig. 7 the distribution of the failure force in the case of a contact interface made of 60 fibers initially, with an average force on a connection equal to 0.07 nN and a maximal fluctuation of 14% with regard to the mean failure force.

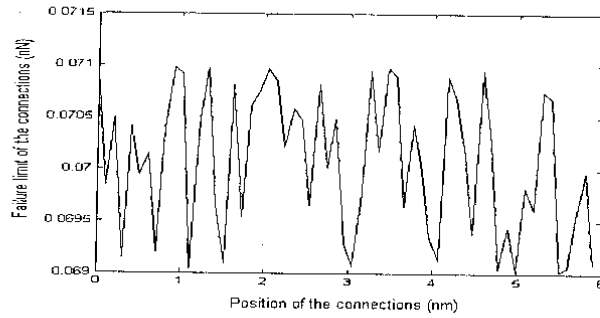


Fig. 7. Spatial distribution of the limit of failure of the fibers at the contact interface.

The response of the contact interface is periodical (without failure), because the fluid action is predominant (Fig. 8), compared to the static interaction effects (the attractive and repulsive energies in Eqs. (1) and (2) respectively). Increasing the number of connections leads to the decrease of the vibration amplitude (Fig. 9a). We also notice that in the interplay of the attractive and repulsive effects, attraction is predominant

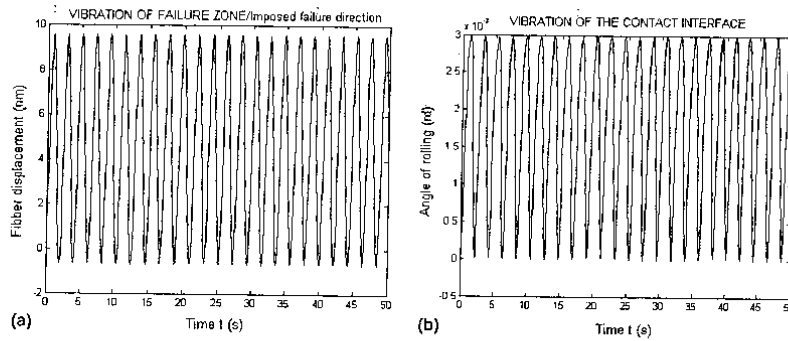


Fig. 8. Vibration of the extremity connection of the contact interface. Case without failure: (a) vertical displacement and (b) rolling angle  $\theta(t)$ .

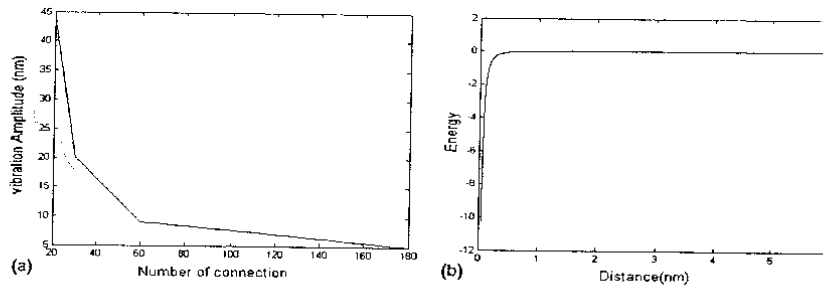


Fig. 9. Variation of the vibration amplitude (extremity connection) of the contact interface (a) variation versus the separation distance of the energy of interaction (b).

compared to the repulsive phenomenon (Fig. 9b); moreover, this interaction energy tends towards an asymptotic value.

As regard to the interplay of the failure events and the vibration, one observes an increasing amplitude of vibration until the total failure of the interface, after 5 s of solicitations (Fig. 10a). We notice an acceleration of the rupture process due to the increase of the forces applied to the fibers, caused by their redistribution (change of slope at 4.8 s in Fig. 10b). Thus, one may assimilate this phenomenon to an *avalanche* process. The behavior between 0 and 5 s is pseudo-periodic (variable amplitude), because of the high velocity of rupture, leading to a total failure of this zone after 5 s of solicitation (Fig. 10a). This phenomenon is characterized by a decrease of the number of fibers, which leads to a decreasing stiffness of the interface.

We notice that the maximal force of the fluid (0.2 nN) – which leads to a total failure of the interface – well fits to the experimental range of adhesion forces, viz [1.7 pN, 6.7 nN] (Bongrand et al., 1982). These numerical quantities represent the extreme values of the adhesion force, which are given in the literature (Bongrand et al., 1982). We notice that the adhesion force is the strength, which leads to the total rupture of the adhesion between the cell and the substratum.

### 3.3. Maturation of the connection stiffnesses

Our concern here is the modeling of the behavior of the contact zone when the fibers stiffnesses increase until a final value: this corresponds to the maturation of the ligands–receptors elastic properties (the necessary duration to reach the final value of the different properties, between the ligand receptor junction and a stable state). We consider that the contact interface is subjected to a pulling at an increasing force and to the physical interaction forces (attractive and repulsive); in this sense, we can consider this simulation is analogous to the micropipette experiment (Fig. 11).

Between the instants 0 and  $\tau_{\text{relax}}$  (the characteristic time for the maturation of the connections), the evolutions of the pulling force and the stiffness (Fig. 12) are given respectively by

$$F_{\text{asp}}(t) = F_{\text{max}}t \quad (18)$$

$$K(t) = K_{\text{max}}t \quad (19)$$

considering the same characteristic time for the aspiration force. Using the principle of virtual work, we then get the dynamical evolution equation

$$\frac{d^2U(t)}{dt^2} + \frac{K_{\text{max}}t}{mNl_0\tau_{\text{relax}}}U(t) = \left(\frac{F_{\text{max}}}{mNl_0\tau_{\text{relax}}}\right)t + \frac{\chi}{2.S}e^{-\frac{t}{\tau}}\left(\frac{1}{S} + \frac{1}{\tau}\right) - \frac{A_0l_{d_0}}{12\pi}\left(\frac{1}{(S+D_0)^3} - \frac{1}{S^3}\right) \quad (20)$$

Since an analytical solution of Eq. (20) involves the homogeneous solution, in terms of an Airy function, we use instead a numerical approach (Maple software ©). A pseudo-periodic displacement response is obtained

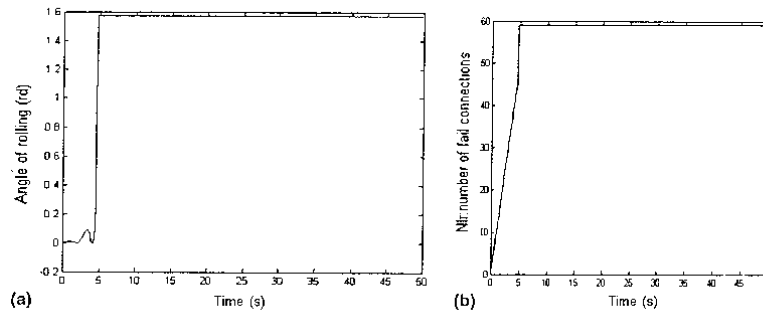


Fig. 10. Behavior of the contact interface in the case of a failure-vibration phenomenon (60 connections).

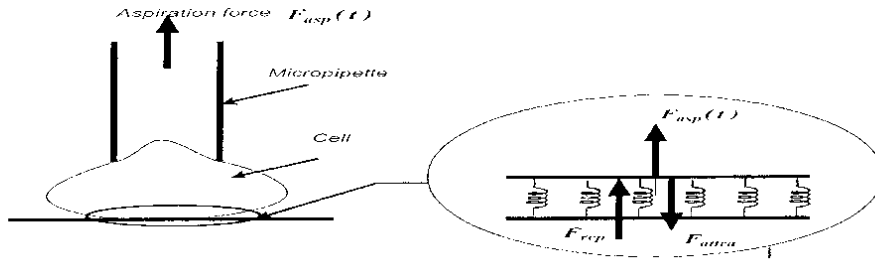


Fig. 11. Pulling of the contact interface: micropipette experiment (left) and model (right).

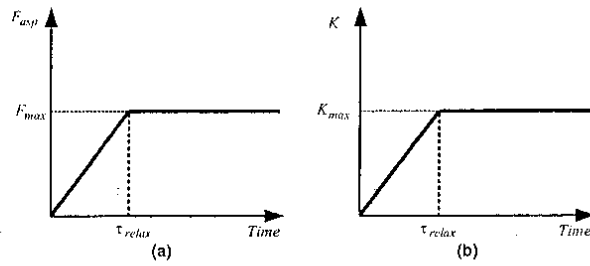


Fig. 12. Variation of the pulling force and the stiffness of the fibers.

(Fig. 13), even if the external solicitations are not periodic but linear (Fig. 12): this is due to the competition between the increasing pulling force and the variation of the connections stiffness. This phenomenon can possibly occur in the rolling, but in this section, it concerns only the pulling traction.

We notice that after 50 s (duration of the transitive step), there is a stabilization of the amplitude vibration, which corresponds to the value of the amplitude vibration that would be observed in the case of a constant stiffness (see Fig. 9a).

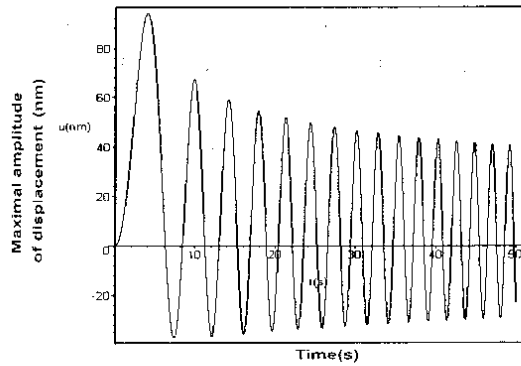


Fig. 13. Displacement response of one fiber in the case of pulling (no failure) for:  $\tau_{relax} = 50$  s;  $N_{in} = 20$ ;  $K_{max} = 0.001$  nN/nN;  $F_{max} = 0.2$  nN.



3.4. Creation of new connections

During the rolling, the part of the cell membrane which is located at the extremity of the cell downstream moves closer to the wall. This phenomenon combined with the chemical affinity between the ligands and receptors attached on the two surfaces can lead to the creation of new connections. We consider that the connection between the ligand and receptor occurs if the distance between them is sufficiently small. Moreover, the ligand complex is assimilated to a mass-spring system, subjected to the effects of the chemical affinity and the Brownian motion of the fluid particles. The initial position of the ligand complex is fixed, because (Coombs et al., 2004; Dembo et al., 1988) we neglect the molecular diffusion effects (Fig. 14).

Hence, the forces of chemical affinity and the Brownian motion are respectively assimilated to molecular Van der Waals effect if we consider the behavior of the molecule as a dipole and to a periodic force characterized by both a random pulsation and orientation. We use a Gaussian random process to describe these two fields. We also assume that the interaction effects between the molecules of the same kind are negligible (ligand–ligand or receptor–receptor).

The following kinematic criterion of junction between the ligand  $i$  and the corresponding receptor is involved:

$$\begin{cases} |x_i^l(t) - x_i^r(t)| \leq \varepsilon \\ |y_i^l(t) - y_i^r(t)| \leq \varepsilon \end{cases} \quad (21)$$

where  $(x_i^l, y_i^l)$ ,  $(x_i^r, y_i^r)$  are respectively the positions of the  $i$ th ligand and receptor and  $\varepsilon$  a critical distance of separation between these molecules (Fig. 15).

The key point here is the determination of the variation of the position of the free ligands and receptors couples under the action of the Brownian forces (random motion of the fluid particles) and the chemical affinity. Since the functional capacity of the adhesion molecules can be modulated (activation) by the signals (e.g. integrine family) and the presence of an electrical charge on several kinds of these molecules (e.g. mucine family; PSG1 is the ligand of the selectine) (Bongrand and Benoliel, 1999), we assume that the specific force can be described by a Van der Waals type attractive force (Bongrand and Benoliel, 1999):

$$F_{\text{aff}} = \frac{4}{k_b T} \left( \frac{\mu_b \mu_a}{4\pi \varepsilon_0} \right) \frac{1}{r^7} \quad (22)$$

and

$$F_{\text{brown}}(t) = F_0 \sin(\omega_{\text{rand}} t) \quad (23)$$

that are respectively the forces of chemical affinity between the molecules (we assume that the chemical affinity is assimilated to the Van der Waals effect between two dipoles) and the Brownian particles fluid motion, where

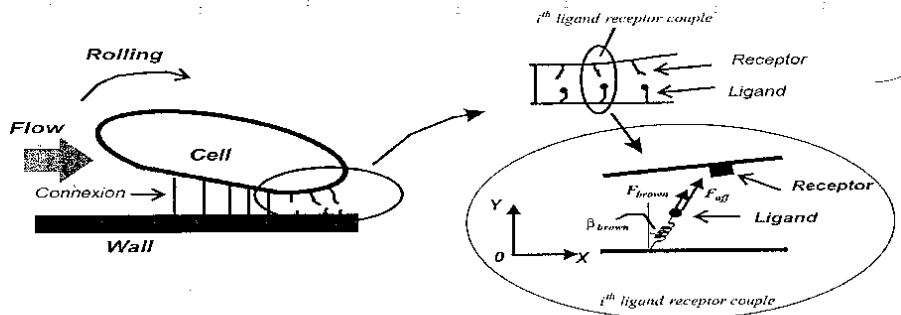


Fig. 14. Zone of creation of new connections: set of free ligands and receptors.

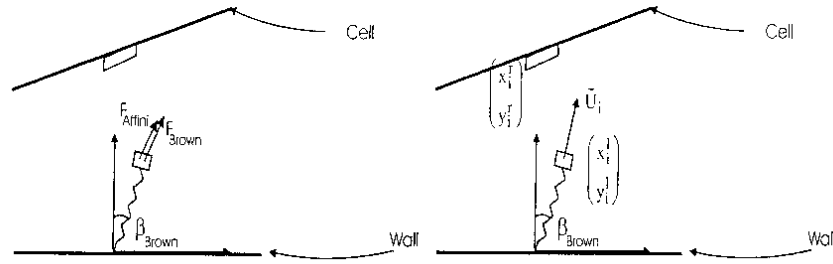


Fig. 15. Study of the  $i$ th couple ligand–receptor.

$k_b$  is the Boltzmann constant,  $T$  the absolute temperature,  $\mu_i$  the dipole moments,  $\epsilon_0$  the dielectric constant,  $F_0$  the maximal fluid force,  $\omega_{rand}$  the random pulsation of the fluid action and  $S$  the distance between the ligand and the receptor. The parameters entering (22) can be adjusted to represent the different types of adhesion molecules (e.g. LFA1) via specific experimental techniques (Mauret, 1954). Using the principle of virtual work, we obtain the equations of motion of the ligand  $i$  in the Cartesian basis, in the form

$$\begin{cases} F_{r_x} + F_{a_x} = F_{brown} + F_{aff} \\ F_{r_y} + F_{a_y} = F_{brown} + F_{aff} \end{cases} \quad (24)$$

We can further write (24) under the form:

$$\begin{cases} \frac{k_i}{m_i} U_i(t) + \frac{d^2 U_i(t)}{dt^2} = \frac{1}{m_i} \left[ F_0 \sin(\omega_{brown} t) + \frac{4}{k_b T} \left( \frac{\mu_a \mu_b}{4\pi \epsilon_0} \right) \frac{1}{S^2} \right] \cos(\beta_{brown}) \\ \frac{k_i}{m_i} V_i(t) + \frac{d^2 V_i(t)}{dt^2} = \frac{1}{m_i} \left[ F_0 \sin(\omega_{brown} t) + \frac{4}{k_b T} \left( \frac{\mu_a \mu_b}{4\pi \epsilon_0} \right) \frac{1}{S^2} \right] \sin(\beta_{brown}) \end{cases} \quad (25)$$

with the following decomposition of the displacement:

$$\vec{U}_i = U_i(t)\vec{i} + V_i(t)\vec{j} \quad (26)$$

We consider both parameters of component of motion: the orientation and the force amplitude as *random processes* during the phase of approach (Fig. 16), with

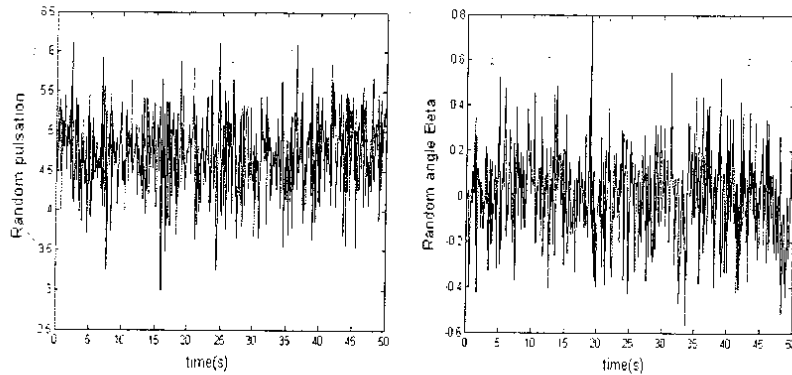


Fig. 16. Time variation of the random pulsation and the orientation of the Brownian force.

$$\beta_{\text{brown}}(t) = \sqrt{2} \sum_{n=0}^{N-1} \beta_n \cos(\omega_n t + \phi_n) \tag{27}$$

and

$$\omega_{\text{brown}}(t) = \sqrt{2} \sum_{n=0}^{N-1} \omega_n^{\text{brown}} \cos(\omega_n t + \phi_n) \tag{28}$$

The following temporal evolution of these two variables is obtained:

Since it is difficult to obtain a closed form expression of the displacement of the  $i$ th ligand, we instead solve (25) by a finite difference scheme

$$\begin{aligned} U_i(t) &= \frac{m_i}{\Delta t^2} \left[ F(t - \Delta t) - \frac{m_i}{\Delta t^2} U_i(t - \Delta t) - \left( k_i - \frac{2m_i}{\Delta t^2} \right) U_i(t - \Delta t) \right] \\ V_i(t) &= \frac{m_i}{\Delta t^2} \left[ F(t - \Delta t) - \frac{m_i}{\Delta t^2} V_i(t - \Delta t) - \left( k_i - \frac{2m_i}{\Delta t^2} \right) V_i(t - \Delta t) \right] \end{aligned} \tag{29}$$

The evolution of the  $i$ th ligand is given by

$$\begin{cases} x_i^l(t) = x_i^l(t - \Delta t) + U_i(t) \\ y_i^l(t) = y_i^l(t - \Delta t) + V_i(t) \end{cases} \tag{29'}$$

The evolution of the position of the  $i$ th receptor as a function of the rolling angle  $\theta(t)$  is

$$\begin{cases} x_i^r(t) = x_i^r(0) + 4R_c \sin \left[ \frac{(i - N_{l_0})\pi}{N_e} \right] \sin \left( \frac{\theta(t)}{2} \right) \cos \left[ \frac{\pi}{2} + \frac{\theta(t)}{2} - \sin^{-1} \left( \frac{y_i^r(0) - Y_{N_{l_0}}}{2R_c \sin \left( \frac{(i - N_{l_0})\pi}{N_e} \right)} \right) \right] \\ y_i^r(t) = y_i^r(0) + 4R_c \sin \left[ \frac{(i - N_{l_0})\pi}{N_e} \right] \sin \left( \frac{\theta(t)}{2} \right) \sin \left[ \frac{\pi}{2} + \frac{\theta(t)}{2} - \sin^{-1} \left( \frac{y_i^r(0) - Y_{N_{l_0}}}{2R_c \sin \left( \frac{(i - N_{l_0})\pi}{N_e} \right)} \right) \right] \end{cases} \tag{30}$$

where  $N_{l_0}$ ,  $N_e$  are respectively the number of connections in the failure zone and the number of the last receptor in the zone of creation of new connections.

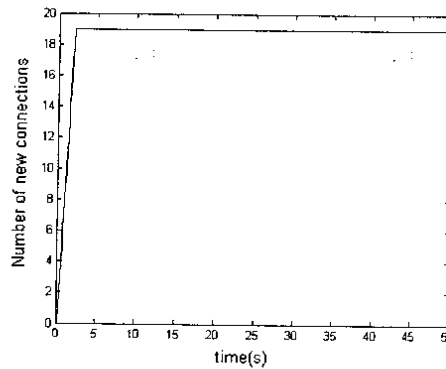


Fig. 17. Evolution of the number of the junctions.

Table 1  
Input data

$\sigma = 1$	$b = 1$	$\bar{k} = 0.001 \text{ nN/nm}$	$L_w = 6 \text{ nm}$	$\mu_a = \mu_b = 1\text{D}$
$T = 36 \text{ }^\circ\text{C}$	$r = 6 \text{ nm}$	$\bar{m} = 0.0013 \text{ nkg}$	$\tau = 10 \text{ nm}$	$\zeta_0 = 80$
$F_{\text{max}} = 14\%$	$\varepsilon = 2 \text{ nm}$	$\chi = 0.01 \text{ nN}$	$h = 10 \text{ nm}$	
$m_f = 10^{-6} \text{ nkg}$	$\omega_w = 4\pi$	$\bar{F}_{\text{rep}} \approx 0.07 \text{ nN}$	$\omega = 6.28 \text{ rad/s}$	
$k_f = 10^{-3} \text{ nN/nm}$	$N = 100$	$D_0 = 7 \text{ nm}$	$l_w = 3000 \text{ nm}$	

From the solution of system (30) in conjunction with the kinematical junction criterion (21), the junction between the ligands and receptors and the evolution of the number of new connections is obtained (Fig. 17), assuming initially 19 free molecules (ligands–receptors).

We notice that there is a total junction between the 19 free couples after 3 s of rolling. The velocity of creation of connections is dependent on the intensity and the orientation of the affinity and fluid forces. Note that the solution scheme can lead to numerical instabilities because of the multiscale effects (difference between the magnitude of the input data of the contact zone and those related to the fibers); these instabilities correspond to non-realistic values of the nodal displacements, and should therefore be avoided (Table 1).

#### 4. Conclusions

In this paper, a local description of the rolling phenomenon of a single adhering cell has been presented, focusing on the behavior of the contact interface between the cell and the wall. In this 2D model, the cell and wall are assimilated to two rigid and rectilinear beams linked by elastic springs, accounting for the local increase of the stiffness of the cell membrane in the failure zone. An identical stiffness and different limits of failure characterize the connecting fibers. The system is subjected to the effects of the fluid and the static interactions (Van der Waals attractive and electrostatic repulsive forces). As a first approximation, the cell is supposed to move as a rigid solid undergoing a rolling, following the discrete events occurring on its outer membrane (rupture and creation of connections).

The response and failure of the cell–wall contact interface are very dependent on the number of connections, their stiffness and the intensity of the external forces. The results show that the amplitude of vibration increases when the number of fibers decreases. Moreover, in the case of a variable stiffness of the springs, the response is pseudo-periodical, as the consequence of the competition between the maturation of the stiffnesses and the increase of pulling force applied to the system.

These simulations emphasize the rolling phenomenon, the rapid failure of the existing connections on the rupture zone (with a redistribution of forces), and the creation of new bonds on the adhesion zone downstream on the cell membrane. We notice that the amplitude of the force leading to a total failure of the contact interface is close to experimental results.

As a development of this model, we shall study the influence of the mechanical damping on the response and failure of the system in a 2D and 3D context, and model the cellular motility, associated to the active deformation of the cell (modeled as a shell). This deformation is due to the polymerization and depolymerization of the cytoskeleton and to the creation of new connections (motion of the receptors).

The comparison of simulations at such a fine scale to experimental results is difficult, due to the uncertainty in the value of some input data, especially the properties of the adhesion molecules. This points towards the need for the development of suitable experiments to further identify the events leading to the attachment and detachment of a single cell or a population of cells adhering to a substrate.

#### References

- Bell, G.I., Dembo, M., Bongrand, P., 1984. Cell adhesion: competition between non-specific repulsion and specific bonding. *Biophys. J.* 45, 1051–1064.
- Bongrand, P., 1982. Ligand–receptor interactions. *Rep. Prog. Phys.* 62, 921–968.
- Bongrand, P., Benoitel, A.M., 1999. Adhésion cellulaire. *RSTD* 44, 167–178.
- Bongrand, P., Capo, C., Depieds, R., 1982. Physics of cell adhesion. *Prog. Surf. Sci.* 12, 217–286.

- Chesla, C., Selvaraj, P., Zhu, C., 1998. Measuring two-dimensional receptor-ligand binding-kinetic by micropipette. *Biophys. J.* 75, 1553–1572.
- Clough, R.W., Penzien, J., 1975. *Dynamique des Structures I*, Editions EURALIS, France.
- Coombs, D., Dembo, M., Wosfy, C., Goldstein, G., 2004. Equilibrium thermodynamics of cell–cell adhesion mediated by multiple ligand–receptor pairs. *Biophys. J.* 86, 1408–1423.
- Cozens-Roberts, C., Lauffenburger, D.A., Quion, J.A., 1990. Receptor-mediated cell attachment and detachment kinetics: probabilistic model and analysis. *Biophys. J.* 58, 841–856.
- Dembo, M., Torney, D.C., Saxman, K., Hammer, D., 1988. The reaction-limited kinetics of membrane-to-surface adhesion and detachment. *Proc. R. Soc. Lond. B* 234, 55–83.
- Dong, C., Lei, X., 2000. Biomechanics of cells rolling: shear flow, cell-surface adhesion, and cell deformability. *J. Biomech.* 33, 35–43.
- Evans, E., Ritchie, K., 1997. Dynamic strength of molecular adhesion bonds. *Biophys. J.* 72, 1541–1555.
- Hammer, D.A., Lauffenburger, A., 1987. A dynamical model for receptor-mediated cell adhesion to surfaces. *Biophys. J.* 52, 475–487.
- Haussy, B., Ganghoffer, J.F., 2005. Discrete probabilistic models of damage and adhesion. *AAM* 75 (6–7), 338–354.
- Lavalle, P., Stoltz, J.F., Senger, B., Voegel, J.C., Schaaf, P., 1996. Red blood cell adhesion on a solid/liquid interface. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 93 (December), 15136–15140.
- Mauret, P., 1954. Contribution à l'étude des moments dipolaires en chimie organique. *Annales de la Faculté des Sciences de Toulouse* 4<sup>e</sup> série 18, 5–95.
- Mefti, N., Haussy, B., Ganghoffer, J. F., 2005. Mechanical modeling of the rolling phenomenon at the cell scale. *Euromech Colloquium* 463, Gronnigen, Netherland.
- N'dri, N.A., Shyy, W., Udaykumar, H.S., Tran-Son-Tay, R., 2001. Computational modeling of cell adhesion and movement using a continuum-kinetic approach. *BED-vol 50*, Bioengineering Conference ASME.
- Richert, L., Engler, A.J., Discher, D.E., Picart, C., 2004. Surface measurement of the elasticity of native and cross-linked polyelectrolyte multilayer film. In: *Proceeding of the XXIX<sup>ème</sup> Congrès de la Société de Biomécanique*, Créteil, France.
- Shinozuka, M., Deotadis, G., 1991. Simulation of stochastic process by spectral representation. *Appl. Mech. Rev.* 44 (4), 191–203.
- Tadmor, R., 2000. The London–van-der Waals interaction energy between objects of various geometries. *J. Phys. Condensed Matter* 13, 195–202.
- Viallat, A., Akarian, M., Campillo, C., Faivre, M., Pépin-Dona, B., 2005. Dynamique de vésicules géantes et de globules rouges sous écoulement de cisaillement. In: *17<sup>ème</sup> Congrès Français de Mécanique*, Troyes.

AUTORISATION DE SOUTENANCE DE THESE  
DU DOCTORAT DE L'INSTITUT NATIONAL  
POLYTECHNIQUE DE LORRAINE

o0o

VU LES RAPPORTS ETABLIS PAR :  
**Monsieur Salah RAMTANI, Université Paris 13, Villetaneuve**  
**Monsieur Christian ODDOU, Professeur, Faculté des Sciences, Créteil**

Le Président de l'Institut National Polytechnique de Lorraine, autorise :

**Monsieur MEFTI Ali Nacim**

à soutenir devant un jury de l'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE,  
une thèse intitulée :

**"Mise en œuvre d'un modèle mécanique de l'adhésion cellulaire : approche  
stochastique"**

en vue de l'obtention du titre de :

DOCTEUR DE L'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE

Spécialité : « **Mécanique Énergétique** »

Fait à Vandoeuvre, le 28 novembre 2006

Le Président de l'I.N.P.L.,

L. SCHUFFENECKER



NANCY BRABOIS  
2, AVENUE DE LA  
FORET-DE-HAYE  
BOITE POSTALE 3  
F - 5 4 5 0 1  
VANDŒUVRE CEDEX

**Titre:** *Mise en œuvre d'un modèle mécanique de l'adhésion cellulaire: approche stochastique*

### **Résumé**

L'adhésion cellulaire est un phénomène très important en biologie, elle intervient dans la défense immunitaire, la croissance des tissus sains et cancéreux ainsi que dans le développement de vecteurs médicamenteux spécifiques. Le but de ce travail est le développement d'un modèle *mécanique* décrivant des phénomènes propres à l'adhésion cellulaire à différentes échelles. La première échelle, *microscopique*, a pour objet la description des phénomènes de cinétique moléculaire soit la rupture et la création de liaisons se déroulant au niveau de l'interface de contact cellule paroi durant le *rolling*. La seconde échelle, *mésoscopique*, est relative à la modélisation des déformations actives d'une cellule adhérente durant la motilité cellulaire, par modification de la structure du cytosquelette. La troisième échelle, dite *macroscopique*, concerne la description de l'évolution dans le temps de l'adhésion d'une population de cellules soumises à l'écoulement d'un fluide. La détermination de la distribution spatiale et temporelle de certains paramètres a été mise en œuvre dans le cadre de la théorie des processus et des champs stochastiques. Des simulations ont été réalisées, mettant en évidence le *rolling*, la déformation active d'une cellule ainsi que le déroulement de l'adhésion d'une population de cellules.

**Mots clés :** adhésion, cellules, rolling, cytosquelette, modèles stochastiques, rupture, modèles analogiques

**Title:** *Development of a mechanical model for cell adhesion: a stochastic approach*

### **Abstract**

Cell adhesion is an important phenomenon in biology, especially in the immune defence and tissue growth. We focus in this work on the development of a mechanical model for the description of the cell adhesion in a multiscale context. The first one is the *microscopic* scale, which describes the molecular rupture and adhesion kinetics which occurs at the contact interface between a single cell and an extracellular wall during the rolling. At the *mesoscopic* scale, we model the active deformation of the cell during the motility phenomenon, as the result of the change of the cytoskeleton structure. At the *macroscopic* scale, describes the time evolution of the adhesion of cell population, under the action of the fluid flow. We use the stochastic field and process theories in order to describe the fluctuation of several mechanical parameters. Numerical simulations emphasize the rolling phenomenon, the deformation of a single cell, and the evolution of the adhesion of a population of cells.

**Keywords:** adhesion, cells, rolling, molecules, connections, cytoskeleton, stochastic, failure, analogical models